

ФАРМАКОЛОГИЯ

Вашему вниманию предоставляются лекции по фармакологии профессора Омской государственной медицинской академии Ю.В. Редькина

СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ, ЕЕ ЗАДАЧИ. ПОЛОЖЕНИЕ СРЕДИ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ. ПОНЯТИЕ ОБ ОСНОВНЫХ РАЗДЕЛАХ ФАРМАКОЛОГИИ

ФАРМАКОЛОГИЯ - это наука о взаимодействии химических соединений (веществ), используемых как лекарственные вещества, с живыми организмами, в частности, экспериментальных животных, человека. При этом фармакология изучает эти соединения со стороны их динамики, то есть со стороны производимых ими у животных и человека различных в качественном и количественном отношении функциональных, биохимических, морфологических изменений как во всем организме, так и в отдельных его органах и системах.

Фармакология устанавливает характер и интенсивность этих изменений, зависимость действия фармакологических средств от разных условий - от физико-химического их строения, дозы, концентрации раствора, способа и места введения в организм, от первоначального состояния организма и прочее.

Проще говоря, фармакология изучает лекарственные средства, применяемые в медицине для лечения и профилактики, а также диагностики у больных (и животных) различных заболеваний и патологических процессов, то есть, по существу, фармакология - это наука о лекарственных препаратах, используемых в медицине с различными целями. Название данной науки происходит от греческих слов PHARMACON (лекарство, активное начало) и LOGOS (слово, учение).

Термин "лекарство" является производным французского слова DROGUE (сухая трава) и под термином "лекарство" подразумевают любое вещество, которое может быть использовано с целью:

- 1) диагностики,
- 2) профилактики,
- 3) облегчения или лечения заболеваний человека или животных,
- 4) регуляции рождаемости.

По определению ВОЗ, лекарственным является любое вещество или продукт, который может быть использован или используется для исследования изменения физиологических систем или патологических процессов с пользой для реципиента.

Фармакология как наука развивается стремительными темпами. Ежегодно исследуются тысяча химических соединений. Из них в клинической практике используются лишь десятки новых высоко активных лекарственных препаратов. С каждым годом уточняются механизмы действия уже известных средств, расширяются или суживаются показания и противопоказания для их применения.

Не случайно в этой связи фармакология представляет собой один из самых сложных предметов медицины. К настоящему моменту известны уже данные о более 10000 лекарственных препаратов, а если аппроксимировать на известные лекарственные формы (например, таблетки, порошки, мази, растворы и т. д.), получится свыше 100000 единиц. Безусловно, что такое количество лекарственных препаратов не может запомнить никакой врач, и здесь на помощь приходит компьютеризация медицины, которой, конечно, принадлежит будущее. Только с помощью компьютера можно точно рассчитать взаимодействие лекарственных препаратов в организме конкретного больного, подобрать оптимальные дозы нужного препарата. В этой ситуации врач должен знать основные группы препаратов и несколько представителей из каждой, а удержать в памяти всю массу известных средств становится уже невозможным.

Для практической медицины значение фармакологии чрезвычайно велико. В результате создания огромного арсенала высокоэффективных препаратов фармакология, фармакотерапия в частности, стали универсальным методом лечения больных с большинством заболеваний.

Лекарственное воздействие остается на сегодняшний день одним из первых методов воздействия на больного человека. Тем самым в полной мере подтвердился тезис И. П. Павлова о том, что "фармакология как медицинская доктрина ... вещь чрезвычайно важная, так как уже первый прием лечения по универсальности есть введение лекарственных веществ в человеческий организм. Ведь какой бы случай ни был, даже акушерский или хирургический, почти никогда не обходится дело без того, чтобы вместе с специальными приемами не были введены в организм лекарства. Понятно, что точное изучение этого универсального орудия врача имеет или должно иметь громадное значение".

Многие фармакологические средства предназначаются для лечебно-профилактических целей, а поэтому их называют лекарствами. Но немало среди них и таких, которые в сравнительно небольших дозах способны нанести организму вред или привести к смерти. Это так называемые яды.

Необходимо заметить, что нет научных данных, на основании которых можно было бы заведомо провести грань между лекарственными и нелекарственными фармакологическими веществами и даже теми, которые ввиду их способности наносить вред организму, называются ядами.

Ядовитое и лечебное действие любого фармакологического средства зависит от ряда условий. Так, одно и то же фармакологическое средство, применяемое в различных дозах и различным способом, при различной температуре, различном состоянии организма может быть и лекарством, и ядом. Это диалектическое двуединство знаменитый врач средневековья Парацельс (1493-1541) точно отразил своим постулатом: "Все есть яд и ничто не лишено ядовитости". Даже поваренная соль, применяемая в чрезмерно большом количестве, вызывает смертельное отравление. В этой связи русскими учеными и было выдвинуто положение, что все лекарства - яды. В целом важно помнить, что одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарством и необходимым для жизни средством в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует в организме.

НАПРИМЕР, препарат АТРОПИН, будучи применен в токсических дозах, оказывает губительное действие, а в малых, так называемых терапевтических дозах, имеет большое лечебное действие. Дозы МОРФИНА, которые у ребенка старшего возраста вызывают лечебный эффект, оказывают на грудных детей смертельное действие, так как грудные дети очень чувствительны к морфину.

В настоящее время законы взаимодействия живого организма и яда изучает особая наука - токсикология (от греческого *toxicon* - яд; - *logos* - учение). А ядом могут быть любые химические вещества, вызывающие вредные, опасные или даже смертельные изменения в организме как животных, так и человека. Количественное определение и распознавание ядов, изучение условий, при которых они способны вызвать эти опасные изменения, а также лечение отравлений составляют предмет данной науки (токсикологии).

История применения лекарственных веществ в медицине восходит к древнейшим временам. Уже давно люди при заболеваниях инстинктивно стремились для облегчения своих страданий прибегать к той или иной терапии. Лечебные средства они черпали из мира растений, а по мере накопления опыта стали использовать вещества животного и минерального происхождения. Отыскание лечебных средств было эмпирическим, то есть на основании личного опыта, причем внимание обращалось прежде всего на такие средства, которые привлекали древнего человека формой, окраской, запахом, вкусом, сильным физиологическим действием. Самые древние письменные источники по фармакологии или лечению больных обнаружены на территориях Индии и Китая. Некоторым книгам, содержащим сведения о препаратах растительного происхождения, а также препаратах, приготовленных на основе металлов, средств животного происхождения (жабы веки, кости слона, тигра, рога, плавники и т. д.) уже около 3000 лет. Лекарственные препараты, описанные вначале в аюрведах (книгах жизни), в дальнейшем в некоторой степени были заменены химическими веществами или даже изменены алхимиками.

Самые ранние источники Восточной медицины обнаружены в Египте и королевствах Ассирии и Вавилонии. В древних египетских папирусах, в частности папирусе Эберса, которые были написаны около 3000-4000 лет назад, упоминается почти о 700 лекарственных препаратах растительного происхождения, в том числе имеются сведения об опиумном масле и касторовом масле.

Первая систематизация имеющегося опыта лечения больных лекарственными средствами была сделана в IV веке до нашей эры, когда древнегреческий врач и мыслитель Гиппократ собрал воедино медицинские наблюдения и сделал попытку дать им философское обоснование. Так как Гиппократ не был сторонником широкого применения лекарственных средств, он рекомендовал лишь логически оправданное применение простых и эффективных средств.

Дальнейшее развитие фармакология получила в трудах Галена, крупнейшего представителя Римской медицины II века нашей эры. В отличие от Гиппократа, считавшего, что в природе даны лекарства в готовом виде, Гален ввел в практику извлечение из природных материалов, чаще всего из растений, полезных начал. Такие препараты до сих пор носят название галеновых.

Дальнейшее развитие о лекарствах наука получила в трудах Авиценны (X век нашей эры). Ученый оставил замечательный труд "Канон врачебного искусства" в 5 книгах, причем вторая книга "Канона" посвящена изучению простых лекарственных средств с точки зрения практического врача.

В XVI веке, в эпоху Возрождения, против учения Гиппократа-Галена выступил крупнейший мыслитель Парацельс (Теофраст Гогенгейм). Этот врач явился основателем ятрохимии. Он дал начало химическому направлению фармакологии.

Современная же фармакология как отрасль науки сформировалась сравнительно недавно; она развилась благодаря экспериментам на животных, впервые проведенным Francois Magendie/Франсуа Мажанди (1783-1855) и Claude Bernard/Клод Бернар (1813-1878).

Принципиальное значение имело то обстоятельство, что для анализа действия лекарственных средств стали использоваться экспериментальные методы. Прогресс в фармакологии стал возможен благодаря развитию физиологии, биохимии и органической химии. Качественно новым этапом фармакологии явилось получение синтетических препаратов, что стимулировало зарождение химико-фармацевтической промышленности. Все это, безусловно стимулировало прогресс фармакологии и привело к открытию экспериментальных фармакологических лабораторий, а в университетах на медицинских факультетах кафедр фармакологии.

Ученик Бухгейма - Освальд Шмидеберг, назначенный в 1872 году заведующим первой из когда-либо созданных кафедр фармакологии в Страсбургском университете (Германия), считается основателем современной экспериментальной фармакологии.

Сейчас уже получение медицинского образования невозможно без знаний основ фармакологии, так как только надлежащее знакомство с данной дисциплиной позволяет проводить больному рациональную терапию.

Прогресс фармакологии неизбежно сказывается на клинических дисциплинах. По-видимому, Вам хорошо известно, какое значение для хирургии имело появление средств для наркоза, местных анестетиков, миорелаксантов, ганглиоблокаторов.

Выделение и синтез гормональных средств существенно изменили результаты лечения больных с эндокринной патологией.

Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств, в частности, лечение больных с психозами невозможно без нейролептиков (аминозин и др.).

Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и других химиотерапевтических средств.

Трансплантацию органов удалось осуществить прежде всего в связи с созданием мощных иммунодепрессивных средств (глюкокортикоиды, циклоспорин А, цитостатики). Перечисленные примеры свидетельствуют о первостепенной роли фармакологии в современной медицине.

Как уже упоминалось, важнейшей задачей фармакологии является изыскание и изучение механизмов действия новых лекарственных средств. Эту задачу ученые решают с помощью экспериментального метода, а потому данный раздел науки чаще всего называют экспериментальной, или базовой фармакологией. На студенческом уровне эту дисциплину можно назвать пропедевтической фармакологией (по аналогии с пропедевтикой внутренних болезней).

В первой же половине XX столетия, а особенно с 60-х годов нашего века, бурное развитие получила клиническая фармакология, предметом которой является изучение взаимодействия лекарственных средств с организмом человека в клинических условиях, то есть в условиях патологии. Во многих странах, в том числе и нашей, клиническая фармакология выделена в отдельную дисциплину и в системе здравоохранения работают специально подготовленные клинические фармакологи. В медицинских вузах созданы специальные кафедры клинической фармакологии, которые все более получают свой официальный статус.

Клиническая фармакология изучает влияние лекарственных средств на больного, процессы всасывания, распределения, биологической трансформации и выделения лекарств, побочные реакции, особенности действия и влияния различных состояний организма (возраст, беременность, заболевания и т. д.) на чувствительность к лекарственным средствам, взаимодействие различных препаратов при их совместном применении, влиянии пищи на фармакологические механизмы действия лекарств и ряд других вопросов, связанных с эффективностью и переносимостью лекарственных средств.

Фармакология - наука бурно прогрессирующая. Прогресс в области лекарствоведения и фармакологии в целом привел к тому, что в последнее время выделился и обособился ряд самостоятельных научных дисциплин и направлений. Синтез отдельных веществ, затем групп соединений создал предпосылки к выделению отдельных направлений лекарственной терапии и профилактики, таких, например, как радиационная фармакология, иммунофармакология, психофармакология, педиатрическая фармакология и др.

В целом же в настоящее время фармакология как базовая наука имеет 4 основных раздела:

1. Фармакокинетика
2. Фармакодинамика
3. Фармакотерапия
4. Токсикология лекарств (нежелательное действие лекарств).

Кроме того, фармакологию еще подразделяют на общую и частную. Если общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами, то частная рассматривает конкретные фармакологические группы и отдельные препараты.

В обоих разделах особое внимание уделяется фармакодинамике и фармакокинетике лекарств, приводятся сведения о показаниях к их применению и возможных побочных эффектах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА греческое слово, PHARMACON - лекарство, KINEO - двигать. ФАРМАКОКИНЕТИКА (ФК) - это один из основных разделов фармакологии, изучающий движение лекарств, а именно она в количественном плане описывает (характеризует) абсорбцию (всасывание), распределение, биотрансформацию и экскрецию (выведение) лекарственных средств из организма. Другими словами, ФК - изучает пути прохождения и изменения лекарственных средств в организме, а также, что очень важно подчеркнуть, зависимость от этих процессов эффективности и переносимости препаратов. Фармакокинетика позволяет оценить динамику концентрации лекарственных средств в организме. Фармакокинетические исследования позволяют оценить процессы всасывания (абсорбции), распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения из организма лекарственных средств. Полученные в результате этих исследований данные создают ту качественную и количественную основу, с помощью которой можно прогнозировать степень попадания лекарственного вещества к месту его действия.

В свою очередь, эти данные необходимы для научно обоснованного выбора рациональных дозировок, путей и схем применения лекарственных средств для обеспечения наиболее эффективного лечения больных и предупреждения побочных эффектов и передозировок.

АБСОРБЦИЯ - от латинского ABSORBEO - всасываю. В фармакокинетике абсорбцией называется прохождение, проникновение через биологические мембраны лекарств. По сути клеточные мембраны представляют собой биологические "преграды" организма для лекарственного препарата.

Как известно из курсов биологии, гистологии и биохимии, молекулярное строение биологических мембран преимущественно представлено липидным слоем. Если быть более точным, то надо сказать, что между наружным и внутренним слоями белковых молекул толщиной около 3 нм лежит двойной слой фосфолипидных молекул.

Известны несколько механизмов, посредством которых лекарственные средства преодолевают тканевые барьеры. Однако все эти механизмы абсорбции можно разбить на 2 большие группы:

1) первая группа - а именно ПАССИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, осуществляемые по градиенту концентрации веществ (из мест с большим концентрационным потенциалом в область более низкой концентрации), без затраты энергии;

2) вторая группа - так называемый АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ лекарственных средств, когда проникновение лекарств через биологические мембраны клеток идет, в отличие от пассивных механизмов, с затратой метаболической энергии и осуществляется против градиента концентрации.

В свою очередь, пассивные механизмы подразделяются на несколько групп. Для нас важны 2, которые мы и разберем.

1. Фильтрация через поры мембран, через каналы. В данном случае речь идет о пассивной диффузии через так называемые "водные поры", имеющиеся между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, роговицы, эндотелия капилляров. Следует подчеркнуть, что эпителиальные клетки разделены очень узкими промежутками (0,4-1,0 нм), через которые проходят только молекулы, имеющие массу 100-150 дальтон (вода, литий, этанол, мочевины). "Водные поры" между клетками эндотелия капилляров значительно больше, и через них могут проникать молекулы, имеющие массу до 30000 дальтон (исключение составляют капилляры мозга, в основном не имеющие таких пор).

Фильтрация через поры мембран зависит от гидростатического и осмотического давления. Данный механизм абсорбции для фармакологии мало значим, так большинство современных лекарств имеет большой молекулярный вес.

Важен второй путь, а именно пассивная диффузия прямо через мембраны клеток по градиенту концентрации путем растворения в липидах мембран. Это наиболее значимый механизм, так как для большинства лекарств характерна существенно большая растворимость в липидах, чем в воде. Таким образом, для осуществления всасывания (абсорбции) по второму пути пассивной диффузии лекарство должно быть липофильно, то есть должно быть со слабой степенью ионизации. Другими словами, оно должно быть мало ионизировано, недиссоциировано.

Установлено, что если лекарственное вещество при значениях pH, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде (то есть в липофильной форме), оно лучше растворимо в липидах, чем в воде и хорошо проникает через биологические мембраны.

И наоборот, если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны клеток в различные органы и ткани, но обладает лучшей водорастворимостью.

Таким образом, скорость и степень всасывания лекарств, например, в желудке и кишечнике зависят от того, является ли вещество преимущественно водорастворимым (ионизированным, диссоциированным) или жирорастворимым (неионизированным), а это во многом определяется тем, является ли оно (лекарство) слабой кислотой или слабым основанием. От этой принадлежности зависит такая величина как константа ионизации или рКа.

Величина рКа - это тот показатель pH, при котором диссоциирует 50% молекул вещества, то есть половина (1/2) молекул вещества ионизирована. Этот показатель определяет степень диссоциации ксенобиотика, то есть чужеродного организму соединения, поступающего в его внутреннюю среду (ксенобиотиками могут быть и вещества эндогенной природы - активные радикалы, клетки мутанты, аутоантигены), в зависимости от pH среды внутри организма, куда попало лекарственное вещество. Отмеченные параметры имеют значение не только для всасывания лекарства в кровь из желудочно-кишечного тракта, но и для его проникновения через любые мембранные барьеры в организме, например, при всасывании вещества из первичной мочи (реабсорбция) в почечных канальцах.

Зная физико-химические свойства лекарственных средств и характеристику процессов проникновения ксенобиотика через различные тканевые барьеры, можно предсказать, как тот или иной препарат будет всасываться в кровь, распределяться в органах и тканях, выводиться из организма.

Данный параметр, рКа, существует от природы, он характерен для каждого вещества. Но мы можем подействовать на pH среды. А pH среды определяет степень ионизации молекул слабых кислот и слабых оснований. Здесь следует напомнить, что среди лекарств встречаются и те, и другие, хотя, пожалуй, слабых оснований больше.

Специальными исследованиями было выяснено, что степень диссоциации (ионизации) определяется согласно формуле Хендерсона-Хассельбаха:

а) ДЛЯ СЛАБЫХ КИСЛОТ:

неионизированная форма

$$\lg \frac{\text{неионизированная форма}}{\text{ионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH};$$

ионизированная форма

б) ДЛЯ СЛАБЫХ ОСНОВАНИЙ:

ионизированная форма

$$\lg \frac{\text{ионизированная форма}}{\text{неионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH}.$$

неионизированная форма

Как видим, зная рН среды и рКа вещества (для этого существуют таблицы) можно по вычисленному логарифму определить степень ионизации лекарства, а значит, степень его всасывания из желудочно-кишечного тракта и выведения почками при разных значениях рН мочи.

В качестве примера можно привести вариант, когда больному назначены таблетки ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Это слабая кислота (рКа = 3, 5) и попав в мощное кислотное содежимое, ацетилсалициловая кислота будет менее диссоциироваться, а значит очень хорошо всасываться. Напомню, что на высоте секреции соляной кислоты у взрослых рН в желудке составляет 1, 5-2, 5. В кишечнике же, где рН содежимого (менее кислый) более щелочной и составляет для 12-перстной кишки рН = 5, 0-6, 0, а для тонкого кишечника - примерно 8, 0, аспирин будет плохо всасываться, так как в этих условиях будет образовываться существенно большее количество ионизированных молекул препарата, чем в желудке.

Аналогично ведут себя соли барбитуровой кислоты (фенобарбитан и др.). Фенобарбитал будет в этих условиях хорошо реабсорбироваться, то есть всасывается и не выводится (рКа = 7, 4; рН мочи = 6, 4; 7, 4 - 6, 4 = 1, 0; $\text{antilg } 1 = 10$. Последнее означает, что в просвете почечных канальцев в этих условиях на десять неионизированных молекул фенобарбитала будет приходится лишь одна ионизированная молекула лекарства).

Другой пример: эфедрин, для которого рКа составляет 10, 6, а сам он является слабым основанием. Согласно приведенным выше уравнениям степень диссоциации эфедрина в тонком кишечнике будет минимальной (10, 6-8, 0=2, 6). Отсюда понятно, что скорее всего эфедрин будет подвергаться абсорбции в кишечнике, чем в желудке.

Лекарственные средства со свойствами сильных кислот или щелочей при рН крови и содежимого кишечника находятся в ионизированной форме и поэтому плохо абсорбируются. Например, стрептомицин, канамицин являются препаратами, обладающими свойствами сильных щелочей, поэтому всасывание их из желудочно-кишечного тракта незначительно и непостоянно. Отсюда вывод, что такие лекарства нужно вводить только парентерально.

Исходя из всего сказанного становится понятным, что при назначении того или иного лекарственного средства врач обязательно должен учитывать физиологическое состояние кишечника больного.

Замечено, что всасывание лекарств снижается, замедляется при усилении перистальтики кишечника, а также при: диарее (поносе). Изменяется абсорбция и под влияние средств, снижающих двигательную активность кишечника, например, под влиянием холинолитических средств (препараты группы атропина).

Воспалительные процессы слизистой кишечника, ее отек также сопровождаются угнетением абсорбции лекарственных средств, например резко снижается всасывание, гипотиазида у больных с застойной недостаточностью сердца.

Лекарственные средства в пищеварительном тракте подвергаются воздействию тех же самых секретов, что и вещества, содежащиеся в пище. Кислая среда желудка, кроме влияния на степень ионизации лекарств, может вызвать их химическое разрушение. Например, бензилпенициллин легко разрушается в кислой среде желудка, однако феноксиметилпенициллин более стабилен в кислой среде и потому полнее всасывается внутрь. Эритромицин также разрушается в кислой среде, однако некоторые его химические производные, а также специальные лекарственные формы, защищающие эритромицин от прямого воздействия кислоты желудочного сока, обеспечивают удовлетворительное всасывание этого препарата при приеме внутрь.

Некоторые лекарственные препараты практически полностью инактивируются ферментами ЖКТ. К таким препаратам относятся белковые или полипептидные вещества (например, кортикотропин, вазопрессин, инсулин и др.), а также некоторые гормональные препараты (прогестерон, тестостерон, альдостерон).

Соли желчных кислот, в свою очередь, могут ускорить всасывание или замедлить его при образовании нерастворимых комплексов (например, нистатин, полимиксин, ванкомицин).

На всасывание лекарств влияют объем и состав пищи, интервал времени между едой и приемом лекарств. Следует учитывать и стимулирующее действие пищи на секрецию желудочного сока и соляной кислоты. Молоко, соли железа, ионы Са, Mg, Fe (яблоки), высокое содержание углеводов, белка, жира в пище нарушают всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина, ионазида, но повышают всасывание гризеофульвина.

Прием больными различных соков приводит к сдвигу рН в кислую сторону, что приводит к распаду кислотолабильных лекарств (эритромицин).

Прием жидкости вместе с лекарствами может привести как к ускорению всасывания, так и к его замедлению. Суммируя эффекты, связанные с приемом пищи, следует выделить уменьшение или увеличение биодоступности лекарств и замедление всасываемости без изменения их биодоступности.

На абсорбцию влияет и химико-физическое строение лекарственного вещества. Например, некоторые четвертичные аммониевые соединения (содежащие четырехвалентный атом азота N), являющиеся курареподатными препаратами (тубокурарин, анатруксоний, дитилин и др.) - миорелаксантами, совершенно не проникают через липидный слой клеток, а поэтому их необходимо вводить только внутривенно.

На всасывание препарата влияет и размер его частиц. Таблетки, состоящие из больших агрегатов активного вещества, даже при длительном пребывании в ЖКТ плохо распадаются и поэтому плохо всасываются. Лекарственные вещества в дисперсной форме или эмульгированные всасываются лучше.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

2. АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (облегченное всасывание). Активный транспорт предполагает, что всасывание происходит с помощью специальных носителей (облегченное всасывание) - переносчиков, - то есть оно предполагает перенос некоторых веществ через клеточные мембраны с помощью имеющихся в них белковых переносчиков (белков-ферментов или транспортных белков). Так осуществляется перенос аминокислот (сахаров, пиримидиновых оснований) через гематоэнцефалический барьер, плаценту, слабых кислот - в проксимальных канальцах почек.

Важно помнить, что влиять на активный транспорт мы практически не можем.

Наконец, следует упомянуть еще об одном механизме всасывания - а именно о пиноцитозе. Лекарственные средства, молекулярная масса которых превышает 1000 дальтон, могут войти в клетку только с помощью пиноцитоза, то есть поглощения внеклеточного материала мембранными везикулами. Данный процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры, а также, по-видимому, комплекса цианокобаламина (витамин В-12) с внутренним фактором Касла.

Перечисленные механизмы абсорбции (всасывания) "работают", как правило, параллельно, но преобладающий вклад вносит обычно один из них (пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз). Так, в ротовой полости и в желудке главным образом реализуется пассивная диффузия, в меньшей степени - фильтрация. Другие механизмы практически не задействованы.

В тонком кишечнике нет препятствий для реализации всех механизмов всасывания; какой из них доминирует, зависит от лекарственного средства.

В толстом кишечнике и прямой кишке преобладают процессы пассивной диффузии и фильтрации. Они же являются основными механизмами всасывания лекарственных средств через кожу.

Применение любого лекарства с лечебной или профилактической целью начинается с его введения в организм или нанесения на поверхность тела. От путей введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. Существующие пути введения обычно подразделяют на ЭНТЕРАЛЬНЫЕ (то есть через пищеварительный тракт: введения через рот, под язык, в 12-перстную кишку, в прямую кишку или ректально), и ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ (то есть минуя пищеварительный тракт: в/венное введение, в/артериальное, в/мышечное, п/кожное, ингаляции - аэрозоли, газы, порошки); интратекальное или субарахноидальное введение; наконец, - местное применение лекарств: внутриматочное, введение во влагалище, введение в мочевой пузырь, внутрибрюшинное и т. д.).

От пути введения лекарственного средства во многом зависит, сможет ли оно попасть к месту действия (в биофазу) (например, в очаг воспаления) и оказать лечебный эффект.

II. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

После абсорбции лекарственные вещества попадают, как правило, в кровь, а затем разносятся в разные органы и ткани. Характер распределения лекарственного средства определяется множеством факторов, в зависимости от которых лекарство будет распределяться в организме равномерно или неравномерно. Следует сказать, что большинство лекарственных средств распределяется неравномерно и лишь незначительная часть - относительно равномерно (ингаляционные средства для наркоза). Наиболее важными факторами, влияющими на характер распределения лекарственного средства, являются: 1) растворимость в липидах,

2) степень связывания с белками плазмы крови, 3) интенсивность регионарного кровотока.

Растворимость в липидах лекарственного средства определяет способность его проникать через биологические барьеры. Это прежде всего, стенка капилляров и клеточные мембраны, являющиеся основными структурами различных гистогематических барьеров, в частности, таких как, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Неионизированные жирорастворимые лекарственные средства легко проникают через клеточные мембраны и распределяются во всех жидких средах организма. Распределение лекарственных средств, плохо проникающих через клеточные мембраны (ионизированные лекарственные вещества), осуществляется не столь равномерно.

Проницаемость ГЭБ возрастает при повышении осмотического давления плазмы крови. Различные заболевания могут изменять распределение лекарств в организме. Так развитие ацидоза может способствовать проникновению в ткани лекарств - слабых кислот, которые меньше диссоциируют в таких условиях.

Иногда распределение лекарственного вещества зависит от сродства препарата к тем или иным тканям, что приводит к их накоплению в отдельных органах и тканях. В качестве примера можно назвать образование тканевого депо в случае использования препаратов, содержащих йод (J) в тканях щитовидной железы. При использовании тетрациклинов последние могут избирательно накапливаться в костной ткани, в частности, зубах. Зубы в таком случае, особенно у детей, могут приобрести желтую окраску.

Такая избирательность действия обусловлена сродством тетрациклинов к биологическим субстратам костной ткани, а именно образованием тетрациклинкальциевых комплексов по типу хелатов (hela - клешня рака). Данные факты важно помнить, особенно педиатрам и акушер-гинекологам.

Некоторые препараты могут в больших количествах накапливаться внутри клеток, образуя клеточные депо (акрихин). Происходит это за счет связывания лекарственного вещества с внутриклеточными белками, нуклепротеидами, фосфолипидами.

Некоторые средства для наркоза в силу своей липофильности могут образовывать жировые депо, что также следует учитывать.

Депонируются лекарственные средства, как правило, за счет обратимых связей, что в принципе, определяет продолжительность их нахождения в тканевых депо. Однако если образуются стойкие комплексы с белками крови (сульфадиметоксин) или тканей (соли тяжелых металлов), то нахождение этих средств в депо существенно удлиняется.

Следует также иметь в виду, что после всасывания в системный кровоток большая часть лекарственного вещества в первые минуты попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно перфузируются кровью (сердце, печень, почки). Медленнее происходит насыщение лекарственным средством мышц, слизистых оболочек, кожи и жировой ткани. Для достижения терапевтических концентраций лекарственных веществ в этих тканях требуется время от нескольких минут до нескольких часов.

Наиболее наглядно влияние состояния гемодинамики на распределение лекарственных средств прослеживается в условиях патологии. Дело в том, что нарушения гемодинамики могут существенно изменять кинетику распределения. Так, при геморрагическом шоке или при застойной сердечной недостаточности перфузия большинства органов уменьшается. Нарушение скорости гломерулярной фильтрации и печеночного кровотока приводят к снижению соответственно почечного и печеночного клиренса, что сразу же скажется возрастанием концентрации препарата в плазме крови. Соответственно, будут увеличены интенсивность и длительность действия препарата. В качестве примера можно указать на увеличение продолжительности действия тиопентала при шоке.

Многие лекарственные вещества обладают сильным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови. Наиболее важными в этом отношении являются альбумины и в меньшей степени кислые альфа-гликопротеиды. Такое сродство лекарства приводит в конечном счете к тому, что после всасывания оно может циркулировать в крови не только в свободной форме, но и в форме, связанной с белками. Это так называемое, ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ (внеклеточное) депо лекарственного вещества, его своеобразный резервуар в крови. Фракция связанного с белками плазмы препарата является временным депо и предупреждает резкие колебания концентрации несвязанного вещества в крови и жидких средах организма. Связывание лекарственных веществ с белками плазмы ограничивает их концентрацию в тканях и в месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат может проходить через мембраны. Вещество же, находящееся в комплексе с белком, лишено специфической активности. Связывание с белками снижает диффузию лекарственного вещества в клетку и поэтому замедляет процесс метаболизма. Связывание с белками снижает количество лекарственного вещества, способного фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется и процесс его выведения (экскреция).

Практически ощутимо, если лекарственное вещество связывается с белками очень активно, то есть более чем на 90%. Сила взаимодействия белков крови и лекарства выражается сродством или аффинитетом. Из этого определения (положения) вытекают важные выводы:

Если А - лекарство,

а О - белок, то $A + B = AO$

Как видно из данного уравнения, свободная и связанная части лекарственного вещества находятся в состоянии динамического равновесия. Так как лекарство активно только лишь в свободном состоянии, то в связи с белком оно неактивно. Несколько упрощенное сравнение можно допустить, что в свободном состоянии лекарство действует на фармакологические рецепторы тканей как ключ к замку, а в связи с белком - этот ключ не работает.

От степени аффинитета, то есть силы связывания лекарства с белком зависит:

1) скорость поступления лекарственного вещества в ткани. Поскольку активность лекарственного вещества определяется частью, способной к диффузии, то препараты с высокой степенью аффинитета, высоким сродством к белкам, такие, как длительно действующие сульфаниламиды (аффинитет > 90%), действуют медленно и содержатся в интерстициальной (межклеточной) жидкости и в клетках тканей в невысоких концентрациях.

Другим примером является сердечный гликозид (дигитоксин), связывающийся с белками на 97%. После приема этого препарата внутрь он начинает действовать лишь через 5-6-7 часов.

2) От степени аффинитета лекарственные средства с белками плазмы зависят длительность их действия. Дигитоксин после 1-кратного приема оказывает фармакологический эффект в течение 2-3 дней, а остаточное его действие реализуется даже через несколько недель (14-21 день). Если при хронической сердечной недостаточности, связываемая лекарств с белками плазмы снижается, то при хронической легочной недостаточности или в послеоперационном периоде повышается (примерно на 10%). У больных со сниженной функции почек процент связывания с белками кислых лекарственных средств со свойствами кислот уменьшается.

3) Степень аффинитета лекарства с белками крови влияет на различие эффектов лекарственных веществ у людей с различной патологией. Например, при развитии у больного с ожоговой болезнью глубокой гипопроотеинемии фракция свободного лекарственного вещества увеличивается, что в такой ситуации требует снижения терапевтических доз препарата. Аналогичная ситуация может

развиться при голодании, когда, если не будет снижена доза лекарства, на обычную его дозу разовьется токсический эффект (аналогично и при лучевой болезни).

4) Одновременное применение препаратов, связывающихся с одними и теми же радикалами белковых молекул может вызвать эффект конкуренции их за связь с белками. Если в таком случае эти препараты обладают различной связывающей способностью, то есть различным аффинитетом, может произойти внезапное повышение концентрации одного из них, иногда до опасного уровня. Так, если больной получает непрямой антикоагулянт (препарат типа фенилина, неодокумарина), коагуляционный потенциал которого, скоррегирован, то при дополнительном введении (воспаление суставов) салицилатов или бутадиона в плазме крови может значительно повыситься уровень свободного препарата (антикоагулянта) вследствие вытеснения его салицилатом (бутадионом) из комплекса с белками. В результате возникает риск кровотечения. Схематично это можно отобразить следующим образом :

$A + O = AO + B = BO + A$, где B - бутадион.

Эти фармакокинетические данные стали известны лишь в последние годы.

Какова же дальнейшая судьба лекарственных средств в организме? После сывания и распределения препараты могут:

- 1) метаболизироваться под влиянием адекватных ферментов;
- 2) изменяться спонтанно, превращаясь в другие вещества без воздействия ферментов;
- 3) либо могут выводиться из организма (или экскретироваться) в неизменном виде.

Некоторые лекарственные вещества, спонтанно изменяются (эмбихин), превращаясь в другие вещества при соответствующих изменениях кислотности среды в организме. Таким образом, в живом организме лекарственные вещества подвергаются определенным изменениям или **БИОТРАНСФОРМАЦИИ**. Под биотрансформацией (или превращением, или метаболизмом) понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, способствующих их переводу в более простые, ионизированные, более полярные и, следовательно, водорастворимые компоненты (метаболиты), которые легче выводятся из организма. Другими словами, какой бы структурой ксенобиотик не обладал, встречающийся с ним адекватный фермент переводит его в состояние, удобное для выведения из организма (как правило ксенобиотик становится менее липофильным) или в состояние для использования в качестве энергетического и пластического материала (кокарбоксилаза, натрия нуклеинат). Хотя некоторые лекарственные вещества биотрансформируясь, образуют метаболиты, более активные по сравнению с вводимыми в организм веществами, подавляющее большинство лекарств инактивируется, разлагается, трансформируется до более простых, фармакологически менее активных и менее токсичных метаболитов. Биотрансформация введенных лекарств происходит преимущественно в печени, но может в почках, стенке кишечника, легких, мышцах и других органах. Процессы биотрансформации сложны и обычно включают ряд последовательных стадий, каждая из которых опосредуется определенным ферментом крови.

Различают два (2) типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: **НЕСИНТЕТИЧЕСКИЕ** и **СИНТЕТИЧЕСКИЕ**.

1. К несинтетическим реакциям относятся **ОКИСЛЕНИЕ**, **ВОССТАНОВЛЕНИЕ** и **ГИДРОЛИЗ**. Все несинтетические реакции метаболизма, называемые также метаболической трансформацией лекарственных препаратов, также можно разделить в зависимости от локализации 2-х основных биотрансформирующих систем на 2 группы:

а) основная группа реакций, по которым биотрансформируются большинство лекарственных средств, это реакции катализируемые ферментами эндоплазматического ретикула гепатоцитов или **МИКРОСОМАЛЬНЫЕ** реакции;

б) реакции, катализируемые ферментами другой локализации, **НЕМИКРОСОМАЛЬНЫЕ** реакции.

То есть, если микросомальная биотрансформирующая система, представлена ферментами эндоплазматического ретикула гепатоцитов печени, то немикросомальная система - ферментами иной локализации.

Микросомальные реакции окисления или восстановления лекарственных средств, а точнее их отдельных активных групп в структуре лекарственной молекулы, происходят при участии монооксигеназных систем, основными компонентами которых являются цитохром P-450 и никотин-амидаденин-динуклеотид фосфорированный восстановленный (НАДФ Н).

Эти цитохромы являются первичными компонентами окислительной ферментной монооксигеназной системы. В большинстве случаев фармакологическая активность таких метаболитов становится меньше активности исходного вещества.

Дальнейшее окисление лекарственных веществ происходит под влиянием других окислительных ферментов, таких как **ОКСИДАЗЫ** и **РЕДУКТАЗЫ**, при обязательном участии НАДФ и молекулярного кислорода.

Микросомальные ферменты в основном катализируют процессы окисления многих лекарственных средств, то реакции **ВОССТАНОВЛЕНИЯ** и **ГИДРОЛИЗА** этих средств, связаны не только с микросомальными, но и немикросомальными ферментами. Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа лекарственных средств, они все же играют важную роль в их метаболизме. Немикросомальная биотрансформация препаратов происходит также в печени, но может протекать в плазме крови и других тканях (желудке, кишечнике, легких). В качестве примера можно привести биотрансформацию ацетилхолина в плазме крови, осуществляемую ферментом **ЭСТЕРАЗОЙ**, в нашем случае - **АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗОЙ**. По таким реакциям биотрансформируются ряд общеупотребительных лекарств, например, аспирин и сульфаниламиды.

В основе синтетических реакций лежит образование парных эфиров лекарственных средств с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином и глутатионом, что помогает созданию вы-

сокополярных соединений, хорошо растворимых в воде, мало растворимых в липидах, плохо проникающих в ткани и в большинстве случаев фармакологически неактивных. Естественно, что эти метаболиты хорошо выводятся из организма. Таким образом, синтетические реакции ведут к образованию, синтезу нового метаболита и осуществляется с помощью реакций конъюгации, ацелирования, метилирования и пр.

В качестве примера, биотрансформации лекарственных средств по синтетическим реакциям можно привести следующую иллюстрацию. В печени взрослых антибиотик левомицетин подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой на 90% и только на 10% его экскретируется с мочой в неизменном виде. Образующиеся глюкурониды легко биотрансформируются и выводятся. Таким же путем из организма выводятся эстрогенные и глюкокортикоидные препараты, алкалоиды опия, салицилаты, барбитураты и другие средства.

С точки зрения эволюции более древний путь биотрансформации - это присоединение к ксенобиотику (конъюгация) высокополярных групп: глюкуроновой кислоты, сульфата, глицина, фосфата, ацетила, эпоксидной группы, делающих ксенобиотик более растворимыми в воде. Эволюционно более молодой путь - окислительно-восстановительный (реакции окисления, восстановления, гидролиза) рассматривается как начальная фаза биотрансформации. Продукты окисления или восстановления (I фаза) обычно подвергаются затем конъюгированию (II фаза). Таким образом, можно сказать, что реакции I фазы биотрансформации лекарственных средств обычно являются несинтетическими, тогда как реакции II фазы - синтетические.

Как правило, только после II фазы биотрансформации образуются неактивные или малоактивные соединения, поэтому именно синтетические реакции можно считать истинными реакциями дезинтоксикации ксенобиотиков, в том числе и лекарств.

С практической точки зрения важным является то обстоятельство, что с помощью ряда средств можно активно влиять на процессы микросомального преобразования лекарств. Замечено, что под влиянием лекарственных средств может развиваться как ИНДУЦИРОВАНИЕ (возрастание активности), так и ДЕПРЕССИЯ микросомальных ферментов. Веществ, стимулирующих биотрансформацию путем индукции синтеза ферментативных белков печени, значительно больше, чем веществ, подавляющих этот синтез. К таким веществам индукторам, которых в настоящее время описано более 200, относят фенobarбитал, барбитураты, гексобарбитал, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейролептики, димедрол, хинин, кордиамин, многие хлорсодержащие пестициды и инсектициды.

В активации этими веществами ферментов печени участвует микросомальная глюкуронилтрансфераза. При этом возрастает синтез РНК и микросомальных белков. Важно помнить, что индукторами усиливается не только метаболизм лекарств в печени, но и их выведение с желчью.

Все эти вещества ускоряют процессы метаболизма печени в 2-4 раза лишь за счет индуцирования синтеза микросомальных ферментов. При этом ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними или на их фоне лекарственных препаратов, но и их самих. Однако есть и большая группа веществ (ингибиторы), подавляющих и даже разрушающих цитохром Р-450, то есть основной микросомальный фермент. К числу таких лекарственных средств относится группа местных анестетиков, антиаритмических средств (анаприлин или индерал, вискен, эралдин), а также циметидин, левомицетин, бутадиион, антихолинэстеразные средства, ингибиторы МАО. Эти вещества пролонгируют эффекты препаратов, введенных вместе с ними. Кроме того, многие из ингибиторов вызывают явление аутоингибирования метаболизма (верапамил, пропранолол). Из сказанного следует, что надо при комбинации лекарств у больного учитывать такую возможность. Например, индукция микросомальных ферментов печеночных клеток фенobarбиталом лежит в основе применения этого препарата для устранения гипербилирубинемии у новорожденных с гемолитической болезнью.

Снижение эффективности лекарственных средств при их повторном применении называется толерантностью. Использование того же фенobarбитала в качестве снотворного приводит к постепенному развитию привыкания, т. е. к толерантности, что диктует необходимость повышения дозы лекарства. Особым видом привыкания является тахифилаксия.

ТАХИФИЛАКСИЯ - возникающее очень быстро привыкание, иногда уже после первого введения вещества. Так, введение эфедрина внутривенно повторно с интервалом в 10-20 минут вызывает меньший подъем АД, чем при первой инъекции. Аналогичная ситуация прослеживается при закапывании растворов эфедрина в нос.

Вещества-индукторы, активируя микросомальные ферменты, способствуют усиленному выделению из организма витамина Д, в результате чего может развиваться размягчение костей и произойти патологический перелом. Все это примеры взаимодействия лекарств.

Необходимо также помнить, что фармакологические средства можно разделить на 2 группы по скорости инактивации в печени: первые окисляются с малой скоростью, например, дифенин, карбамазепин; вторые - со средней или большой скоростью, например, имизин, изадрин, лидокаин, анаприлин.

Кроме того, метаболизм лекарственных веществ зависит как от вида и рода животных, расовой принадлежности больного, так и от возраста, пола, питания (у вегетарианцев скорость биотрансформации лекарств меньше, если в пище много белков - метаболизм усилен), состояния нервной системы, пути применения, от одновременного использования других лекарственных средств.

Более того, важно помнить, что у каждого человека своя, генетически детерминированная скорость биотрансформации. По этому поводу можно сослаться на пример с алкоголем, когда имеется индивидуальная особенность работы алкогольдегидрогеназы у индивидуума. Эти особенности индивидуальной работы ферментов в зависимости от генотипа изучает фармакогенетика.

Великолепным примером генетической зависимости может служить инактивация противотуберкулезного средства изониазида (фтивазида) путем ацетилирования. Установлено, что скорость этого процесса генетически обусловлена. Имеются лица, которые медленно инактивируют изониазид. При этом его концентрации в организме снижаются более постепенно, чем у людей с быстрой инактивацией препарата. Среди европейской популяции медленных ацетилаторов, по данным некоторых авторов отмечается 50-58, 6%, а быстрых - до 30-41, 4%. При этом, если народы Кавказа и шведы в основном быстрые ацетилаторы, то эскимосы - наоборот - относятся к медленным ацетилаторам.

Зависимость индивидуальной биотрансформации и изучает наука **ФАРМАКОГЕНЕТИКА**.

У медленных ацетилаторов определенная доза лекарственного средства дает более высокую концентрацию в крови, а потому у них может быть больше побочных эффектов. Действительно изониазид содает у 20% больных с туберкулезом, медленных ацетилаторов, осложнения в виде периферической нейропатии, а у быстрых ацетилаторов - только в 3% случаев.

Заболевания печени меняют биотрансформацию лекарственных веществ в данном органе. Для веществ, медленно трансформирующихся в печени, важную роль играет функция печеночных клеток, уровень активности которых снижается при гепатите, циррозе, уменьшая инактивацию этих веществ. Такие многофакторные особенности биотрансформации лекарств делают необходимым изучение данной проблемы в каждом конкретном случае.

Последним этапом взаимодействия лекарств с живым организмом является их выведение или **ЭКСКРЕЦИЯ**.

Лекарственные препараты, за исключением препаратов для ингаляционного наркоза, как правило, экскретируются не через те структуры, в которых происходила абсорбция (всасывание). Основными путями экскреции являются почки, печень, ЖКТ, легкие, кожа, слюнные железы, потовые железы, молоко матери. Нас в клиническом плане особенно интересуют почки.

Выведение лекарств почками определяется тремя процессами, осуществляемыми в нефроне:

- 1) пассивной клубочковой ФИЛЬТРАЦИЕЙ;
- 2) пассивной диффузией через канальцы или РЕАБСОРБЦИЕЙ;
- 3) активной канальцевой СЕКРЕЦИЕЙ.

Как видим, для лекарств характерны все физиологические процессы в нефроне. Неионизированные лекарственные вещества, хорошо абсорбирующиеся, могут подвергаться фильтрации в почечных клубочках, но из просвета почечных канальцев они могут вновь диффундировать в клетки, выстилающие канальцы. Таким образом, только очень небольшое количество препарата появляется в моче.

Ионизированные лекарственные вещества, плохо абсорбирующиеся, экскретируются почти полностью путем клубочковой фильтрации и не реабсорбируются.

Пассивная диффузия - двунаправленный процесс, и лекарственные вещества могут диффундировать через стенку канальцев в любом направлении в зависимости от концентрации их и pH среды (например, акрихин, салицилаты).

Значение pH мочи влияет на экскрецию некоторых слабых кислот и оснований. Так, слабые кислоты быстро экиминируются при щелочной реакции мочи, например барбитураты и салицилаты, а слабые основания быстро экскретируются при кислой среде (фенамин). Поэтому при остром отравлении барбитуратами необходимо подщелачивать мочу, что достигается в/венным введением растворов гидрокарбоната натрия (соды), последнее улучшает экскрецию снотворного.

Если же значение pH мочи не соответствует оптимальному для экскреции лекарственного средства значению, действие этих лекарственных веществ может быть пролонгировано.

При щелочной реакции мочи канальцевая реабсорбция слабых кислот минимальна, так как основная масса этих веществ находится в ионизированном состоянии в щелочной среде. Аналогичная ситуация в отношении слабых оснований при кислой реакции мочи. Выведение слабых оснований и кислот может быть ускорено, если высокий диурез поддерживается введением маннитола и диуретиков (мочегонных), а также корректируется значением pH мочи до оптимального применительно к данному препарату.

При патологии почек способность их экскретировать лекарственные вещества снижается. В результате даже при использовании нормальных доз препаратов уровень их в крови повышается и пролонгируется действие лекарств. В связи с этим при назначении препаратов типа, аминогликозидных антибиотиков (стрептомицин, гентамицин), кумариновых антикоагулянтов, больным со сниженной функцией почек (почечная недостаточность), требуется особый режим наблюдения.

В заключении данного раздела несколько слов о термине "ЭЛИМИНАЦИЯ". В литературе часто термины "элиминация" и "экскреция" употребляют как синонимы. Но необходимо помнить, что ЭЛИМИНАЦИЯ - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

Следствием недостаточности экскреции или элиминации может быть накопление или кумуляция лекарственного средства в организме, в его тканях. Кумуляция - (аккумулятор - накопитель) есть следствие недостаточности экскреции и элиминации, и, как правило, связана с патологией органа экскреции (печени, ЖКТ и др.) или с усилением связывания с белками плазмы, что снижает количество вещества, способного фильтроваться в клубочках.

Имеются три (3) основных пути борьбы с кумуляцией:

1) уменьшение дозы лекарственного вещества;

2) перерыв в назначении лекарств (2-3-4 дня-2 недели);

3) на первом этапе введение большой дозы (дозы насыщения), а потом перевод больного на низкую, поддерживающую дозу. Таким образом, используют, например, сердечные гликозиды (дигитоксин).

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ). ФАРМАКОДИНАМИКА. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ПОЛУЖИЗНИ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ

Информация о времени всасывания, распределения и элиминации, то есть о фармакокинетике лекарственных веществ может быть выражена математически. Это необходимо при планировании режимов клинического применения лекарственных препаратов. На основании фармакокинетических данных разрабатываются принципы рационального выбора и дозирования последних. Вместе с тем, наряду с этими расчетами, требуется постоянный клинический контроль за действием препарата, так как фармакокинетические исследования лишь дополняют этот контроль и позволяют делать более объективные выводы.

Элиминация большинства лекарственных веществ происходит в соответствии с экспоненциальной кинетикой, а именно таким образом, что за каждый равный промежуток времени из организма исчезает постоянная часть от общего количества введенного лекарственного вещества. В большинстве случаев скорость исчезновения лекарственного вещества из организма отражается в соответствующей скорости снижения уровня препарата в плазме.

Концентрация препаратов в биологических жидкостях определяется методом жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного или ферментнохимического анализа, полярографически или спектрофотометрически. Повторное определение концентраций препарата в крови на протяжении курса лечения называется ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ МОНИТОРИНГОМ. Для этой цели иногда используют слюну, являющуюся безбелковым ультрафильтратом крови.

На основании полученных значений строится график, на оси абсцисс которого отмечается время отбора проб, а на оси ординат - концентрация лекарственного вещества в биологической пробе (наиболее часто - в плазме крови) в соответствующих единицах. Полученная кривая характеризует фармакокинетические процессы, происходящие с препаратом. Так, после однократного в/венного введения концентрация лекарственного вещества в плазме уменьшается экспоненциально. Скорость экспоненциального процесса может быть охарактеризована через константу скорости (K), отражающую изменение концентрации за единицу времени или через период полужизни экспоненциального процесса (обозначаемого как $T_{1/2}$ или $t/2$). Этот период равен времени, необходимому для завершения процесса на 50%.

О выведении лекарственных средств из организма можно судить по периоду полувыведения или периоду полуэлиминации, полужизни, полусуществования, который определяют как время снижения концентрации препарата в крови на 50% от введенного количества препарата или выведения 50% биодоступного количества препарата.

Термин "ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ" более удачен, чем "ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ", так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются. Период полуэлиминации можно определить по графику "концентрация-время", измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину.

Практически важно помнить, что за один период полувыведения из организма выводится 50% лекарственного средства, за два периода - 75%, за три периода - 90%, за четыре - 94%.

Поскольку для полной элиминации экспоненциального типа требуется время более длительное, чем четыре (4) периода полужизни, то при повторном введении препарата через более короткие промежутки времени отмечается кумуляция (накопление) его. Подсчитано, что для того, чтобы достичь плато концентрации, то есть постоянной концентрации препарата в плазме, требуется около четырех периодов биологической полужизни препарата.

Важно, что снижение элиминации лекарственного средства приводит к удлинению биологического периода полужизни и пролонгированию действия препарата.

У некоторых же лекарственных средств фармакологическое действие может быть более длительным, чем можно предположить на основании их $t/2$. В связи с этим такие препараты, как гормон роста, анаприлин можно вводить с промежутками более длительными, чем их $T/2$.

Чтобы избежать опасного повышения уровня препарата в плазме у больных со сниженной элиминацией при нарушении функции печени, почек или сердечно-сосудистой системы, следует снизить поддерживающие дозы его либо за счет уменьшения каждой дозы, либо за счет удлинения интервалов между введением пропорционально удлинению периода их биологической полужизни.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для оказания терапевтического эффекта лекарственное вещество должно быть доставлено в те органы или ткани, в которых осуществляется его специфическое действие (в биофазу). При внутрисосудистом введении лекарство сразу и полностью попадает в кровеносное русло. При других путях введения (перорально, в/м, п/к и т. д.) прежде чем попасть в кровоток, лекарственное вещество должно пройти ряд биологических мембран клеток (слизистой желудка, клеток печени, мышц и т. д.) и только тогда какая-то часть его

попадет в системный кровоток. Эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы лекарственного средства попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует биологическую доступность средства (F). Таким образом, по существу, биодоступность лекарства отражает концентрацию его у рецепторов, то есть в крови и тканях организма после всасывания. Естественно, что биодоступность одного и того же средства будет разная у каждого больного. Очевидно, что при внутривенном введении лекарства биодоступность его равна приблизительно 100%, а при других путях введения биодоступность почти никогда не достигает 100%.

Различают **АБСОЛЮТНУЮ И ОТНОСИТЕЛЬНУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ**. Абсолютная биодоступность - это доля поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после в/венного введения.

Важным показателем является **ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ**, которая определяет относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата и из препаратов сравнения. Другими словами, относительная биодоступность определяется для различных серий препаратов, для лекарственных средств при измене

нии технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для различных лекарственных форм. Для определения относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или же его экскреции с мочой после одноразового или многократного введения. Этот термин важен при сравнении 2-х препаратов между собой.

Сравнительная биодоступность одних и тех же препаратов, сделанных разными фирмами (пример: кокарбоксыназа польского происхождения и сделанная в г. Днепрпетровске), определяется путем сопоставления химической, биологической и терапевтической эквивалентностей.

ХИМИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ - это совпадение у препаратов не только химической формулы лекарств, но и совпадение изомерии, пространственной конфигурации атомов в молекуле лекарственного вещества.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ означает одинаковую, равную концентрацию действующего вещества в крови при приеме препарата разных фирм.

Наконец, **ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ** подразумевает одинаковый, равноценный терапевтический эффект.

Если перечисленные 3 характеристики совпадают, говорят, что лекарственные препараты обладают равной биодоступностью (биодоступны). В настоящее время имеется много примеров того, что аналогичные препараты биологически неэквивалентны вследствие различий в биодоступности. Практикующий врач должен помнить об этом, особенно при переводе больного с одного препарата на аналогичный препарат другой фирмы.

Безусловно, что на все эти вопросы может дать ответ только новая наука - а именно **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**. Это самостоятельная наука со своим предметом и задачами исследования. Почему она выделилась в самостоятельный предмет? Прежде всего потому, что, как оказалось, не все можно изучать в эксперименте на животных. Например, психические процессы, которые в высшей степени свойственны лишь человеку.

Бурное развитие фармацевтической промышленности привело к созданию огромного количества лекарственных средств. Появилась лавина препаратов, создавших своеобразные лекарственные джунгли. Сложившаяся ситуация весьма затрудняет выбор нужного средства даже в одной группе лекарственных препаратов, мешает врачу сориентироваться на оптимальное для конкретного больного средство. На все эти вопросы помогает ответить клиническая фармакология.

В качестве примера можно привести возможности выбора препарата при коллагенозах (болезни соединительной ткани, ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка и т. д.). С одной стороны - ацетилсалициловая кислота (аспирин), но вместе с тем, имеются другие современные ненаркотические анальгетики, обладающие, по сравнению с аспирином, рядом преимуществ: напроксен, пироксикам и т. д.

Что лучше, какой препарат данному больному будет более адекватен, какой дает наиболее выраженный терапевтический эффект? На эти вопросы и помогает ответить клиническая фармакология.

Основными задачами клинического фармаколога являются:

- 1) Выбор лекарственных средств для лечения конкретного больного.
- 2) Определение наиболее подходящих для него лекарственных форм и режима их применения.
- 3) Выбор пути введения препарата.
- 4) Мониторное наблюдение за действием препарата.

Для этой цели ставят датчики, дающие постоянную картину концентрации препарата в крови на мониторе. Изучаются все другие аспекты фармакокинетики.

5) Изучение нежелательных реакций и побочных эффектов на лекарства, их устранение, а также изучение последствий взаимодействия лекарств у данного больного.

6) Передача накопленных знаний путем обучения.

7) Организация лабораторных и информационных служб, а также консультации по планированию исследований (ВОЗ, 1971).

ФАРМАКОДИНАМИКА (ФД) - это раздел фармакологии, изучающий

1) механизмы действия (то есть сущность процессов взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными рецепторами - специфическими или неспецифическими)¹.

2) фармакологические эффекты (то есть содержание и изменения влияния препарата в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии), а также 3) локализацию действия лекарств. Более коротко ФД можно определить как раздел фармакологии, изучающий действие лекарственных средств на организм.

Обычно механизм действия лекарственного средства изучается в экспериментах на животных, так как почти всегда они одинаковы у животных и человека. Знание механизма действия лекарственного средства позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения.

Механизмов действия лекарственных средств много, но все их условно можно свести в 2 группы.

Первая группа механизмов связана с теми случаями, когда лекарства действуют на специфические рецепторы, - то есть это **РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**.

Вторая группа механизмов связана с лекарствами, которые в силу своих физико-химических свойств действуют не через рецепторы. Здесь прежде всего можно указать действие лекарственных средств на специфические ферменты их физико-химическое воздействие на мембраны клеток и прямое химическое взаимодействие с веществами клеток.

В качестве примера нерцепторных механизмов можно привести

случай со средствами для наркоза, скажем с фторотаном. Он является отличным растворителем жиров, поэтому прежде всего действует на мембраны нервных клеток, вызывая фармакологический эффект - наркоз.

Разберем основные, чаще всего встречающиеся рецепторные механизмы действия лекарственных средств.

Рецепторы в фармакологическом плане представляют собой функциональные биохимические макромолекулярные мембранные структуры, избирательно чувствительные к действию определенных химических соединений, а в нашем случае к действию лекарственных средств. Исследования последних лет показали, что фармакологические рецепторы представляют собой белки или ферменты (G-белки - одиночная пептидная цепь из 7 доменов) - в этом их принципиальное отличие от морфологических рецепторов.

Избирательная чувствительность лекарства к рецептору означает тот факт, что лекарственное вещество может, во-первых, связываться с рецептором, то есть обладает аффинитетом или сродством к нему. Другими словами, сродство или аффинитет означает способность лекарственного вещества к связи с рецептором.

Сродство или аффинитет отражает кинетические константы, связывающие лекарственное вещество, рецептор и реакцию на молекулярном уровне. Взаимодействие лекарственных веществ с рецептором приводит к возникновению ряда биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином эффекте.

Второй характеристикой лекарственного вещества является способность его вызывать фармакологический ответ, эффект после взаимодействия с рецептором. Эта способность обозначается как внутренняя активность лекарственного средства или его эффективность. До определенной степени биологическая реакция регулируется путем изменения числа рецепторов и их чувствительности.

В процессе эволюции образовались рецепторы, чувствительные к разнообразным эндогенным регуляторам. Согласно рецепторной теории, механизм действия лекарственных средств заключается в изменении скорости функционирования специфических систем организма при воздействии естественных медиаторов или экзогенных веществ на рецепторы.

Лекарственные средства, действие которых связано с прямым возбуждением или повышением функциональных возможностей (способностей) рецепторов, называются **АГОНИСТАМИ**, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, - **АНТАГОНИСТАМИ**. Другими словами, если лекарственное вещество имеет обе характеристики (то есть и сродство и внутреннюю активность), то оно является агонистом. Поэтому, агонист - это вещество с высоким аффинитетом к рецептору и высокой внутренней активностью. Если же вещество имеет способность только связываться с рецептором (то есть обладает сродством), но при этом неспособно вызывать фармакологические эффекты, то оно вызывает блокаду рецептора и называется антагонистом.

Препараты, имеющие то же сродство к рецептору, что и агонист, или более слабое, но обладающие менее выраженной внутренней

активностью, называются частичными агонистами или агонистом-антагонистом. Эти препараты, используемые одновременно с агонистами, снижают действие последних вследствие их способности занимать рецептор.

Пример: атропин - имеет большую активность, чем ацетилхолин (эндогенный медиатор). Атропин провзаимодействует с рецепторами, но так как не имеет внутренней активности, физиологического эффекта не вызовет. Ввиду большего сродства к рецептору по сравнению с ацетилхолином, он будет препятствовать действию агониста, а именно ацетилхолина, а значит являться его антагонистом.

Лекарственные вещества могут действовать подобно или противоположно эндогенным медиаторам. Если лекарственное вещество действует подобно медиатору (ацетилхолину, норадреналину и др.), - такое вещество называется МИМЕТИК. Мим - корень "мим", пантомима, мимикрия. Отсюда холиномиметик, адреномиметик.

Лекарственное вещество, препятствующее взаимодействию медиатора с рецептором, называется блокатором (холиноблокатор, адреноблокатор, гистаминоблокатор и т. д.).

В литературе можно встретить термин "литик" (лизис - растворение, физический процесс). Термин довольно старый, однако иногда используется (холинолитик, адренолитик). Таким образом, термины "литик" и "блокатор" используют как синонимы.

В медицинской практике все более широкое применение находит одновременное назначение нескольких лекарственных средств. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность или ослабляя побочные и токсические влияния. В этой связи специальный раздел фармакодинамики посвящен ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, которое классифицируют следующим образом. Выделяют ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ взаимодействие и ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ взаимодействие.

Фармацевтическое взаимодействие связано с фармацевтической несовместимостью лекарств в процессе их изготовления или хранения, а также при смешивании в одном шприце. При этом имевшаяся ранее фармакологическая активность у препаратов снижается или исчезает, а иногда появляются даже новые, токсические свойства.

Фармакологическое взаимодействие лекарств связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или основано на химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма. При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом на любом этапе прохождения их через организм больного: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Фармакодинамическое взаимодействие отражает изменение вызываемых каждым препаратом в отдельности процессов, связанных с реализацией эффекта. Иначе говоря, фармакодинамический тип взаимодействия основан на особенностях изменений механизмов и локализации действия используемых лекарственных средств, их основных эффектов. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. При этом одно лекарственное вещество может усиливать или ослаблять действие другого. Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта однонаправленно - это препараты синергисты (син - вместе, эрго - работа). Таким образом, синергизм сопровождается усилением конечного эффекта. Как правило, эти лекарственные вещества действуют на одни и те же рецепторы. Выделяют 2 варианта синергизма:

1) Эффекты совпадают по принципу простой суммы. Суммированный (или аддитивный, - лат. - additio - прибавление). Эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Например, так взаимодействуют средства для наркоза (закись азота + фторотан). Аналогичен вариант аддитивного эффекта при одновременном использовании аспирина и анальгина. Зачем это надо знать? Если аспирин больной вынужден принимать длительное время, то нужно учесть, что Аспирин действует ulcerogenно, то есть вызывает изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, а Анальгин обладает таким нежелательным эффектом как угнетение кроветворения. Учитывая аддитивный анальгетический эффект, можно без существенного риска его возникновения снизить, существенно уменьшить дозировки обоих средств, принимаемых больным.

2) Второй вариант синергизма - потенцирование или усиление эффекта. Данный вариант возникает тогда, когда при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих средств. В качестве примера можно привести взаимодействие нейролептиков (аминазин) и средств для наркоза, взаимодействие антибиотиков и противомикробных сульфониламидов.

Иногда выделяют третий (3) вариант синергизма, - сенситизацию. Сенситизация - когда один препарат в минимальной дозе усиливает действие другого в их комбинации (применение малых доз инсулина в сочетании с КСI увеличивает уровень проникновения калия в клетки).

Кроме синергизма существует явление антагонизма. Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют АНТАГОНИЗМОМ, то есть в данном случае одно лекарственное средство препятствует действию другого.

Выделяют физический, химический и физиологический антагонизм. Данный вид взаимодействия чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Примером ФИЗИЧЕСКОГО антагонизма может быть указана способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта (активированный уголь, адсорбирующий на своей поверхности яд; холестирамин).

Иллюстрацией ХИМИЧЕСКОГО взаимодействия может быть образование комплексонов (ионы некоторых тяжелых металлов - ртути, свинца - связывает пенициламин, ЭДТА), или так взаимодействует соляная кислота желудка и бикарбонат натрия (щелочь).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ антагонизм связан со взаимодействием лекарств на уровне рецепторов, о характере которого уже говорилось выше.

По аналогии с синергизмом выделяют ПРЯМОЙ (когда оба лекарственных соединения действуют на одни и те же рецепторы) и КОСВЕННЫЙ (разная локализация действия лекарственных средств) антагонизм. В свою очередь прямой антагонизм бывает КОНКУРЕНТНЫЙ и НЕ

КОНКУРЕНТНЫЙ. При конкурентном антагонизме лекарственное вещество вступает в конкурентные отношения с естественными регуляторами (медиаторами) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть снята большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Неконкурентный антагонизм - это та ситуация, когда лекарственное вещество не может вытеснить естественный медиатор из рецептора, но образует с ним (медиатором) ковалентные связи.

ТОЧКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. Основная масса рецепторов расположена на наружной и внутренней стороне мембраны клетки и ее органеллах. К наиболее частым точкам взаимодействия ЛС относятся: 1) медиаторы и гормональные рецепторы; 2) АТФ-фаза Na /K насоса, Ca²⁺, K⁺ и Na⁺ - внутримембранные каналы.

Последнее еще раз доказывает, что ЛС действуют на доступные ключевые механизмы биологических реакций, то есть на филогенетически детерминированные процессы, а не путем создания каких-то новых реакций.

Взаимодействие ЛС с рецептором происходит на уровне химических или физико-химических процессов. Наиболее часто характер реакции, ее сила, обратимость и длительность обусловлены свойствами связи ЛС с рецептором. Прочность связи зависит от расстояния электростатического взаимодействия между двумя атомами. Как правило, характер взаимодействия сложен, в нем могут участвовать различные виды связи, что определяется комплементарностью ЛС и рецептора, степенью сближения их между собой.

Самые слабые связи - вандерваальсовы (определяют специфичность взаимодействия веществ с реактивными системами). В большинстве случаев между ЛС и рецептором возникают ионные связи (обратимый характер).

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

1) МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ - действие вещества, возникающее на месте его приложения. Пример: использование местных анестетиков - внесение раствора дикаина в полость конъюнктивы. Использование 1% раствора новокаина при экстракции зуба. Этот термин (местное действие) несколько условен, так как истинно местное действие наблюдается крайне редко, в силу того, что так как вещества могут частично всасываться, либо оказывать рефлекторное действие.

2) РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ - это когда лекарственное вещество действует на путях рефлекса, то есть оно влияет на экстеро- или интерорецепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Так, использование горчичников при патологии органов дыхания улучшает их трофику рефлекторно (эфирное горчичное масло стимулирует экстерорецепторы кожи). Препарат цититон (дыхательный аналептик) оказывает возбуждающее действие на хеморецепторы каротидного клубочка и, рефлекторно стимулируя центр дыхания, увеличивает объем и частоту дыхания. Другой пример - использование нашатырного спирта при обмороке (аммиак), рефлекторно улучшающего мозговое кровообращение и тонизирующе жизненные центры.

3) РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ - это когда действие вещества развивается после его всасывания (резорбция - всасывание; лат. - resorbeo - поглощаю), поступления в общий кровоток, затем в ткани. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственного средства и его способности проникать через биологические барьеры. Если вещество взаимодействует только с функционально однотипными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, действие такого вещества называется ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ. Так, некоторые курареподобные вещества (миорелаксанты) довольно избирательно блокируют холинорецепторы концевых пластинок, вызывая расслабление скелетных мышц. Действие препарата празозина связано с избирательным, блокирующим постсинаптические альфа-один адренорецепторы эффектом, что ведет в конечном счете к снижению артериального давления. Основой избирательности действия ЛС (селективности) является сродство (аффинитет) вещества к рецептору, что определяется наличием в молекуле этих веществ определенных функциональных группировок и общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данными рецепторами, то есть КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬЮ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ

Несмотря на обилие лекарственных средств, все изменения, вызываемые ими в организме, имеют определенную общность и однотипность. Исходя из понятия нормы реакции, различают 5 типов изменений, вызываемых фармакологическими средствами (Н. В. Вершинин):

- 1) тонизирование (повышение функции до нормы);
- 2) возбуждение (повышение функции сверх нормы);
- 3) успокаивающее действие (седативное), то есть понижение повышенной функции до нормы;
- 4) угнетение (снижение функции ниже нормы);
- 5) паралич (прекращение функции). Сумма тонизирующего и возбуждающего эффектов называется рующим действием.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

Прежде всего, различают:

1) физиологические эффекты, когда лекарства вызывают такие изменения, как повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т. д.;

2) биохимические (повышение уровня ферментов в крови, глюкозы и т. д.). Кроме того, выделяют ОСНОВНЫЕ (или главные) и

НЕОСНОВНЫЕ (второстепенные) эффекты лекарств. ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ - это тот, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного (!) больного (анальгетики - для обезболивающего эффекта, гипотензивные - для снижения АД и т. п.).

НЕОСНОВНЫЕ, или неглавные эффекты, дополнительные иначе, те, которые присущи данному средству, но развитие которых у данного больного необязательно (анальгетики ненаркотические - помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект и т. п.). Среди неосновных эффектов могут быть ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ и НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (или ПОБОЧНЫЕ) эффекты.

Пример. Атропин - расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов. Однако при этом же он одновременно улучшает проводимость в АВУзле сердца (при блокаде сердца), увеличивает диаметр зрачка и т. д. Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1) Прежде всего, нужно помнить о фармакокинетических факторах, свойственных каждому препарату. Об этом уже говорилось выше, напомним лишь, что речь идет о своей скорости всасывания или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, лекарственного средства).

2) Вторая группа факторов - физиологические.

а) Возраст. Действительно, все хорошо знают о том, что с возрастом меняется чувствительность больного к лекарственным средствам. Выделились даже в связи с этим:

- перинатальная фармакология;

- педиатрическая фармакология;

- гериатрическая фармакология;

- репродуктивная фармакология;

б) Масса больного. Известно, что чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в (мг/кг).

в) Пол. Выявляется разная чувствительность у мужчин и женщин к некоторым веществам, например, к никотину, алкоголю и т. п., что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т. п.

в) Состояние организма. Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.

д) Биологические ритмы (суточные, месячные, сезонные, годовые, а сейчас даже популяционные) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме. 3) Патологические факторы (например уровень гормональной активности). Так при базедовой болезни легче переносят токсические дозы морфина, но повышается чувствительность миокарда к адреналину. 1) Эффект сердечных гликозидов на кровообращение проявляется только на фоне сердечной недостаточности. Действие ЛС существенно изменяется при гипо- и гипертермии, при инфекционных заболеваниях, при изменении функционального состояния ЦНС и т. д.).

4) Генетические факторы. Известно, что отсутствие фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) при талассемии, делает невозможным назначение антималярийных препаратов типа примахин. Недостаточность фермента бутирилхолинэстеразы в крови, встречающаяся у одного из 2500 человек, является причиной длительной миорелаксации на введение дитилина.

5) Внушаемость больных или плацебо эффект. В этом плане антиангинальный эффект лекарств плацебо, например, достигает 40% и до 81% эффект-плацебо возникает от инъекционного пути введения препаратов. Вероятно поэтому использование витаминных препаратов, тонизирующих средств, транквилизаторов во многом обусловлены этим эффектом.

6) Доза лекарства. Действие ЛС в очень большой степени определяется их дозой. Дозой называют количество лекарственного вещества, предназначенное на один прием (обычно обозначается как разовая доза). От дозы лекарственного средства зависит не только эффективность лечения, но и безопасность больного. Еще в конце ХУШ века Вильям Визеринг писал: "Яд в малых дозах - лучшее лекарство; полезное лекарство в слишком большой дозе - яд". Это тем более правильно в наше время, когда в медицинскую практику введены чрезвычайно активные лекарственные средства, дозировки которых измеряются долями миллиграмма.

Обозначают дозу в граммах или в долях грамма. Для более точной дозировки препаратов рассчитывают их количество на 1 кг массы тела (или на 1 кв. м площади тела), например, 1 мг/кг; 1 мкг/кг и т. д. Врачу необходимо быть ориентированным не только в дозе, рассчитанной на однократный прием (pro dosi), но и в суточной дозе (pro die).

Минимальные дозы, в которых лекарственные средства вызывают начальный биологический (терапевтический) эффект, называются пороговыми, или минимально действующими (терапевтическими) дозами. В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых лекарственные средства оказывают необходимое оптимальное фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении больному эффект недостаточно выражен, дозу повышают до высшей терапевтической дозы. Высшие терапевтические дозы могут быть разовыми и суточными. Высшая разовая доза - это максимальное количество лекарственного препарата, которое без вреда для больного может быть введено однократно. Этими дозами пользуются редко, в крайних случаях (в ургентной, неотложной ситуации). Средние терапевтические дозы составляют обычно 1/3-1/2 от высшей разовой дозы.

Высшие терапевтические дозы ядовитых и сильнодействующих веществ приведены в Государственной фармакопее СССР. В некоторых случаях, например, при использовании химиотерапевтических средств, указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного средства в организме (сепсис, сердечно-сосудистая недостаточность), то пользуются первой дозой, так называемой ударной дозой, которая превышает все последующие. Различают также токсические (оказывающие опасные эффекты) и смертельные дозы.

Врачу важно знать еще одну характеристику, - а именно понятие о широте терапевтического действия препарата. Под широтой терапевтического действия понимают расстояние, диапазон от минимально терапевтической до минимальнотоксической дозы. Естественно, что чем больше эта дистанция, тем более безопасен данный препарат.

Приближенно можно рассчитать дозу по следующей простой формуле:

$1/20$ дозы \times количество лет ребенку.

Для количественной характеристики и оценки эффективности нового фармакологического средства применяют, как правило, два стандартных сравнения - либо с плацебо, либо с препаратом анало

гичного типа действия, являющимся одним из наиболее эффективных в данной группе средств.

Плацебо (пустышка) - это индифферентное вещество в лекарственной форме, имитирующей определенное фармакологическое или лекарственное средство. Применение плацебо необходимо при наличии: а) эффекта предположительности, воздействия личности, ожидания и предвзятого отношения со стороны больного или исследователя; б) спонтанных изменений в течении болезни, симптомов, а также явлений, не связанных с лечением.

Плацебо - латинский термин, означающий: "Я могу доставить вам удовольствие".

Эффект плацебо - это эффект, вызываемый не специфическими фармакодинамическими свойствами препарата при данной патологии, а ФАКТОМ ПРИМЕНЕНИЯ препаратов, который воздействует психологически. Препараты плацебо обычно фармакологически инертны, они содержат неактивные вещества, подобные крахмалу или лактозе. Плацебо используют в клинических исследованиях для того, чтобы установить эффект внушения со стороны как больного, так и врача, особенно если изучению подлежат средства, предназначенные для лечения бронхиальной астмы, гипертонической болезни, стенокардии, ИБС. В таких случаях препарат плацебо не должен по цвету и другим физическим свойствам (запах, вкус, форма) отличаться от активного препарата. Плацебо более эффективно, когда и врач, и больной мало информированы о нем.

ПРИМЕР. При ишемической болезни сердца (ИБС) если одной группе больных с ИБС назначаем активное лекарство, а другой - плацебо, то у 40% больных второй группы приступы стенокардии купируются.

Наиболее выраженный эффект плацебо (до 81%) наблюдают при инъекционном пути введения его. Микстуры и пилюли менее эффективны.

В литературе, посвященной лекарственному воздействию на больного, часто звучит термин ФАРМАКОТЕРАПИЯ (ФТ). Фармакотерапия - раздел фармакологии, изучающий терапию больного лекарственными препаратами.

Различают следующие виды фармакотерапии:

1) ЭТИОТРОПНАЯ - идеальный вид фармакотерапии. Этот вид ФТ направлен на устранение причины болезни. Примерами этиотропной ФТ могут быть лечение противомикробными средствами инфекционных больных (бензилпенициллин при стрептококковой пневмонии), применение антидотов при лечении больных с отравлениями токсическими веществами.

2) ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Большинство применяемых в настоящее время лекарств относится именно к группе препаратов патогенетической ФТ. Антигипертензивные средства, сердечные гликозиды, антиаритмические, противовоспалительные, психотропные и многие другие лекарственные препараты оказывают терапевтическое действие путем подавления соответствующих механизмов развития заболевания.

3) СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ - направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим лекарственным средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Противокашлевые средства - также хороший пример симптоматических средств. Иногда эти средства (устранение болевого синдрома при инфаркте миокарда) могут оказывать существенное влияние на течение основного патологического процесса и при этом играть роль средств патогенетической терапии.

4) ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ используется при дефиците естественных биогенных веществ. К средствам заместительной терапии относятся ферментные препараты (панкреатин, панзинорм и т. д.), гормональные лекарственные средства (инсулин при сахарном диабете, тиреоидин при микседеме), препараты витаминов (витамин Д, например, при рахите). Препараты заместительной терапии, не устраняя причины заболевания, могут обеспечивать нормальное существование организма в течение многих лет. Не случайно такая тяжелая патология как сахарный диабет - считается особым стилем жизни у американцев.

5) ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ проводится с целью предупреждения заболеваний. К профилактическим относятся некоторые противовирусные средства (например, при эпидемии гриппа - ремантадин), дезинфицирующие препараты и ряд других. Применение противотуберкулезных препаратов типа изониазида также можно считать профилактической ФТ. Хорошим примером проведения профилактической терапии является использование вакцин.

От фармакотерапии следует отличать ХИМИОТЕРАПИЮ. Если ФТ имеет дело с двумя участниками патологического процесса, а именно - лекарством и макроорганизмом, то при химиотерапии имеется уже 3 участника: лекарство, макроорганизм (больной) и возбудитель болезни.

Таким образом, под химиотерапией понимают применение лекарственных средств для воздействия на возбудителя заболевания (микроб, паразит, вирус), находящегося в макроорганизме.

Говоря о дозах, мы прежде всего имели указывали на аллопатические дозы, в отличие от гомеопатических. Поэтому несколько слов о ГОМЕОПАТИИ. Термин "гомеопатия" образован от двух греческих слов: *homois* - подобный и *pathos* - страдание, болезнь. Дословно гомеопатия переводится как подобная, сходная болезнь. Основатель гомеопатии немецкий ученый Самуэль Ганеман в своей знаменитой книге "Органон врачебного искусства или основная теория гомеопатического лечения" еще в начале XIX столетия (1810 год) изложил основные принципы этой науки. Принципов этих несколько, но 2 из них являются основными:

1) Это закон подобия, который гласит, что лечение болезней необходимо осуществлять подобным, сходным средством. Согласно этому принципу Ганеман советует "подражать природе, которая иногда излечивает хроническую болезнь посредством другой присоединяющейся болезни". Поэтому "против болезни, подлежащей излечению (преимущественно хронической), следует применять такое лекарственное вещество, которое в состоянии вызвать другую, наивозможно сходную искусственную болезнь, и первая будет излечена". *Similia similibus* (подобное подобным). Например, желтуху следует лечить желтым и т. п.

2) Второй принцип - лечить супермалыми дозами. Разведения лекарственных средств, используемые гомеопатами исчисляются несколькими порядками, иногда доходя до их десятков: 10 в пятой; 10 в десятой; 10 в восемнадцатой и более степени (то есть миллионные и более доли граммов). Чтобы объяснить эффект применения лекарственных веществ в высоких разведениях Ганеман выдвинул умозрительную концепцию: "Малые дозы отличаются особой духовной силой, большей активностью, способностью проникать в пораженные органы и ткани".

Не известно, как насчет особой духовной силы, но научная жизнь в последнее десятилетие предъявила очень серьезные доказательства для справедливости утверждения Ганемана. Так, например, опыты французского ученого Жака Беквениста, произведенные им с разведением веществ в 10 в восьмидесятой степени раз показали, что молекулы воды обладают "памятью" на присутствие данного вещества, вызывая определенный физиологический эффект. Если отмеченный данный факт найдет в ближайшем будущем подтверждение, то есть если установят, не являются ли молекулы воды источником информации, безусловно мы будем стоять у истоков величайшего открытия, смогущего объяснить и терапевтическую эффективность гомеопатических средств.

Далее рассмотрим раздел, касающийся ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ, а именно ТОКСИКОЛОГИЮ ЛЕКАРСТВ. Токсикология лекарств - раздел фармакологии, который изучает токсические эффекты этих средств. Однако сейчас более правильно говорить о нежелательных реакциях организма человека на лекарства. Данный факт известен давно, накоплен богатый фактический материал, свидетельствующий о том, что нежелательные реакции разной степени могут возникать при приеме почти всех лекарственных препаратов.

Существует много классификаций побочных эффектов лекарственных средств и осложнений фармакотерапии, хотя ни одна из них не совершенна. Вместе с тем, исходя из патогенетического принципа, все нежелательные эффекты или реакции можно подразделить на 2 типа:

1) нежелательные реакции, связанные с

а) передозировкой лекарств

б) отравлениями;

2) токсические реакции, связанные с фармакологическими свойствами лекарств.

Передозировка возникает обычно при использовании высоких доз препаратов. Особенно часто передозировка возникает при приеме лекарственных средств, имеющих малую широту терапевтического действия. Например, проявлений токсичности трудно избежать при использовании антибиотиков аминогликозидов (стрептомицина, канамицина, неомицина). Названные препараты вызывают вестибулярные нарушения и глухоту при лечении в дозах, которые незначительно превышают терапевтические. Для некоторых лекарств просто невозможно избежать токсических осложнений (противоопухолевые, цитотоксические препараты), которые повреждают все быстро делящиеся клетки и угнетают косный мозг при одновременном эффективном воздействии на рост опухолевых клеток.

Кроме того, передозировка может быть связана не только с использованием высоких доз, но и с явлением кумуляции (сердечные гликозиды).

Отравления могут быть случайные и преднамеренные. Преднамеренные отравления обычно происходят с суицидальной целью (с целью самоубийства). По Омской области наиболее часто в общей структуре отравлений занимают отравления прижигающими жидкостями, на втором месте стоят лекарственные отравления. Это, прежде всего, отравления снотворными, транквилизаторами, ФОС, алкоголями, угарным газом.

Несмотря на различие этиологических факторов, меры помощи на этапах врачебного пособия принципиально схожи.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

Эти принципы следующие:

1) **БОРЬБА С НЕВСОСАВШИМСЯ ЯДОМ ИЗ ЖКТ.** Чаще всего это требуется при пероральном отравлении ядом. Наиболее часто острые отравления вызваны приемом веществ внутрь. Обязательным и экстренным мероприятием в этом плане является промывание желудка через зонд даже спустя 10-12 часов после отравления. Если больной в сознании, промывание желудка осуществляется с помощью большого количества воды и последующего вызывания рвоты. Рвоту вызывают механическим путем. В бессознательном состоянии промывание желудка больному осуществляют через зонд. Необходимо направить усилия на адсорбцию находящегося в желудке яда, для чего используют активированный уголь (по 1 столовой ложке внутрь, либо 20-30 таблеток одновременно, до и после промывания желудка). Желудок промывают несколько раз через 3-4 часа до полного очищения от вещества.

Рвота противопоказана в следующих случаях:

- при коматозных состояниях;
- при отравлении коррозивными жидкостями;
- при отравлении керосином, бензином (возможность гидрокарбонатной пневмонии с некрозом ткани легкого и т. д.).

Если пострадавший является маленьким ребенком, то для промывания лучше использовать солевые растворы в малых объемах (100-150 мл).

Из кишечника яд лучше всего удалять с помощью солевых слабительных. Поэтому по окончании промывания можно ввести в желудок 100-150 мл 30% раствора сульфата натрия, а еще лучше сульфата магния. Солевые слабительные являются самыми мощными, быстро действующими на протяжении всего кишечника. Действие их подчиняется законам осмоса, поэтому они в течение короткого периода времени прекращают действие яда.

Хорошо дать вяжущие (растворы танина, чай, черемуха), а также обволакивающие (молоко, белок яиц, растительное масло).

При накожном попадании яда необходимо тщательно промыть кожные покровы, лучше всего проточной водой. При попадании токсических веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию, удалив пострадавшего из отравленной атмосферы.

При подкожном введении токсического вещества всасывание его из места введения можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места введения вещества, а также охлаждением этой области (лед на кожу в месте инъекции).

2) Второй принцип помощи при остром отравлении заключается в **ВОЗДЕЙСТВИИ НА ВСОСАВШИЙСЯ ЯД, УДАЛЕНИЕ ЕГО ИЗ ОРГАНИЗМА.**

С целью скорейшего выведения токсического вещества из организма применяют прежде всего, форсированный диурез. Суть этого метода заключается в сочетании усиленной водной нагрузки с введением активных, мощных мочегонных средств. Наводнение организма осуществляем путем обильного питья больному или введения в/в различных растворов (кровезамещающие растворы, глюкоза и т. п.). Из мочегонных наиболее часто используют ФУРОСЕМИД (лазикс) или МАННИТ. Методом форсированного диуреза мы как бы "промываем" ткани больного, освобождая их от токсического вещества. Этим способом удается лишь вывести только свободные вещества, не связанные с белками и липидами крови. Следует учитывать электролитный баланс, который при использовании данного метода может быть нарушен вследствие выведения из организма значительного количества ионов.

При острой сердечно-сосудистой недостаточности, выраженном нарушении функции почек и опасности развития отека мозга или легких форсированный диурез противопоказан.

Помимо форсированного диуреза используют гемодиализ и перитонеальный диализ, когда кровь (гемодиализ, или искусственная почка) проходит через полупроницаемую мембрану, освобождаясь от токсических веществ, или осуществляется "промывание" полости брюшины раствором электролитов.

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ. Удачным методом детоксикации, получившим широкое распространение, является метод **ГЕМОСОРБЦИИ** (лимфосорбции). В данном случае токсические вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (гранулированный уголь с покрытием белками крови, аллоселезенка). Этот метод позволяет успешно

проводить детоксикацию организма при отравлениях нейролептиками, транквилизаторами, ФОС и др. Методом гемосорбции выводятся вещества, плохо удаляющиеся гемодиализом и перитонеальным диализом.

Используют ЗАМЕЩЕНИЕ КРОВИ, когда сочетают кровопускание с переливанием донорской крови.

3) Третий принцип борьбы с острым отравлением заключается в ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ ВСОСАВШЕГОСЯ ЯДА путем введения АНТАГОНИСТОВ и АНТИДОТОВ.

Антагонисты широко используют при острых отравлениях. Например, атропин при отравлениях антихолинэстеразными средствами, ФОС; налорфин - при отравлении морфином и т. д. Обычно фармакологические антагонисты конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и вещества, вызвавшие отравление. В этом плане очень интересным выглядит создание СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ (моноклональных) в отношении веществ, которые особенно часто являются причиной острых отравлений (моноклональные антитела против сердечных гликозидов).

Для специфического лечения больных с отравлениями химическими веществами эффективна АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ. АНТИДОТАМИ называют средства, применяемые для специфического связывания яда, нейтрализующие, инактивирующие яды либо посредством химического или физического взаимодействия.

Так, при отравлении тяжелыми металлами применяют соединения, которые образуют с ними нетоксичные комплексы (например, унитиол при отравлениях мышьяком, Д-пенициламин, десфераль при отравлениях препаратами железа и т. д.).

4) Четвертый принцип состоит в проведении СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. Особенно большое значение симптоматическая терапия приобретает при отравлениях веществами, которые не имеют специальных антидотов.

Симптоматической терапией поддерживают жизненно важные функции: КРОВООБРАЩЕНИЕ и ДЫХАНИЕ. Используют сердечные гликозиды, вазотоники, средства, улучшающие микроциркуляцию, оксигенотерапию, стимуляторы дыхания. Судороги устраняют инъекциями сибазона. При отеке мозга проводят дегидратационную терапию (фуросемид, маннит). применяют анальгетики, проводят коррекцию кислотно-щелочного состояния крови. При остановке дыхания переводят больного на искусственную вентиляцию легких с комплексом реанимационных мер.

Далее остановимся на ВТОРОМ ТИПЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, то есть нежелательных реакциях, связанных с фармакологическими свойствами лекарств. Побочные эффекты лекарств проявляются у 10-20% амбулаторных больных, а 0, 5-5% больных нуждаются в госпитализации для коррекции нарушений от ЛС. Эти нежелательные, с точки зрения патогенеза, реакции могут быть: а) ПРЯМЫМИ и б) связанные с ИЗМЕНЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ организма больного.

Разберем ПРЯМЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. Они называются прямыми потому, что лекарства прямо, непосредственно токсически действуют на функциональную систему. Например, антибиотики аминогликозидного ряда (стрептомицин, канамицин, гентамицин) проявляют НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ, оказывая токсическое влияние на орган слуха (ототоксичность) и вестибулярный аппарат. К тому же данный класс антибиотиков оказывает токсичность в отношении поведенческих реакций, проявляющихся вялостью, апатией, заторможенностью, сонливостью.

Лекарства могут оказывать ПРЯМЫЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. Например, фторотан (средство для наркоза) при повторных применениях в короткие сроки может оказывать выраженный токсический эффект вплоть до острой желтой дистрофии печени.

Прямые токсические эффекты могут реализоваться НЕФРОТОКСИЧНОСТЬЮ. Таким эффектом обладают мициновые антибиотики-аминогликозиды. При назначении препаратов этого ряда больному нужен постоянный контроль за состоянием анализов мочи (белок, кровь в моче и т. п.).

Следующий прямой токсический эффект - УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ (язвообразующий). Например, назначение салицилатов, глюкокортикоидов, антигипертензивного средства резерпина - ведет к изъязвлению слизистой оболочки желудка, что необходимо учитывать при назначении указанных классов средств, особенно больным, уже страдающим язвенной болезнью.

Прямые токсические эффекты могут выражаться в ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ. Напомним, что эмбриотоксическим называют неблагоприятное действие лекарств, не связанное с нарушением органогенеза, возникающее до 12 недель беременности. А токсическое действие лекарств в более поздний период беременности называют ФЕТОТОКСИЧЕСКИМ. Необходимо помнить о данном эффекте при назначении лекарственных средств беременным женщинам, проводя им фармакотерапию только по строгим показаниям.

Примеры: 1) назначение беременным стрептомицина может привести к глухоте у плода (поражение VIII пары черепно-мозговых нервов); 2) тетрациклины отрицательно влияют на развитие костей у плода; 3) у матери, страдающей морфинизмом, новорожденный также может страдать физической зависимостью к морфину.

Лекарственные средства могут обладать ТЕРАТОГЕННОСТЬЮ, то есть таким повреждающим влиянием на дифференцировку тканей и клеток, которое приводит к рождению детей с разными аномалиями. Например, использование в качестве успокаивающего и снотворного средства ТАЛИДОМИДА, обладающего выраженным тератогенным эффектом, привело к рождению в странах Западной Европы нескольких тысяч детей с различными уродствами (фокомелия - ластоподобные конечности; амелия - отсутствие конечностей; гемангионы лица, аномалии ЖКТ).

Для изучения тератогенного действия веществ исследуют влияние препаратов на животных, хотя прямой корреляции о влиянии лекарственных веществ на животных и человека нет. Например, у того же талидомида тератогенность в эксперименте на мышах была выявлена в дозе 250-500 мг/кг массы, а у человека она оказалась равной 1-2 мг/кг.

Наиболее опасным в отношении тератогенного действия считается первый триместр (особенно период 3-8 недель беременности), то есть период органогенеза. В эти сроки особенно легко вызвать тяжелую аномалию развития эмбриона.

При создании новых лекарственных средств следует иметь также в виду возможность таких серьезных отрицательных эффектов, как ХИМИЧЕСКУЮ МУТАГЕННОСТЬ и КАНЦЕРОГЕННОСТЬ. МУТАГЕННОСТЬ - это способность веществ вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки, но особенно ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства. КАНЦЕРОГЕННОСТЬ - это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей. Эстрагены способствуют развитию рака молочной железы у женщин в детородном возрасте.

Мутагенный и тератогенный эффекты могут проявиться спустя месяцы и даже годы, что затрудняет выявление их истинной активности. Тератогенность присуща антинеопластическим средствам, кортикостероидам, андрогенам, алкоголю. Канцерогенным действием обладают циклофосфамид, некоторые гормональные средства.

Нежелательные реакции при использовании лекарственных средств могут выражаться развитием ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ или если более глобально - НАРКОМАНИЕЙ. Существует несколько основных признаков наркомании.

1) Это наличие ПСИХИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ, то есть такого состояния, когда у больного развивается неодолимое психическое влечение к повторному введению лекарственного вещества, например, наркотика.

2) ФИЗИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ - этим термином обозначают наличие у больного сильнейшего физического недомогания без повторной инъекции лекарственного вещества, в частности наркотика. При резком прекращении введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, развивается явление ЛИШЕНИЯ или АБСТИНЕНЦИИ. Появляются страх, тревога, тоска, бессоница. Возможно двигательное беспокойство, возникает агрессивность. Нарушаются многие физиологические функции. В тяжелых случаях абстиненция может быть причиной смертельного исхода.

3) Развитие ТОЛЕРАНТНОСТИ, то есть привыкания. Другими видами нежелательных эффектов, обусловленных свойствами самих лекарств, являются нарушения, связанные со сдвигами в иммунобиологической системе больного при приеме высокоактивных лекарственных средств. Например, использование антибиотиков широкого спектра действия может проявиться изменением нормальной бактериальной флоры организма (кишечника), реализуемое развитием суперинфекции, дисбактериозом, кандидозом. Чаще всего в указанные процессы вовлекаются легкие и кишечник.

Кортикостероидотерапия и иммуносупрессивная терапия ослабляют иммунитет, в результате чего повышается риск развития инфекционных заболеваний, прежде всего, оппортунистической природы (пневмоцистоз, цитомегаловирус и т. п.).

Далее остановимся на токсических реакциях лекарственных веществ, связанных с ИЗМЕНЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ организма больного.

Эта подгруппа реакций бывает 2-х видов:

1) АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ;

2) ИДИОСИНКРАЗИЯ. Следует сказать, что отрицательные влияния, связанные с аллергическими реакциями, встречаются очень часто в медицинской практике. Их частота все время увеличивается. Возникают они независимо от дозы вводимого лекарственного средства, а в их формировании участвуют иммунные механизмы. Аллергические реакции могут быть 2-х видов: ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА, ГНТ - связанная с образованием антител классов IgE и IgG4) и ЗАМЕДЛЕННОГО (накопление сенсибилизированных Т-лимфоцитов и макрофагов) типов.

Клиническая картина очень многообразна: крапивница, кожные сыпи, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, бронхиальная астма, лихорадка, гепатит и т. д. Но главное - возможность развития анафилактического шока. Если для развития аллергических реакций требуется как минимум двукратный контакт больного с лекарственным веществом, то развитие ИДИОСИНКРАЗИИ - непереносимости лекарственных веществ при первичном контакте с ксенобиотиком, всегда связано с каким-либо ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФЕКТОМ, как правило выражающимся отсутствием или крайне низкой активностью фермента. Например, использование противомаларийного препарата примахина у лиц с генетической энзимопатией (недостаточность акт. г-6-ФДГ) вызывает образование хинона, который обладает гемолитическим действием. При наличии данной ферментопатии опасно назначение ЛС, являющихся окислителями, так как это может приводить к гемолизу эритроцитов, к лекарственной гемолитической анемии (аспирин, левомецетин, хининидин, примахин, фурадонин).

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОЦЕНКЕ ЛЕКАРСТВ И ИХ НОМЕНКЛАТУРЕ. Прогресс фармакологии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых препаратов. Создание лекарств начинается с исследований химиков и фармакологов, творческое сотрудничество которых абсолютно необходимо при открытии новых препаратов. При этом поиск новых средств развивается по нескольким направлениям.

Основным путем является ХИМИЧЕСКИЙ синтез препаратов, который может реализоваться в виде НАПРАВЛЕННОГО синтеза или иметь ЭМПИРИЧЕСКИЙ путь. Если направленный синтез связан с воспроизведением биогенных веществ (инсулин, адреналин, норадреналин), созданием антиметаболитов (ПАБК-сульфаниламиды), модификацией молекул соединений с известной биологической активностью (изменение структуры ацетилхолина - гонглиоблокатор гиргоний) и т. д., то эмпирический путь состоит или

из случайных находок, либо поиска путем скрининга, то есть просеивания различных химических соединений на фармакологическую активность.

Одним из примеров эмпирических находок может быть приведен случай обнаружения гипогликемического эффекта при использовании сульфаниламидов, что впоследствии привело к созданию сульфаниламидных синтетических перфоральных противодиабетических средств (бутамид, хлорпропамид).

Весьма трудоемок и другой вариант эмпирического пути создания лекарств - МЕТОД СКРИНИНГА. Однако он неизбежен, особенно если исследуется новый класс химических соединений, свойства которых, исходя из их структуры, трудно прогнозировать (малозффективный путь). И здесь огромную роль в настоящее время играет компьютеризация научного поиска.

В настоящее время лекарственные средства получают главным образом посредством направленного химического синтеза, который может осуществляться а) путем подобию (введение дополнительных цепочек, радикалов) б) путем комплементарности, то есть соответствия каким-либо рецепторам тканей и органов.

В арсенале лекарственных средств, помимо синтетических препаратов, значительное место занимают препараты и индивидуальные вещества из ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ растительного или животного происхождения, а также из различных минералов. Это прежде всего галеновы, новогаленовы препараты, алкалоиды, гликозиды. Так из опия получают морфин, кодеин, папаверин, из рауфльфии змеевидной - резерпин, из наперстянки - сердечные гликозиды - дигитоксин, дигоксин; из ряда эндокринных желез крупного рогатого скота - гормоны, иммуноактивные препараты (инсулин, тиреоидин, тактивин и т. д.).

Некоторые лекарственные средства являются продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов. Пример - антибиотики. Лекарственные вещества растительного, животного, микробного, грибкового происхождения часто служат основой для их синтеза, а также последующих химических превращений и получения полусинтетических и синтетических препаратов.

Набирают темпы создания лекарственных средств путем использования методов генной инженерии (инсулин и т. п.).

Новое лекарственное средство, пройдя через все эти "сита" (исследование фармактивности, фармакодинамики, фармакокинетики, изучение побочных эффектов, токсичности и т. д.) допускается на клинические испытания. Здесь используется метод "слепого контроля", эффект плацебо, метод двойного "слепого контроля", когда ни врач, ни больной не знает, когда это плацебо используется. Знает только специальная комиссия. Клинические испытания проводятся на людях, и во многих странах это осуществляется на добровольцах. Здесь, безусловно, возникает масса юридических, деонтологических, нравственных аспектов проблемы, которые требуют своей четкой разработки, регламентации и утверждения законов на данный счет.

НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Многие лекарственные средства, состоящие из одного активного вещества, могут быть названы по их химическому строению. Но в связи с большой сложностью их запоминания и неудобством применения химические названия в медицинской практике не используются.

В настоящее время для обозначения лекарственных средств используют 2 вида названий:

1) НЕПАТЕНТОВАННЫЕ международные, которые утверждаются официальными органами здравоохранения и используются в национальных и международных фармакопеях;

2) КОММЕРЧЕСКИЕ, или фирменные названия, являющиеся коммерческой собственностью фармфирм. При этом один и тот же препарат может иметь множество названий. Транквилизатор диазепам имеет фирменные названия "седуксен", "сибазон", "реланиум" и т. д. Некоторые ЛС имеют более 100 наименований (например, витамин В12). Обычно на упаковке лекарственного препарата имеется как фирменное, так и международное непатентованное название.

Предпочтительным является выписывание лекарств под их непатентованными названиями, что снижает возможность врачебных ошибок. Такие препараты дешевле, чем медикаменты с фирменным названием. Кроме того, выписывание лекарства под их непатентованным названием дает возможность аптеке предоставить больному препарат любой фирмы, производящей данное лекарство.

Для клиницистов наиболее удобной классификацией лекарств является та, что строится по НОЗОЛОГИЧЕСКОМУ ПРИНЦИПУ (например, средства для лечения бронхиальной астмы, инфаркта миокарда, антидиабетические препараты и т. п.). Но лучшие классификации учитывают такие признаки препаратов, как локализация действия, фармакологическое действие, терапевтическое применение. Одной из таких классификаций, являющихся наиболее совершенной, является классификация академика М. Д. Машковского, согласно которой изложен и его известный справочник.

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Следует напомнить, что в частной фармакологии вопросы фармакодинамики и фармакокинетики излагаются применительно к конкретным группам лекарственных средств и наиболее важным для практической медицины препаратам.

Изучение частной фармакологии мы начнем со средств, влияющих на нервную регуляцию функций организма. С помощью таких средств можно воздействовать на передачу возбуждения на разных уровнях центральной нервной системы, а также в афферентных (чувствительных) и эфферентных (исполнительных) путях периферической иннервации. Данный большой отряд средств носит название НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ, то есть средств, действие которых направлено на нервную систему.

Исходя из структурно-функциональных особенностей разных звеньев рефлекторной дуги, нейротропные средства делятся на 2 огромные группы:

1) нейротропные средства, влияющие (регулирующие) на функции периферического отдела нервной системы;

2) нейротропные средства, регулирующие функции ЦНС. В свою очередь, первая группа средств, влияющих на функцию периферического звена нервной системы, делится на 2 подгруппы:

а) лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию, то есть на центостремительные нервные волокна, по которым возбуждение передается от тканей к центральной нервной системе (лат. - afferens - приносящий);

б) лекарственные средства, влияющие на эфферентную иннервацию (от лат. - efferens - выносящий), то есть влияющие на центробежные нервные волокна, по которым возбуждение передается от ЦНС к тканям.

Изложение материала начнем со средств, влияющих на афферентную иннервацию.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Возбуждение с периферии в центр, в ЦНС, передают чувствительные нервы. Поэтому средства, действующие на афферентную иннервацию, делятся также на 2 группы:

1) средства, УГНЕТАЮЩИЕ чувствительность афферентных нервов; сюда относятся:

а) местные анестетики;

б) вяжущие;

в) обволакивающие (и смягчительные);

г) адсорбирующие средства;

2) средства, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ афферентные нервы, то есть ющего типа, а точнее, средства, избирательно возбуждающие окончания чувствительных нервов кожи или слизистых оболочек. Это следующие подгруппы :

а) раздражающие средства;

б) стимуляторы дыхания рефлекторного действия; в) отхаркивающие рефлекторного действия; г) горечи; д) слабительные; е) желчегонные рефлекторного действия. Разбор лекарственных средств, понижающих чувствительность чашечек афферентных нервов или препятствующих их возбуждению начнем с АНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ или МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ. Местными анестетиками (anaesthetica localia) называют средства, уменьшающие болевую чувствительность в месте их применения. Так как анестезирующие вещества (от греческого - anaesthesia - бесчувственность) вызывают местную потерю чувствительности, они и получили название местных анестетиков.

Последовательность действия средств этого класса такова: в первую очередь они устраняют чувство боли, при углублении анестезии выключается температурная, затем тактильная чувствительность в последнюю очередь - рецепция на прикосновение и давление (глубокая чувствительность). Важнейшим свойством местных анестетиков является то, что они действуют обратимо и с сохранением сознания.

Воздействуя на окончания чувствительных нервов, местные анестетики препятствуют генерации и проведению возбуждения. Механизм действия местных анестетиков, как считают в настоящее время по данным молекулярной механики, связан с тем, что они, связываясь с мембранными структурами, стабилизируют мембраны нервных клеток, блокируя тем самым проницаемость их мембран для ионов Na и K. Это препятствует возникновению и развитию потенциала действия, а, следовательно, проведению импульсов. Данными, полученными методами молекулярной механики, показано, что биологическая активность местных анестетиков во многом зависит от их поляризуемости, ионизационного потенциала, молекулярной конформации и электрического заряда молекулы. С современных позиций механизм действия связан с образованием комплекса препарата местного анестетика с рецептором мембранных Na -каналов, в результате чего и блокируется ток ионов Na .

По ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ местные анестетики (синтетика) делятся на 2 группы:

а) сложные эфиры (эстеры) ароматических кислот (новокаин, дикаин, анестезин-сложные эфиры ПАБК, кокаин - эфир бензойной кислоты);

б) замещенные амиды аминокислот (лидокаин, тримекаин, пиромекаин, мепивакаин, бупивакаин).

Если эстеры метаболизируются эстеразами, то метаболизм амидов преимущественно происходит в печени. Исходит

Преимущества амидов:

- более длительный период действия;
- неаллергены;
- не ослабляют действие сульфаниламидов.

Действующим началом местных анестетиков являются основания (вследствие присутствия азота в аминной группе), которые с кислотами дают растворимые соли. Основания же плохо растворимы. В тканях со щелочной средой (рН = 7, 4) высвобождается свободное основание и оказывает фармакологическое действие. Все препараты выпускают в виде солей, главным образом, в виде гидрохлоридов. В кислой среде основание не отщепляется и действие местных анестетиков не проявляется.

К анестезирующим средствам предъявляют определенный ряд требований. Прежде всего они должны иметь:

- 1) высокую избирательность действия, не вызывая раздражающего эффекта ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани;
- 2) обладать коротким латентным периодом;
- 3) высокой активностью при разных видах местной анестезии;
- 4) определенной продолжительностью действия, удобного для проведения разнообразных манипуляций. 5) Желательно, чтобы они: суживали сосуды или хотя бы не расширяли их. Сужение сосудов усиливает анестезию, снижает кровотечение из тканей, уменьшает токсические эффекты. К числу важнейших требований, предъявленных к местным анестетикам, относят также их:
- 6) Низкую токсичность и минимальные побочные эффекты. Препараты также должны хорошо: 7) Растворяться в воде и не разрушаться при стерилизации.

Местные анестетики используют для получения разных видов анестезии, основными видами которых являются следующие:

1) Терминальная, концевая или поверхностная анестезия - анестетик наносится на поверхность слизистой оболочки. Кроме того, анестетик может быть нанесен на раневую, язвенную поверхность. Типичный пример данного вида анестезии - небольшое инородное тело в глазу (соринка) - при удалении его закапывают раствор дикаина в полость конъюнктивы. Терминальную анестезию можно производить преимущественно на слизистых, так как кожные покровы практически непроницаемы для местных анестетиков. Для проведения терминальной анестезии используют растворы кокаина (2% - 5 ml), дикаина (0, 5% - 5 ml), лидокаина (1-2% р-р), пиромекаина (0, 5-1-2 %), а также анестезина (порошок, таблетки, мазь, свечи).

2) Второй вид анестезии - инфильтрационная. Этот вид анестезии предполагает последовательное "пропитывание" кожи и более глубоких тканей, через которые пройдет операционный разрез. Типичным примером является послойная инфильтрационная анестезия тканей при аппендэктомии. Для инфильтрационной анестезии используют: растворы новокаина (0, 25-0, 5%), тримекаина (0, 125-0, 25-0, 5%), лидокаина (0, 25-0, 5%).

3) Третий вид анестезии - проводниковая или регионарная (областная) - анестетик вводят по ходу нерва; возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам, что сопровождается утратой чувствительности иннервируемой ими области. Типичным примером проводниковой анестезии является операция экстракции (удаления) зуба. Используют для этого вида анестезии растворы новокаина (1-2 %), тримекаина (1-2%), лидокаина (0, 5-2%).

4) Разновидностями проводниковой анестезии являются спинномозговая анестезия, когда анестетик вводят субарахноидально, а также эпидуральная анестезия, при которой анестетик вводится в пространство над твердой мозговой оболочкой. При этих видах анестезии лекарственное средство воздействует на передние и задние корешки спинного мозга, блокируя иннервацию нижней половины тела. Для проведения данных видов анестезии используют еще более концентрированные растворы местных анестетиков: новокаин (5%), лидокаин (1-2%), тримекаин (5%).

Первым местным анестетиком, используемым в медицинской практике был кокаин - алкалоид кокосового кустарника *Erythroxylon coca* (произрастает в Южной Америке). Используется соль хлористоводородная кокаина (*Cocaini hydrochloridum* 1-3% в полость конъюнктивы, 2-5% - анестезия слизистых), являющаяся гидрохлоридом сложного эфира бензойной кислоты и метилэконгина. По химическому строению кокаин близок к атропину. Известен сотни лет назад. Туземцы Чили, Перу, Боливии жевали листья дерева *Erythroxylon coca*, чтобы ослабить голод и усталость и вызвать прилив сил, а перуанцы применяют его до сих пор. В 1860 году Ниман выделил из листьев этого дерева кокаин, а в 1884 году Карл Коллер применил его для анестезии глаз. В 1902 году Вильштеттер установил структуру кокаина и осуществил его синтез. Выяснилось, что кокаин обладает по меньшей мере двумя отрицательными свойствами, а именно значительной токсичностью и способностью вызывать у пациентов пристрастие. При этом к кокаину, в отличие от героина или морфина, развивается психическая, а не физическая зависимость. Высокая токсичность кокаина резко ограничивает его использование. В тоже время как местный анестетик кокаин является очень эффективным средством.

В виду токсичности препарата применение его даже для поверхностной анестезии должно быть осторожным, особенно у детей. Это обусловлено тем, что кокаин может всасываться со слизистых оболочек и оказывать токсический эффект. В связи с высокой токсичностью кокаин используется преимущественно в хирургии глаз, носа и горла; в стоматологии входит в состав мышьяковистой пасты. Это поверхностный анестетик для местной анестезии конъюнктивы и роговицы (1-3%), слизистых оболочек полости рта, носа, гортани (2-5%), для анестезии пульпы зуба. При закапывании 1-3% растворов кокаина в полость конъюнктивы отмечается выраженная анестезия последней, продолжающаяся около 1 часа. При этом кокаин суживает сосуды склеры, расширяет зрачок. Внутриглазное давление снижается, однако у части лиц внутриглазное давление резко повышается (у пожилых особенно).

При длительном использовании кокаин вызывает слущивание и изъязвление эпителия роговицы. Опасность явлений общей интоксикации требует сочетания его с адреналином. Кокаин входит в состав капель для лечения больных с ринитами, синуситами, конъюнктивитами. В уголовном мире кокаин известен как "марафет". Сейчас на Западе появился еще более сильный и дешевый полусинтетический препарат "Крек".

Хроническое использование кокаина путем вдыхания через нос вызывает изъязвление слизистой носа. Ранее, до появления более современных наркотиков, кокаинистов узнавали по изъязвлению слизистой носа (спазм сосудов). При резорбтивном действии кокаин стимулирует ЦНС (эйфория, беспокойство, психомоторное возбуждение, ощущение утомления, могут быть галлюцинации). Часто наблюдаются аллергические реакции.

Следующий препарат, используемый для поверхностной анестезии - это ДИКАИН (Dicaïnum) - препарат еще более сильный (примерно в 10 раз сильнее кокаина), но и в 2-5 раз токсичнее кокаина. Дикаин является производным парааминобензойной кислоты. Ввиду токсичности используется только для терминальной анестезии в глазной практике (0, 25-2% растворы). Зрачки не расширяет, внутриглазное давление не снижает, на аккомодацию не влияет. В стоматологии дикаин входит в состав жидкости Платонова, используемой для анестезии твердых тканей зуба. В ЛОР-практике используются 0, 5-1% растворы анестетика. В хирургической клинике дикаин применяют для смазывания раз личных бужей, катетеров, при проведении эндоскопических манипуляций.

Дикаин расширяет сосуды, поэтому его целесообразно сочетать с адреномиметиками (с адреналином, например). Отлично всасывается через слизистые оболочки, поэтому даже небольшое превышение терапевтических доз может оказать тяжелый токсический эффект (вплоть до смертельного исхода). У детей, при особой рыхлости слизистой их, возможны тяжелые токсические эффекты (до 10 лет - нельзя использовать вообще).

В отличие от кокаина и дикаина производное парааминобензойной кислоты АНЕСТЕЗИН (Anaesthesinum) плохо растворим в воде. Это связано с тем, что анестезин не дает солей, так как существует только как основание. Ввиду нерастворимости анестезин существует в сухом виде, в виде порошка. Поэтому его применяют наружно в виде присыпок, паст, 5% мазей для терминальной анестезии. В стоматологии используют в виде 5-10% мазей, 5-20% масляных растворов (глоссит, стоматит), для анестезии твердых тканей зуба втирают порошки (анестезия твердых тел). Указанные лекарственные формы наносят на пораженную поверхность кожи при ссадинах, обморожениях, при крапивнице, кожном зуде. Анестезин может использоваться и энтерально в виде таблеток (по 0, 3), порошков, микстур со слизью для оказания терминальной анестезии слизистой желудка (язвенная болезнь, гастрит), вводится ректально (свечи, содержащие 0, 05-0, 1 анестезина) при заболеваниях прямой кишки (геморрой, трещины).

Создана уникальная лекарственная форма - аэрозоль под названием АМПРОВИЗОЛЬ, в состав которого входят анестезин, ментол, витамин Д - эргокальциферол, глицерин. Препарат способствует заживлению язв, стимулируя процессы репарации

Очень часто анестезин входит в состав суппозитариев, используемых при трещинах прямой кишки, геморрое.

Для поверхностной анестезии используют также препарат ПИРОМЕКАИН (бумекаин). Его применяют в офтальмологии (0, 5%-1%), оториноларингологии (1-2%), в стоматологии (1-2%). Пиромекаин обладает антиаритмическим эффектом, что позволяет использовать его как противоаритмическое средство в клинике внутренних болезней. Используют как анестетик при эндоскопических процедурах (бронхоскопия, бронхография, интубация). Выпускается в ампулах по 10, 30 и 50 мл 1-2% раствора, в виде 5% мази и геля. Применяют лишь для терминальной анестезии, так как обладает раздражающим ткани эффектом из-за высокого значения pH (4, 4-5, 4).

НОВОКАИН (Novocainum) - сложный эфир диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты. Выпускается в ампулах по 1, 2, 5, 10, 20 мл 0, 25% концентрации, в склянке, флаконы объемом 200 мл (0, 25%), в виде мази, суппозитариев. Новокаин один из самых старых местных анестетиков. Имеет умеренную активность и длительность действия. Продолжительность инфильтрационной анестезии составляет в среднем 30 минут. Новокаин используется преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Для инфильтрационной анестезии применяют новокаин в малых концентрациях (0, 25-0, 5%) и в больших объемах (сотни мл). Для проводниковой анестезии объем раствора анестетика существенно меньше, но возрастает его концентрация (12% в объеме 5, 10, 20 мл). Используют новокаин для спинномозговой анестезии, еще реже для терминальной (надо большие дозы).

Большим преимуществом новокаина является его низкая токсичность. У новокаина есть сфера применения в терапии: он оказывает легкий ганглиоблокирующий эффект, снижая выделение из преганглионарных волокон ацетилхолина. В связи с этим, а также в результате угнетающего действия на ЦНС уменьшается возбудимость моторных зон коры, потенцируется действие средств, угнетающих ЦНС. Оказывает гипотензивное действие, а также слабое антиаритмическое. Снижает спазм гладкой мускулатуры. Как антиаритмическое средство чаще используется в терапии дериват новокаина - НОВОКАИНОМИД. Из побочных эффектов следует указать на его антагонистический эффект с химиотерапевтическими препаратами, а именно с сульфаниламидами. Это связано с конкурирующим действием метаболита новокаина - парааминобензойной кислоты - с сульфаниламидами (ПАБК - конкурент сульфаниламидам).

Особо следует указать на возможность непереносимости препарата: часто могут возникать аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Нужен аллергологический анамнез. Частые аллергические реакции новокаина опять же связаны с его химическим строением, так как, если эфирные производные часто вызывают аллергические реакции (амидные соединения существенно реже). Более 4% людей - высокочувствительны к новокаину, это самый аллергенный препарат. Кроме того, новокаин нельзя использовать для анестезии воспаленных тканей, так как в кислой среде он не оказывает анестезирующего эффекта (не диссоциирует).

ЛИДОКАИН (Lidocainum). Форма выпуска: amp. - 10, 20 мл - 1%, 2, 10 мл - 2%; в аэрозоли - 10%; драже по 0, 25. За рубежом - КСИКАИН (лидестин, ультракаин). Это универсальный местный анестетик, используемый практически для всех видов анестезии. Он показан для поверхностной, инфильтрационной, проводниковой, перидуральной, субарахноидальной и других видов анестезии.

По анестезирующей активности превосходит новокаин в 2, 5 раза и действует в 2 раза продолжительнее (примерно 60 минут). В комбинации с адреномиметиками проявляет анестезирующий эффект 2- 4 часа (0, 5% раствор; 1 капля адреналина на 10 мл). Имеется препарат Ксилонор, представляющий сочетание ксикаина и норадреналина. Этот коммерческий препарат нельзя использовать для терминальной анестезии.

Токсичность его примерно такая же, как и новокаина или чуть превышает его. Не оказывает раздражающего действия на ткани. При закапывании в полость конъюнктивы не влияет на величину зрачка и тонус сосудов.

Ценным его качеством является тот факт, что ни лидокаин (ксикаин), ни его метаболиты не вступают в конкурентные взаимоотношения с сульфаниламидами. К тому же лидокаин редко вызывает аллергические реакции в отличие от новокаина. Препарат стабилен, можно его длительно хранить при комнатной температуре, а также автоклавировать.

Из других положительных качеств лидокаина следует отметить его высокую активность как противоаритмического средства. Как антиритмик в настоящее время считается ведущим препаратом при желудочковых формах аритмий (экстрасистолия, тахикардия). К сожалению, ввиду малого выпуска его нашей промышленностью представляет определенный дефицит.

Побочные эффекты: гипотония, сонливость, головокружение, амнезия, судороги, тремор, токсическая тахикардия, нарушение зрения, дыхательная недостаточность. Могут быть аллергические реакции (бронхоспазм, крапивница, дерматит).

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ. АРТИКАИН - местный анестетик для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезий. Используется в виде 2% и 5% растворов. Препарат представляет комбинацию с сосудосуживающим средством глюкозой. Длительность действия около 4 часов.

Используется как местный анестетик в хирургии, а также акушерской клинике

БУПИВАКАИН (маркаин) - препарат для длительной анестезии (8 часов). Это самый длительно действующий местный анестетик. Применяют в виде 0, 25%; 0, 5%; 0, 75% растворов с адреналином. Один из наиболее активных, сильных местных анестетиков (мощнее лидокаина в 4 раза). Используется для проведения инфильтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезии в акушерской и хирургической практике в послеоперационном периоде, при хроническом болевом синдроме. Это препарат с медленным началом действия, максимальный эффект создается лишь через 30 минут.

Побочные эффекты - судороги, снижение деятельности сердца.

МЕПИВАКАИН (Merivacainum). Используются 1%, 2%, 3% растворы для инфильтрационной и проводниковой анестезии, в том числе и спинномозговой. По химическому строению очень схож с молекулой бупивакаина (отличия связаны лишь с одним радикалом). Это местный анестетик средней продолжительности действия (до 2-х часов). Обладает быстрым наступлением эффекта. В остальном схож с предыдущим препаратом

СКАНДИКАИН - используют в стоматологии в виде 1% раствора.

УЛЬТРАКАИН - см. справочник. При передозировке местных анестетиков возможно отравление.

Как правило интоксикация местными анестетиками реализуется генерализованными судорогами. В этом случае необходимо введение диазепама (седуксена), являющегося лучшим противосудорожным средством. При угнетении центров дыхания и кровообращения необходимо использование стимуляторов ЦНС (аналептиков типа бемеград, этимизол), а возможно и искусственное дыхание на фоне введения адреномиметиков (адреналин, эфедрин).

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА (ADSTRINGENTIA)

Вяжущие средства относят к противовоспалительным или антифлогистическим (от греческого- phlogizo - воспаляю) препаратам местного действия. Их применяют при воспалительных процессах слизистых оболочек и кожи.

Механизм действия вяжущих средств связан с тем, что на месте нанесения этих препаратов возникает уплотнение коллоидов ("частичная коагуляция" белков) внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, поверхности клеток (мембран), стенки сосудов. Снижается проницаемость последних, степень воспаления, а образующаяся в результате этого уплотнения пленка предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения и чувство боли ослабевает. Кроме того, имеет место ограничение рефлексов с рецепторов, поддерживающих патологический процесс.

Вяжущие средства по происхождению подразделяют на 2 группы:

- 1) **ОРГАНИЧЕСКИЕ** (растительного происхождения);
- 2) **НЕОРГАНИЧЕСКИЕ** (соли металлов).

Иначе вяжущие средства иногда классифицируют:

- а) растительного происхождения;

б) препараты - соли металлов.

К ОРГАНИЧЕСКИМ относят ТАНИН (Taninum), представляющий из себя алкалоид черемухи, чая. Алкалоиды - вещества, обладающие свойствами оснований, а в химической структуре содержащие азот. Много содержится танина в коре дуба, шалфее, ромашке, траве зверобоя, в корне кровохлебки, в траве череды. Из этих растений готовят настои и отвары. Кроме того, танин назначают в виде растворов для наружного применения и мазей. Растворы для полоскания полости рта, носа, зева, гортани - 1-2%, а для смазывания пораженных поверхностей используют 3 -10% мази (при ожогах, пролежнях, трещинах).

Из НЕОРГАНИЧЕСКИХ вяжущих средств представляют интерес препараты, являющиеся солями металлов: СВИНЦА (свинца ацетат), ВИСМУТА (висмута нитрат основной) или ВИСМУТА СУБНИТРАТ (Vismuthi subnitrates), ДЕ-НОЛ (коллоидный субцитрат висмута), АЛЮМИНИЯ (квасцы), ДЕРМАТОЛ (основная висмутовая соль), ЦИНКА (цинка окись и цинка сульфат), МЕДИ (меди сульфат), СЕРЕБРА (серебра нитрат - Argento nitrates).

Для вяжущих средств присущи следующие фармакологические эффекты:

1) вяжущим; при этом в низких концентрациях соли указанных металлов обладают вяжущим действием, а в более высоких - прижигающим;

2) противовоспалительный; этот эффект вяжущих обусловлен еще и тем, что ограничиваются рефлексы, поддерживающие патологические процессы;

3) противоболевой;

4) в какой-то степени детоксицирующий.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Назначают вяжущие средства при воспалении слизистой оболочки полости рта, различных по генезу стоматитах, гингивитах, в виде примочек, полосканий, спринцеваний, смазываний, присыпок. Особенностью вяжущих средств является наличие у них противомикробной активности, и в этом плане основной интерес имеют новые препараты висмута, в частности Де-нол. Вяжущие могут иногда назначаться внутрь - те же препараты висмута (De-nol), висмут используется как присыпка, а в комбинированных таблетках - викалин, викаир - используется внутрь при гастритах, язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки. Кроме того препараты висмута используются и как присыпка (Дерматол). Также назначается внутрь белковый препарат танина - ТАНАЛЬБИН - при воспалении слизистой ЖКТ (энтериты, колиты), а также настои и отвары плодов черемухи, цветков ромашки. Растворы танина используют местно при ожогах и вводят внутрь при отравлениях солями тяжелых металлов, солями алкалоидов, гликозидами (они способствуют их осаждению).

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА (MUCILAGINOSA) это индифферентные вещества, способные набухать в воде с образованием коллоидных растворов слизеподобного типа. Обволакивающие средства, покрывая слизистые оболочки, препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов, тем самым предохраняя ЖКТ при легких его расстройствах. Они обволакивают слизистые, откуда получили свое название.

Обволакивающие средства по происхождению делятся на 2 группы:

1) обволакивающие неорганического типа (гидрат окиси алюминия, трисиликат магния);

2) обволакивающие средства органического происхождения (слизь из картофельного, кукурузного, пшеничного крахмала, слизь из семян льна, слизь из риса, клубней алтейного корня, кисели).

Фармакологические эффекты:

а) противовоспалительный;

б) противопоносный (антидиарейный);

в) противоболевой;

г) частично адсорбирующий.

Показания к применению обволакивающих средств:

- при воспалительных процессах ЖКТ;

- при совместном приеме с веществами, имеющими раздражающее действие (слизь крахмала);

- в клинической токсикологии для уменьшения всасывания яда.

Обволакивающие не всасываются, поэтому резорбтивным действием не обладают. К группе обволакивающих примыкают смягчительные средства. С этой целью используются различные масла (вазелиновое масло, масло какао, глицерин).

"); // -->

"); // -->

"); // -->

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (ADSORBENTIA) - смягчительные масла, вазелин, глицерин. Адсорбирующие средства представляют собой тонкие порошкообразные инертные вещества (или клеток) с большой адсорбционной поверхностью, нерастворимые в воде и не раздражающие ткани. Эти средства, адсорбируя на своей поверхности химические соединения, предохраняют окончания чувствительных нервов от их раздражающего действия. Кроме того, покрывая тонким слоем кожные покровы или слизистые, адсорбирующие средства механически защищают окончания чувствительных нервов.

Эффекты:

а) адсорбирующий;

б) детоксицирующий;

в) противоболевой;

г) противовоспалительный.

К классическим адсорбирующим средствам относят **ТАЛЬК**, представляющий собой силикат магния такого состава: $4SiO+3MgO+N O$, который при нанесении его на кожу адсорбирует выделения желез, подсушивает кожу и предохраняет ее от механического раздражения, снижает патологические рефлексы.

К адсорбирующим средствам относят **БЕЛУЮ ГЛИНУ** (*Bolus alba*), **АЛЮМИНИЯ ГИДРОКИСЬ** ($Al(OH)$). Но лучшим адсорбирующим средством является **АКТИВИРОВАННЫЙ УГОЛЬ** (*Carbo activatus*), **КАРБОЛЕН** (*Carbonis activati*). Эффекты, показания: адсорбирующие гемостатические средства для остановки кровотечений и склеивания тканей при хирургических вмешательствах.

Активированный уголь используют при всех острых отравлениях (алколоидами, солями тяжелых металлов), чаще в больших дозах - 1 -2 столовые ложки в виде порошка. С этой целью получаем в стакане воды взвесь активированного угля, которую вводим или *per os* больному, или же через зонд. В таблетках активированный уголь (карболен - 0, 25 и 0, 5) назначают при метеоризме для адсорбции газов (поглощают сероводород), при диспепсии, пищевых интоксикациях.

Адсорбирующие гемостатические средства для остановки кровотечений и склеивания тканей при хирургических вмешательствах:

- берипласт ХС (раствор для местного применения);

- тахокомб (адсорбирующая губка). Таким образом, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие средства обладают одним важным общим свойством: они местно, в точке их приложения оказывают **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ** эффект. В этой связи в литературе их часто называют **МЕСТНЫМИ АНТИФЛОГИСТИКАМИ** (противовоспалительными средствами).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

(возбуждение передается от ЦНС к тканям; *efferens* - выносящий)

В настоящее время таких средств известно довольно много, насчитывается уже несколько сотен.

Напомним, что эфферентная иннервация включает:

1) вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы)

2) двигательные нервы скелетных мышц.

Эфферентные нервы несут информацию из центра на периферию. Приведем краткие сведения по анатомо-физиологическим особенностям эфферентных нервов.

Соединение между окончаниями аксона и нервной клеткой, мышечной клеткой или клеткой железы носит название **СИНАПС** (Шеррингтон). У человека имеются - химические синапсы, то есть передающие возбуждение (потенциал действия) с помощью химического вещества, медиатора. Синапс работает по типу клапана (в одном направлении).

Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, выделяющегося в нейро-эффektorных синапсах, подразделяют на ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ или ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ (медиатор - ацетилхолин) и АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ или СИМПАТИЧЕСКУЮ (медиатор - норадреналин), иннервацию. Вегетативные нервы состоят из 2-х нейронов: ПРЕГАНГЛИОНАРНЫХ и ГАНГЛИОНАРНЫХ. В холинергической иннервации тела преганглионарных нейронов имеют краниосакральную локализацию. Краниальные ядра находятся в среднем и продолговатом мозге. Краниальный отдел парасимпатической нервной системы представлен рядом черепно-мозговых нервов: III ПАРЫ (n. oculomotorius), VII пары (n. facialis), IX (n. glossopharyngeus), и X - (n. vagus). В данной теме особенно интересны 2 пары: III и X. В сакральном отделе (крестцовый) преганглионарные нейроны (S II и IV) берут начало из боковых рогов серого вещества спинного мозга.

В адренергической иннервации тела преганглионарных нейронов в основном расположены в боковых рогах тораколюмбального отдела (грудиннопоясничный) (C , Th -L) спинного мозга.

Аксоны преганглионарных нейронов заканчиваются в вегетативных ганглиях, где они образуют синаптические контакты с ганглионарными нейронами. Симпатические ганглии расположены вне органов (симпатические стволы), а парасимпатические - чаще всего интраорганно. Таким образом, длина преганглионарных волокон разная.

Медиатором в симпатических и парасимпатических ганглиях является АЦЕТИЛХОЛИН. Двигательные нейроны, иннервирующие скелетные мышцы, являются холинергическими, то есть нервно-мышечная передача осуществляется посредством ацетилхолина. Начинаются они в передних рогах спинного мозга, а также ядрах отдельных черепных нервов и идут, не прерываясь, до концевых пластинок скелетных мышц.

Следовательно, эфферентные нервы делятся на 2 группы: вегетативные (автономные, независимые, управляют растительными функциями организма) и соматические или двигательные нервы. В свою очередь, вегетативные нервы делятся на симпатические и парасимпатические. Импульсы с вегетативных нервов передаются разными медиаторами или трансмиссерами.

Если медиатор в нейроэффektorных синапсах ацетилхолин, то мы имеем дело с холинергическими нервами. Это, прежде всего, парасимпатические нервы, преганглионарные симпатические нервы и все соматические. Только постганглионарные симпатические нервы на своих окончаниях выделяют норадреналин (адренергические нервы). В частности, периферические сосуды имеют практически только симпатическую иннервацию. Медиатор действует на воспринимающий аппарат, которым являются рецепторы. Синапсы, где передача осуществляется с помощью ацетилхолина относятся к холинергическим синапсам (ганглии, окончания парасимпатических нервов на эффektorных органах, на нервно-мышечном окончании, то есть на концевых пластинках скелетных мышц).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕРЕНТНЫЕ НЕРВЫ

Систематика лекарственных средств, влияющих на эфферентную иннервацию, построена исходя из направленности их действия на синапсы с ацетилхолиновой или норадреналиновой медиацией нервного возбуждения. Выделяют 2 основные группы средств:

- а) средства, влияющие на холинергические синапсы (холинергические средства);
- б) средства, влияющие на адренергические синапсы (адренергические средства).

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В холинергических синапсах (парасимпатические нервы, преганглионарные симпатические волокна, ганглии, все соматические) передача возбуждения осуществляется медиатором ацетилхолином. Ацетилхолин образуется из холина и ацетилхолинсинтазы А в цитоплазме окончаний холинергических нервов.

Холинорецепторы, возбуждаемые ацетилхолином, обладают неодинаковой чувствительностью к некоторым фармакологическим средствам. На этом основано выделение так называемых: 1) мускариночувствительных и 2) никотиночувствительных холинорецепторов, то есть М- и Н -холинорецепторы. М -холинорецепторы расположены в постсинаптической мембране клеток эфektorных органов у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон, а также в ЦНС (кора, ретикулярная формация). Н -холинорецепторы находятся в постсинаптической мембране ганглионарных клеток у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях), мозговом слое надпочечников, синокаротидной зоне, концевых пластинках скелетных мышц и ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.). Чувствительность к фармакологическим веществам разных Н-холинорецепторов неодинакова, что позволяет выделять Н-холинорецепторы ганглиев и Н-холинорецепторы скелетных мышц.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА Взаимодействуя с холинорецепторами и изменяя их конформацию, тилхолин изменяет проницаемость постсинаптической мембраны. При возбуждающем эффекте ацетилхолина ионы Na проникают внутрь клетки, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны. Это проявляется локальным синаптическим потенциалом, который достигнув определенной величины, генерирует потенциал действия. Местное возбуждение, ограниченное синаптической областью, распространяется по всей мембране клетки (вторичный мессенджер - циклический гуанозинмонофосфат - цГМФ).

Действие ацетилхолина очень кратковременно, он разрушается (гидролизуется) ферментом ацетилхолинэстеразой.

Лекарственные вещества могут воздействовать на следующие этапы синаптической передачи:

- 1) синтез ацетилхолина;

- 2) процесс освобождения медиатора;
- 3) взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами;
- 4) энзиматический гидролиз ацетилхолина;
- 5) захват пресинаптическими окончаниями холина, образующегося при гидролизе ацетилхолина.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

I. М-, Н-холиномиметические средства

- ацетилхолин

- карбохолин

II. М-холиномиметические средства (антихолинэстеразные средства, АХЭ) а) обратимого действия

- прозерин - галантамин

- физостигмин - оксазил

- эдрофоний - пиридостигмин б) необратимого действия

- фосфакол - армин

- инсектициды (хлорофос, карбофос, дихлофос)

- фунгициды (пестициды, дефолианты)

- боевые отравляющие вещества (зарин, заман, табун)

III. М-холиномиметики

- пилокарпин

- ацеклидин

- мускарин

IV. М- холиноблокаторы (препараты группы атропина) а) несе

лективные

- атропин - скополамин

- платифиллин - метацин

б) селективные (М-один - холиноблокаторы)

- пирензипин (гастроцепин)

V. Н-холиномиметики

- цититон

- лобелин

- никотин

VI. Н-холиноблокаторы

а) ганглиоблокаторы

- бензогексоний - пирилен

- гиргоний - арфонад

- пентамин

б) миорелаксанты

- тубокурарин - панкуроний

- анатруксоний - дитилин

Разберем группу средств, относящихся к М-, Н-холиномиметикам. К средствам, прямо стимулирующим М- и Н-холинорецепторы (М-, Н-холиномиметикам) относятся ацетилхолин и его аналоги (карбахолин). Ацетилхолин, является медиатором в холинергических синапсах, представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты и относится к моночетвертичным аммониевым соединениям.

В качестве лекарственного средства его практически не применяют, так как он действует резко, быстро, практически молниеносно, очень коротковременно (минуты). При приеме внутрь неэффективен, так как гидролизуется. В виде хлорида ацетилхолин используют в экспериментальной физиологии и фармакологии.

Ацетилхолин оказывает прямое стимулирующее влияние на М- и Н-холинорецепторы. При системном действии ацетилхолина (в/в введение недопустимо, так как резко понижается АД) преобладают М-холиномиметические эффекты: брадикардия, расширение сосудов, повышение тонуса и сократительной активности мышц бронхов, ЖКТ. Перечисленные эффекты аналогичны тому, что наблюдаются при раздражении соответствующих холинергических (парасимпатических) нервов. Стимулирующее влияние ацетилхолина на Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев также имеет место, но оно маскируется М-холиномиметическим действием. Ацетилхлин вызывает стимулирующий эффект и на Н-холинорецепторы скелетных мышц.

В связи со сказанным, в дальнейшем основное внимание уделим антихолинэстеразным средствам. Антихолинэстеразные средства (АХЭ) - это лекарственные средства, оказывающие свое действие путем ингибирования, блокирования ацетилхолинэстеразы. Ингибирование фермента сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса, то есть в области холинореактивных рецепторов. Под влиянием антихолинэстеразных средств замедляется скорость разрушения ацетилхолина, который и проявляет более длительное действие на Ми Н-холинорецепторы. Таким образом, эти препараты действуют аналогично М-, Н-холиномиметикам, но эффект антихолинэстеразных средств опосредован через эндогенный (собственный) ацетилхолин. В этом заключается основной механизм действия антихолинэстеразных средств. Следует добавить, что данные средства обладают также некоторым и прямым возбуждающим действием на М-, Н-холинорецепторы.

Исходя из стойкости взаимодействия антихолинэстеразных препаратов с ацетилхолнэстеразой, их подразделяют на 2 группы:

1) АХЭ средства обратимого действия. Их действие длится 2-10 часов. К ним относятся: физостигмин, прозерин, галантамин и другие.

2) АХЭ средства необратимого типа действия. Эти средства очень мощно связываются с ацетилхолинэстеразой на много дней, даже месяцев. Однако постепенно, примерно через 2 недели активность энзима может восстанавливаться. К данным средствам относятся: армин, фосфакол и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (инсектициды, фунгициды, гербициды, БОВ).

Эталонным средством группы обратимо действующих АХЭ средств является ФИЗОСТИГМИН (его длительное время использовали как оружие и как средство правосудия, так как согласно поверию, от яда погибает лишь истинно виновный человека), являющийся природным алкалоидом из калабарских бобов, т. е. высушенных зрелых семян западно-африканского вьющегося дерева *Physotigma venenosum*. В нашей стране чаще используется ПРОЗЕРИН (таблетки по 0, 015; ампулы по 1 мл 0, 05%, в глазной практике - 0, 5%; Proserinum), являющийся, как и другие средства этой группы (галантамин, оксазил, эдрофоний и др.), синтетическим соединением. Прозерин по химическому строению представляет собой упрощенный аналог физостигмина, содержащий четвертичную аммониевую группу. Это отличает его от физостигмина. В связи с однонаправленностью действия всех перечисленных препаратов у них будут практически общие эффекты.

Значительный практический интерес представляет влияние АХЭ средств как природных, так и синтетических на некоторые функции:

1) глаза;

2) тонус и моторику ЖКТ;

3) нервно-мышечную передачу;

4) мочевого пузыря;

5) ЦНС.

Прежде всего, разберем эффекты прозерина, связанные с его воздействием на М-холинорецепторы. Антихолинэстеразные средства, в частности прозерин, влияют на глаз следующим образом:

а) вызывают сужение зрачка (миоз - от греческого - *myosis* - закрывание), что связано сопосредованным возбуждением М-холинорецепторов круговой мышцы радужки (*m. sphincter pupillae*) и сокращением этой мышцы;

б) снижают внутриглазное давление, что является результатом миоза. Радужка при этом становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и в связи с этим улучшается отток (реабсорбция) внутриглазной жидкости через Фонтановы пространства и Шлеммов канал.

в) прозерин, как все АХЭ, вызывает спазм аккомодации (приспособления). В этом случае, средства опосредованно стимулируют М-холинорецепторы ресничной мышцы (*m. ciliaris*), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение указанной мышцы расслабляет Циннову связку и, соответственно, увеличивает кривизну хрусталика. Хрусталик становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (вдаль плохо видит). Исходя из сказанного, становится понятным, почему прозерин иногда используется в офтальмологической практике. В этом плане прозерин показан при открытоугольной форме глаукомы (0, 5% р-р 1-2 капли 1- 4 раза в день).

Прозерин оказывает стимулирующее влияние на тонус и двигательную активность (перистальтику) ЖКТ, за счет чего улучшается продвижение содержимого, усиливает тонус бронхов (вызывает бронхоспазм), а также тонус и сократительную активность мочеточников. Одним словом, АХЭ, в частности прозерин, усиливают тонус всех гладкомышечных органов. Кроме того, прозерин усиливает секретерную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых) за счет ацетилхолина.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА. Прозерин обычно снижает частоту сокращений сердца и обладает тенденцией к снижению АД.

Использование прозерина в клинической практике связано с перечисленными его фармакологическими эффектами. Благодаря тонизирующему его влиянию на тонус и сократительную активность кишечника и мочевого пузыря препарат используется для устранения послеоперационных атонии кишечника и мочевого пузыря. На значают в виде таблеток или инъекции под кожу.

ЭФФЕКТЫ ПРОЗЕРИНА (АХЭ) ПРИ ДЕЙСТВИИ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (НИКОТИНОПОДОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ). Никотиноподобные эффекты прозерина проявляются в облегчении:

1) нервно-мышечной передачи

2) передачи возбуждения в вегетативных ганглиях В результате этого прозерин вызывает значительное повышение силы сокращения скелетных мышц, а благодаря этому показан к применению у больных с миастенией. *Myasthenia gravis* - нервно мышечное заболевание с двумя характерными, протекающими параллельно процессами:

а) поражение мышечной ткани по типу полимиозита (аутоиммунные нарушения);

б) поражение синаптической проводимости, синаптический блок (синтез Ацетилхолина меньше, затруднение его освобождения, недостаточная чувствительность рецепторов). Клиника: мышечная слабость и резкая утомляемость. Кроме того, препарат используется в неврологической практике при параличах, парезах, возникающих после механических травм, после перенесенного полиомиелита (остаточные явления), энцефалита, неврита зрительного нерва, при невритах. В связи с тем, что прозерин облегчает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, он показан при отравлениях ганглиоблокаторами. Кроме того, прозерин эффективен при передозировке миорелаксантов (мышечная слабость, угнетение дыхания) антидеполяризующего действия (в/в до 10-12 мл 0, 05% р-ра) например d-тубокурарином. Иногда прозерин назначают при слабости родовой деятельности (раньше чаще, сейчас очень редко). Как видно, у препарата широкий спектр деятельности, в связи с этим есть и побочные реакции.

Побочные эффекты: эффект однократно введенной дозы прозерина проявляется через 10 минут и продолжается до 3-4 часов. При передозировке или повышенной чувствительности могут быть такие нежелательные реакции как усиление тонуса кишечника (вплоть до поноса), брадикардия, бронхоспазм (особенно у лиц, склонных к этому).

Выбор препаратов АХЭ средств определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью. При глаукоме используют прозерин, физостигмин, фосфакол. Следует подчеркнуть, что галантамин с этой целью не используют, так как он оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы. ГАЛАНТАМИН - алкалоид подснежника кавказского - имеет практически те же показания к применению, что и прозерин. В связи с тем, что он лучше проникает через ГЭБ (третичный амин, а не четвертичный, как прозерин), он более показан при лечении остаточных явлений после полиомиелита.

Для резорбтивного действия назначают (то есть действия после всасывания) ПИРИДОСТИГМИН и ОКСАЗИЛ, влияние которых более продолжительно, чем прозерина. Противопоказания: эпилепсия, гиперкинез, бронхиальная астма, стенокардия, атеросклероз, у больных с нарушением глотания и дыхания.

ВТОРАЯ ГРУППА АХЭ СРЕДСТВ - АХЭ средства "необратимого" типа действия. Здесь, по- существу, одно лекарство, фосфорорганическое соединение - органический эфир фосфорной кислоты - ФОСФАКОЛ. *Phosphacolium* - флаконы по 10 мл 0, 013% и 0, 02% растворов. Высочайшая токсичность свойственна препарату, поэтому используется только местно в офтальмологической практике. Отсюда и показания к применению:

1) острая и хроническая глаукома;

2) при прободении роговицы; выпадении хрусталика (искусственный хрусталик, нужен длительный миоз). Фармакологические эффекты те же, что и у прозерина в отношении глаза. Следует сказать, что в офтальмологии растворы прозерина и фосфакола в настоящее время используются редко.

Второй препарат - армин (Arminum) - эфир этилфосфоновой кислоты, ФОС входит в группу сильнодействующих, дли- значительный интерес представляют для врача другие ФОС, так тельно действующих препаратов. Обладает высокой токсичностью (гиперактивация цент-ак инсектициды, фунгициды, гербициды, так как существенно ральных и периферических холинергических систем). В малых кон- чилось число отравлений данными веществами. центрация используется как местный миотический и противоглаукоматозный Фармакологические эффекты органических соединений фосфора препарат. Выпускается в виде глазных капель (0, 01% раствора по 1- 2 кап- овлены накоплением эндогенного (своего) ацетилхолина в ткали 2-3 раза в день). следствие стойкого ингибирования ацетилхолинэстеразы. Острые значительный интерес представляют для врача другие ФОС, такие как инсектициды, фунгициды, гербициды, так как существенно увеличилось число отравлений данными веществами.

Фармакологические эффекты органических соединений фосфора обусловлены накоплением эндогенного (общего) ацетилхолина в тканях вследствие стойкого ингибирования ацетилхолинэстеразы. Острые отравления ФОС требуют неотложной помощи.

ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС И АХЭ ВЕЩЕСТВАМИ ВООБЩЕ. Отравления ФОС имеют очень характерную клиническую картину. Состояние больного обычно тяжелое. Отмечаются эффекты мускаринового и никотинового типа. Прежде всего у больного обнаруживается:

- 1) спазм зрачка (миоз);
- 2) сильнейший спазм ЖКТ (тенезмы, боли в животе, диарея, рвота, тошнота);
- 3) тяжелый спазм бронхов, удушье;
- 4) гиперсекреция всех желез (слюноотечение, отек легких - бульканье, хрипы, чувство стеснения за грудиной, одышка);
- 5) кожа мокрая, холодная, липкая.

Все перечисленные эффекты связаны с возбуждением М-холинорецепторов (мускариновые эффекты) и соответствуют клинике при отравлении грибами (мухоморами), содержащими мускарин.

Никотиновые эффекты проявляются судорогами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц, общей слабостью и параличом вследствие деполяризации. Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

Центральные эффекты отравлений ФОС реализуются головокружением, возбуждением, спутанностью сознания, гипотензией, угнетением дыхания, комой. Смерть обычно наступает вследствие недостаточности дыхательной функции.

Что делать? Какие меры и в какой последовательности проводить? В соответствии с рекомендациями ВОЗ, "лечение должно быть начато незамедлительно". При этом меры помощи должны быть полными и всесторонними.

Прежде всего, следует удалить ФОС с места введения. С кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть 3-5% раствором НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА или просто водой с мылом. При интоксикации вследствие попадания веществ внутрь, необходимо промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств, используют высокие сифонные клизмы. Эти мероприятия проводят многократно. Если ФОС попало в кровь, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез). Эффективно применение ГЕМОСОРБЦИИ, гемодиализа и перитонеального диализа.

Важнейшим компонентом лечения острых отравлений ФОС является медикаментозная терапия. Если при отравлении ФОС наблюдается перевозбуждение М-холинорецепторов, то логично использование антагонистов - М-холиноблокаторов. Прежде всего, следует в/ в ввести АТРОПИН в больших дозах (10-20-30 мл суммарно). Дозы атропина увеличивают в зависимости от степени интоксикации. Следят за проходимость дыхательных путей и, если необходимо, проводят интубацию и искусственное дыхание. Руководством к дополнительному введению атропина являются состояние дыхания, судорожная реакция, АД, частота пульса, саливация (слюноотечение). Описано в литературе введение атропина в дозе нескольких сот миллиграммов в сутки. При этом частота пульса не должна превышать 120 ударов в 1 минуту.

Кроме того, при отравлениях ФОС необходимо применение специфических противоядий - реактиваторов ацетилхолинэстеразы. К последним относят ряд соединений, содержащих в молекуле ОКСИМНУЮ группу (-NOH): дипироксим - четвертичный амин, а также изонитрозин - третичный амин; (ампр., 15% - 1 мл). Реакция идет по схеме: АХЭ - Р = NOH. Дипироксим взаимодействует с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент. Атом фосфора в АХЭ соединениях прочно связан, но связь Р = NOH, то есть фосфора с оксимной группой, еще более прочная. Таким путем фермент высвобождается и восстанавливает свою физиологическую активность. Но действие реактиватора холинэстеразы развивается недостаточно быстро, поэтому наиболее целесообразно применение реактиваторов АХЭ вкупе с М-холиноблокаторами. Дипироксин назначают парентерально (по 1-3 мл п/к и только в особо тяжелых случаях в/в).

M-холиномиметики оказывают прямое стимулирующее действие на Mхолинорецепторы. Эталонном таких веществ служит алкалоид мускарин, обладающий избирательным влиянием в отношении M-холинорецепторов. Мускарин не лекарство, а яд, содержащийся в мухоморах, может быть причиной острых отравлений.

Отравление мускарином дает такую же клиническую картину и фармакологические эффекты, как и АХЭ средствами. Отличие одно - здесь действие на M-рецепторы прямое. Отмечаются те же основные симптомы: диарея, затрудненное дыхание, боли в животе, саливация, сужение зрачка (миоз - круговая мышца зрачка сокращается), снижается внутриглазное давление, отмечается спазм аккомодации (ближняя точка видения), спутанность сознания, конвульсии, кома.

Из M-холиномиметиков в медицинской практике наиболее широко используются: ПИЛОКАРИНА ГИДРОХЛОРИД (Pilocarpini hydrochloridum) порошок; глазные капли 1-2% раствор во флаконах по 5 и 10 мл, мазь глазная - 1% и 2%, глазные пленки, содержащие по 2, 7 мг пилокарпина), АЦЕКЛИДИН (Aceclidinum) - амп. - по 1 и 2 мл 0, 2% р-ра; 3% и 5% - глазная мазь.

Пилокарпин является алкалоидом из кустарника *Pilocarpus microphyllus*, (Южная Америка). В настоящее время получен синтетически. Оказывает прямое M-холиномиметическое действие.

Стимулируя эффекторные органы, получающие холинергическую иннервацию, M-холиномиметики вызывают эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при раздражении вегетативных холинергических нервов. Особенно сильно повышает пилокарпин секрецию желез. Но пилокарпин, являясь очень сильным и токсичным препаратом, применяется только в глазной практике при глаукоме. Кроме того, пилокарпин применяют при тромбозе сосудов сетчатки. Используют местно, в виде глазных капель (1-2% р-р) и глазной мази (1 и 2%) и в виде глазных пленок. Он суживает зрачок (от 3 до 24 часов) и снижает внутриглазное давление. Кроме того, вызывает спазм аккомодации. Основное отличие от АХЭ средств заключается в том, что пилокарпин оказывает прямое действие на M-холинорецепторы мышц глаза, а АХЭ средства опосредованное.

АЦЕКЛИДИН (Aceclidinum) - синтетический M-холиномиметик прямого действия. Менее токсичен. Применяют для местного и резорбтивного действия, то есть используют как в глазной практике, так и при общем воздействии. Назначают ацеклидин при глаукоме (немного раздражает конъюнктиву), а также при атомии ЖКТ (в послеоперационном периоде), мочевого пузыря и матки. При парентеральном введении могут быть побочные эффекты: понос, потливость, слюнотечение. Противопоказания: бронхиальная астма, беременность, атеросклероз.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ M-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (M-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ, АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

M-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ ИЛИ M-ХОЛИНОЛИТИКИ, ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АТРОПИНА - это средства, блокирующие M-холинорецепторы. Типичным и наиболее хорошо изученным представителем данной группы является АТРОПИН - отсюда и группа носит название атропиноподобные средства. M-холиноблокаторы блокируют периферические Mхолинорецепторы, находящиеся на мембране эффекторных клеток у окончаний постганглионарных холинергических волокон, то есть блокируют ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ, холинергическую иннервацию. Блокируя преимущественно мускариновые эффекты ацетилхолина, действие атропина на вегетативные ганглии и на нервно-мышечные синапсы не распространяется.

Большинство атропиноподобных средств блокирует M-холинорецепторы в ЦНС.

M-холиноблокатором с высокой избирательностью действия является АТРОПИН (Atropini sulfas; таблетки 0, 0005; ампулы 0, 1% - 1 мл; 1% глазная мазь).

АТРОПИН - алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых. Атропин и близкие ему алкалоиды содержатся в ряде растений:

- красавке (*Atropa belladonna*);
- белене (*Hyoscyamus niger*);
- дурмане (*Datura stramonium*).

Атропин в настоящее время получен синтетически, то есть химическим путем. Название *Atropa Belladonna* парадоксально, поскольку термин "Atropos" означает "три судьбы, ведущие к бесславному окончанию жизни", а "Belladonna" - "очаровательная женщина" (donna - женщина, Bella - женское имя в романских языках). Данный термин обусловлен тем, что экстракт из этого растения, закапываемый красавицами Венецианского двора в глаза, придавал им "сияние" - расширял зрачки.

Механизм действия атропина и других средств данной группы заключается в том, что, блокируя M-холинорецепторы, конкурируя с ацетилхолином, они препятствуют взаимодействию с ними медиатора.

На синтез, освобождение и гидролиз ацетилхолина препараты не действуют. Ацетилхолин выделяется, но с рецепторами не взаимодействует, так как атропин имеет большее сродство (аффинитет) к рецептору. Атропин, как и все M-холиноблокаторы, уменьшает или устраняет эффекты раздражения холинергических (парасимпатических) нервов и действие веществ, обладающих M-холиномиметической активностью (ацетилхолина и его аналогов, АХЭ средств, M-холиномиметиков). В частности, атропин снижает эффекты раздражения n. vagus. Антагонизм между ацетилхолином и атропином носит конкурентный характер, поэтому при повышении концентрации ацетилхолина действие атропина в точке приложения мускарина устраняется.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АТРОПИНА

1. Особенно выражены у атропина спазмолитические свойства. Блокируя М-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатических нервов на гладкомышечные органы. Снижается тонус мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочеточников, мочевого пузыря.

2. Атропин влияет и на тонус мышц глаза. Разберем эффекты влияния атропина на глаз:

а) при введении атропина, особенно при его местном применении, вследствие блока М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, отмечается расширение зрачка - мидриаз. Мидриаз усиливается также в результате сохранения симпатической иннервации *m. dilatator pupillae*. Поэтому атропин на глаз в этом плане действует долго - до 7 дней;

б) под влиянием атропина утрачивает тонус цилиарная мышца, она уплощается, что сопровождается натяжением цинновой связки, поддерживающей хрусталик. В результате хрусталик также уплощается, а фокусное расстояние такой линзы удлиняется. Хрусталик устанавливает зрение на дальнюю точку видения, поэтому близлежащие предметы больным четко не воспринимаются. Поскольку сфинктер находится в состоянии паралича, он не способен суживать зрачок при рассматривании близлежащих предметов и при ярком свете возникает фотофобия (светобоязнь). Это состояние получило название ПАРАЛИЧА АККОМОДАЦИИ или ЦИКЛОПЛЕГИИ. Таким образом, атропин является и МИДРИАТИКОМ и ЦИКЛОПЛЕГИКОМ. Местное применение 1% раствора атропина вызывает максимальный мидриатический эффект в течение 30-40 минут, а полное восстановление функции происходит в среднем через 3-4 дня (иногда до 7-10 дней). Паралич аккомодации наступает через 1-3 часа и длится до 8-12 дней (примерно 7 дней);

в) расслабление цилиарной мышцы и смещение хрусталика в переднюю камеру глаза сопровождается нарушением оттока внутриглазной жидкости из передней камеры. В связи с этим атропин или не изменяет внутриглазного давления у здоровых лиц, или же у лиц с неглубокой передней камерой и у больных узкоугольной глаукомой оно может даже повыситься, то есть привести к обострению приступа глаукомы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АТРОПИНА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

1) В офтальмологии атропин используют как мидриатик для того, чтобы вызвать циклоплегию (паралич аккомодации). Мидриаз необходим при исследовании глазного дна и при лечении больных с иритами, иридоциклитами и кератитами. В последнем случае атропин используют как средство иммобилизации, способствующее функциональному покою глаза.

2) Для определения истинной преломляющей способности хрусталика при подборе очков.

3) Атропин является средством выбора, если необходимо получить максимальную циклоплегию (паралич аккомодации), например, при коррекции аккомодационного косоглазия.

3. ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ. Атропин снижает тонус и двигательную активность (перистальтику) всех отделов ЖКТ. Атропин уменьшает также перистальтику мочеточников и дна мочевого пузыря. Кроме того, атропин расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и бронхиол. В отношении желчевыводящих путей спазмолитическое действие атропина слабое. Следует подчеркнуть, что спазмолитическое действие атропина особенно выражено на фоне предшествующего спазма. Таким образом, атропин обладает спазмолитическим эффектом, то есть атропин выступает в этом случае как СПАЗМОЛИТИК. И только в этом смысле атропин может выступать как "обезболивающее" средство.

4. ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ЖЕЛЕЗЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ. Атропин резко ослабляет секрецию всех желез внешней секреции, за исключением молочных. При этом атропин блокирует секрецию жидкой водянистой слюны, вызываемую стимуляцией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, возникает сухость во рту. Снижается слезоотделение. Атропин снижает объем и общую кислотность желудочного сока. При этом угнетение, ослабление секреции указанных желез может быть вплоть до полного их выключения. Атропин снижает секретарную функцию желез в полостях носа, рта, глотки и бронхах. Секрет бронхиальных желез становится вязким. Атропин даже в малых дозах ингибирует секрецию ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ.

5. ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. Атропин, выводя сердце из под контроля *n. vagus*, вызывает ТАХИКАРДИЮ, то есть повышает частоту сердечных сокращений. Кроме того, атропин способствует облегчению проведения импульса в проводящей системе сердца, в частности в AV-узле и по предсердно-желудочковому пучку в целом. Эти эффекты мало выражены у лиц пожилого возраста, так как в терапевтических дозах атропин не оказывает существенного действия на периферические кровеносные сосуды, у них снижен тонус *n. vagus*. На кровеносные сосуды в терапевтических дозах атропин существенного действия не оказывает.

6. ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА ЦНС. В терапевтических дозах атропин не оказывает влияния на ЦНС. В токсических же дозах атропин резко возбуждает нейроны коры головного мозга, вызывая двигательное и речевое возбуждение, доходящее до мании, делирия и галлюцинации. Возникает, так называемый, "атропиновый психоз", ведущий далее к снижению функций и развитию комы. Ему свойственны также стимулирующее влияние на центр дыхания, но при повышении дозы может возникнуть угнетение дыхания.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АТРОПИНА (кроме офтальмологических)

1) Как средство скорой помощи при:

а) кишечных

б) почечных

в) печеночных коликах.

2) При спазмах бронхов (см. адrenomиметики).

3) В комплексной терапии больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (уменьшает тонус и секрецию желез). Используется только в комплексе терапевтических мероприятий, так как секрецию снижает лишь в больших дозах.

4) Как средство пренедикации в анестезиологической практике атропин используется широко перед операцией. Как средство медикаментозной подготовки больного к операции атропин используют потому, что он обладает способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез.

Как известно, многие средства для наркоза (эфир в частности) являются сильными раздражителями слизистых. Кроме того, блокируя М-холинорецепторы сердца (так называемое вагolitическое действие), атропин предупреждает отрицательные рефлексы на сердце, в том числе возможность его рефлекторной остановки.

Применяя атропин и снижая секрецию указанных желез, профилаксируют развитие воспалительных послеоперационных осложнений в легких. Отсюда понятно значение факта, которому придают врачи-реаниматологи, когда говорят о полноценной возможности "раздышать" больного.

5) Атропин используется в кардиологии. М-холиноблокирующее действие его на сердце благоприятно при некоторых формах аритмий сердца (например, атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения, то есть при брадикардиях и сердечных блокадах).

6) Широкое применение нашел атропин как средство скорой помощи при отравлениях:

а) АХЭ средствами (ФОС)

б) М-холинимиетиками (мускарином).

Наряду с атропином хорошо известны и другие атропиноподобные препараты. К естественным атропиноподобным алкалоидам относятся СКОПОЛАМИН (гиосцин) *Scopolominum hydrobromidum*. Выпускается в ампулах по 1 мл - 0, 05%, а также в виде глазных капель (0, 25%). Содержится в растении мандрагоре (*Scopolia carniolica*) и в тех же растениях, в которых имеется атропин (красавке, белене, дурмане). Структурно близок к атропину. Обладает выраженными М-холиноблокирующими свойствами. Существенное отличие от атропина одно: в терапевтических дозах скополамин вызывает легкое успокоение, угнетение ЦНС, потливость и сон. Действует угнетающе на экстрапирамидную систему и передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны мозга. Привнесение препарата в полость конъюнктивы вызывает менее продолжительный мидриаз.

Поэтому анестезиологами используется скополамин (0, 3-0, 6 мг п/к) в качестве средства премедикации, но обычно в сочетании с морфином (только не у стариков, так как может дать спутанность сознания). Используют иногда в психиатрической практике в качестве успокаивающего, а в неврологии - для коррекции паркинсонизма. Действует скополамин короче, чем атропин. Используют также как противорвотное и успокаивающее средство при морской и воздушной болезнях (таблетки "Аэрон" представляют собой сочетание скополамина и гиосциамина).

К группе алкалоидов, получаемых из растительного сырья (крестовник ромболистный), относится также и ПЛАТИФИЛЛИН (*Platiphyllini hydrotartras*: таблетки по 0, 005, а также ампулы по 1 мл - 0, 2%; глазные капли - 1-2% раствор). Действует примерно также, вызывая схожие фармакологические эффекты, но послабее атропина. Оказывает умеренное ганглиоблокирующее действие, а также прямой миотропный спазмолитический эффект (папавериноподобный), а также на сосудодвигательные центры. Оказывает успокаивающий эффект на ЦНС. Применяют платифиллин как спазмолитик при спазмах ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочеточников, при повышенном тоне мозговых и коронарных сосудов, а также для купирования бронхиальной астмы. В глазной практике препарат используют для расширения зрачка (действует короче атропина, не влияет на аккомодацию). Вводят под кожу, но следует помнить, что растворы 0, 2% концентрации (рН = 3, 6) при этом болезненны.

Для глазной практики предложен ГОМАТРОПИН (*Homatropinum*: флаконы 5 мл - 0, 25%). Он вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации, то есть выступает как мидриатик и циклоплегик. Офтальмологические эффекты, вызываемые гоматропином, длятся всего 15-24 часа, что гораздо удобнее для больного по сравнению с ситуацией, когда используется атропин. Риск подъема ВГД меньше, т. к. слабее атропина, но вместе с тем, препарат отивопоказан при глаукоме. В остальном же принципиально не отличается от атропина, используется только в глазной практике.

Синтетический препарат МЕТАЦИН - весьма активный М-холиноблокатор (*Methacinum*: в таблетках - 0, 002; в ампулах 0, 1% - 1 мл. Четвертичное, аммониевое соединение, которое плохо проникает через ГЭБ. Это означает, что все его эффекты обусловлены периферическим М-холиноблокирующим действием. От атропина отличается более выраженным бронхолитическим действием, отсутствием влияния на ЦНС. Сильнее, чем атропин, подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез. Используют при бронхиальной астме, язвенной болезни, для купирования почечной и печеночной колики, для премедикации в анестезиологии (в/в - за 5-10 мин., в/м - за 30 мин.) - удобнее атропина. По болеутоляющему эффекту превосходит атропин, меньше вызывает тахикардию.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, используют также препараты красавки (белладонны), например, экстракты красавки (густой и сухой), настойки белладонны, комбинированные таблетки. Это слабые препараты и на скорой помощи не используются. Применяются в домашних условиях на догоспитальном этапе.

Наконец, несколько слов о первом представителе избирательных антагонистов мускариновых рецепторов. Оказалось, что в различных органах организма имеются различные подклассы мускариновых рецепторов (М-один и М-два). Недавно был синтезирован

препарат гастропепин (пирензепин), являющийся специфическим ингибитором М-один-холинорецепторов желудка. Клинически это проявляется интенсивным угнетением секреции желудочного сока. Благодаря выраженному угнетению секреции желудочного сока гастропепин вызывает стойкое и быстрое обезбоживание. Используют при язве желудка и 12 -перстной кишки, гастритах, дуоденитах. Оказывает значительно меньше побочных эффектов и практически не действует на сердце в ЦНС не проникает.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТРОПИНА И ЕГО ПРЕПАРАТОВ. В большинстве случаев побочные эффекты являются следствием широты фармакологического действия изучаемых препаратов и проявляются сухостью во рту, затруднением глотания, атонией кишечника (запоры), нечеткостью зрительных восприятий, тахикардией. Местное применение атропина может вызвать аллергические реакции (дерматит, конъюнктивит, отек век). Атропин противопоказан при глаукоме.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ, АТРОПИНОПОДОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И РАСТЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АТРОПИН.

Атропин далеко не безобидное средство. Достаточно сказать, что даже 5-10 капель могут быть токсичными. Летальная доза для взрослых при приеме внутрь начинается с 100 мг, для детей - с 2 мг; при парентеральном введении препарат еще более токсичен. Клиническая картина при отравлении атропином и атропиноподобными препаратами очень характерна. Отмечаются симптомы, связанные с подавлением холинергических влияний и воздействием яда на ЦНС. При этом, в зависимости от дозы попавшего лекарства, выделяют ЛЕГКОЕ и ТЯЖЕЛОЕ течение.

При легком отравлении развиваются следующие клинические признаки:

- 1) расширение зрачков (мидриаз), фотофобия;
- 2) сухость кожных и слизистых покровов. Однако вследствие снижения потоотделения кожные покровы горячие, красные, отмечается повышение температуры тела, резкая гиперемия лица (лицо "пышет жаром");
- 3) сухость слизистых;
- 4) сильнейшая тахикардия;
- 5) атония кишечника. При тяжелом отравлении на фоне всех указанных симптомов на первый план выступает ПСИХОМОТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ, то есть возбуждение и психическое, и двигательное. Отсюда известное выражение: "белены объелся". Нарушается моторная координация, речь смазана, сознание спутано, отмечаются галлюцинации. Развиваются явления атропинового психоза, требующие вмешательства психиатра. В последующем может наступить угнетение сосудодвигательного центра с резким расширением капилляров. Развивается коллапс, кома и паралич дыхания.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АТРОПИНОМ

Если яд принят внутрь, то следует предпринять попытку лить его по возможности быстрее (промывание желудка, слабительные и т. д.); вяжущие - танин, адсорбирующие - активированный уголь, форсированный диурез, гемосорбцию. Здесь важно применить специфическое лечение.

1) До промывания следует ввести небольшую дозу (0, 3-0, 4 мл) сибазона (реланиума) для борьбы с психозом, психомоторным возбуждением. Доза сибазона не должна быть большой, так как у больного может развиться паралич жизненно важных центров.

В данной ситуации нельзя вводить аминазин, так как он обладает собственным мускариноподобным влиянием.

2) Надо вытеснить атропин из связи с холинорецепторами, для этих целей используют различные холиномиметики. Лучше всего использовать физостигмин (в/в, медленно, 1-4 мг), что и делают за рубежом. У нас используют АХЭ средства, чаще всего прозерин (2-5 мг, п/к). Лекарственные средства вводят с интервалом 1-2 часа до тех пор, пока не появятся признаки устранения блокады мускариновых рецепторов. Применение физостигмина предпочтительнее потому, что он хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС, снижая центральные механизмы атропинового психоза. Для облегчения состояния фотофобии больного помещают в затемненную комнату, делают протирания прохладной водой. Необходим тщательный уход. Часто требуется искусственное дыхание.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

Н-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Напомним, что локализованы Н-холинорецепторы в вегетативных ганглиях и концевых пластинках скелетных мышц. Кроме того, Н-холинорецепторы находятся в каротидных клубочках (они необходимы для реагирования изменений химизма крови), а также мозговом слое надпочечников и головном мозге. Чувствительность Н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, что дает возможность получения веществ с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии, холинорецепторы нервно-мышечных синапсов, ЦНС.

Средства, стимулирующие Н-холинорецепторы, называют Н-холиномиметиками (никотиномиметики), а блокирующие - Н-холиноблокаторами (никотиноблокаторы).

Важно подчеркнуть следующую особенность: все Н-холиномиметики возбуждают Н-холинорецепторы только в первой фазе своего действия, а во второй фазе возбуждение сменяется угнетающим эффектом. Другими словами, Н-холиномиметики, в частности эталонное вещество никотин, обладают двухфазным действием на Н-холинорецепторы: в первой фазе никотин выступает как Н-холиномиметик, во второй - как Н-холиноблокатор.

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ ИЛИ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ НИКОТИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ. К этой группе относятся алкалоиды: никотин, лобелин и цитизин (цититон).

Так как никотин терапевтической ценности не представляет, остановим свое внимание на 2-х последних Н-холиномиметиках (лобелине и цитизине).

Разберем препарат Cytitonum (амп. по 1 мл), представляющий 0, 15% раствор цитизина. Сам цитизин является алкалоидом растений раббитника (*Cytisus laburnum*) и термопсиса (*Thermopsis lanceolata*). Особенностью препарата цититона является то, что он более или менее избирательно возбуждает Н-холинорецепторы каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н-холинорецепторы. Рефлекторно возбуждается дыхательный центр, повышается уровень АД.

Используют цититон при стимуляции дыхательного центра при его угнетении. При введении цититона, как средства, рефлекторно возбуждающего центр дыхания, через 3-5 минут возникает возбуждение дыхания и подъем АД на 10-20 мм рт. ст., в течение 15-20 минут.

Препарат действует рефлекторно, толчкообразно, кратковременно. Применяется для возбуждения дыхательного центра при сохраненной рефлекторной возбудимости (до комы) дыхательного центра. Используется в настоящее время по одному показанию: при отравлениях угарным газом (СО). Сейчас, по-существу, в клинике это единственное показание. В экспериментальной фармакологии используют для определения времени кровотока.

Есть аналогичный препарат - ЛОБЕЛИН (*Lobelin hydrochloridum*: амп. 1% по 1 мл). Действие точно такое же, что и цититона, однако несколько слабее последнего.

Используют оба препарата для стимуляции дыхания. Вводят в/в (только, т. к. действие рефлекторное). Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин в таблетках "Табекс", лобелин - в таблетках "Лобесил"). Препараты слабого действия. Отучиться курить они помогли незначительному количеству лиц.

Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ ИЛИ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НИКОТИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

К препаратам с Н-холиноблокирующим эффектом относятся 2 группы средств:

- 1) ганглиоблокирующие средства или ганглиоблокаторы;
- 2) блокаторы нервно-мышечных синапсов или миорелаксанты.

Кроме того, имеются и центральные холиноблокаторы. **ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ**, то есть средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях. Ганглиоблокаторы блокируют

Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев, а также мозгового слоя надпочечников и каротидного клубочка. Ганглиоблокаторов в настоящее время насчитывается значительное число.

По механизму действия ганглиоблокаторы, используемые в клинике, относятся к антидеполяризирующим веществам. Они блокируют Н-холинорецепторы, препятствуя деполяризирующему действию ацетилхолина.

Первым ганглиоблокатором был Benzohexonium (табл. по 0, 1 и 0, 25; амп. по 1 мл - 2, 5%). Затем появился Pentaminum (амп. 1 и 2 мл - 5%). Пирилен, гигроний, пахикарпин и др. К основным фармакологическим эффектам, наблюдаемым при зорбтивном действии ганглиоблокаторов, относятся следующие:

1) нарушение передачи импульсов в парасимпатических ганглиях проявляется угнетением секреции слюнных желез, желез желудка, торможением моторики пищеварительного тракта. В этой связи ганглиоблокаторы используются при очень тяжелых формах язвенной болезни;

2) в результате угнетения симпатических ганглиев расширяются кровеносные сосуды (артериальные и венозные), снижается артериальное и венозное давление. Расширение сосудов ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях, регионах, тканях. Отсюда следует группа показаний.

Показания к применению ганглиоблокаторов:

1) при спазмах периферических сосудов (например, при облитерирующем эндартериите); раньше - в 60-е годы - считали очень ценными средствами;

2) при самых тяжелых формах гипертонической болезни (гиперт. криз) с левожелудочковой недостаточностью;

3) в реанимации - при остром отеке легких, мозга;

4) для управляемой гипотензии (гипотонии). Это необходимо при выполнении операций на сердце, на крупных сосудах, на щитовидной железе, при мастэктомии (операция на молочной железе). С этой целью используют ганглиоблокаторы кратковременного действия (арфонад, гиргоний), эффект которых длится 10-15 минут. Кроме того, эти препараты применяют при острой гипертонической энцефалопатии, расслаивающейся аневризме аорты, ретинопатии. Обычно ганглиоблокаторы используют через рот, но в экстренных случаях их вводят в/в или в/м.

ОСНОВНОЙ НЕДОСТАТОК И ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРОВ. Основным недостатком ганглиоблокаторов является отсутствие избирательности действия. Из побочных эффектов следует отметить частое развитие артоstaticкого коллапса, то есть когда при принятии вертикального положения у больного резко снижается АД (обморок, коллапс).

Для предупреждения развития этого состояния больному после приема ганглиоблокаторов рекомендуется находиться 2 часа в постели.

При тяжком отравлении ганглиоблокаторами отмечается падение АД до 0 (нуля), а при очень тяжелом отравлении - даже может развиваться скелетная атония. Это происходит тогда, когда ганглиоблокаторы теряют избирательность действия на Н-холинорецепторы ганглиев и действуют тогда на все Н-рецепторы, в том числе и скелетных мышц.

Нередко при приеме ганглиоблокаторов отмечается запор (обстипация), может быть мидриаз, задержка мочи и другое. Кроме того, к ганглиоблокаторам быстро развивается толерантность.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГАНГЛИОБЛОКАТОРАМИ. Все нужно проводить, что указывалось ранее по борьбе с ядом, находящимся в организме больного. Дать кислород, перевести на искусственное дыхание, ввести аналептики, АХЭ средства, прозерин (антагонисты ганглиоблокаторов). Поднимать АД (адреномиметики) и с этих позиций чуть лучшим выглядит препарат эфедрин.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

(КУРАРЕПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА ИЛИ МИОРЕЛКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ)

Основным эффектом данной группы фармакологических средств является расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния веществ на нервно-мышечную передачу. Так как впервые такие свойства были обнаружены в КУРАРЕ, поэтому вещества указанной группы были названы курареподобными средствами.

КУРАРЕ - экстракт из растений, произрастающих в Южной Америке. Аборигены Южной Америки использовали яд кураре давно, в качестве стрельного яда. С 40-х годов XX века стали использовать в медицине. Кураре содержит значительное число различных алкалоидов, один из основных является ТУБОКУРАРИН. Сейчас (в основном синтетически) получен ряд синтетических и полусинтетических препаратов, блокирующих передачу возбуждения с двигательных нервов на скелетные мышцы.

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ все курареподобные средства относятся или к четвертичным (диоксоний, тубокурарин, панкуроний, дитилин) аммониевым соединениям (хуже всасываются), или представляют третичные амины (плохо ГЭБ проникают; пахикарпин, пирилен, мелликтин, кандельфин и др.).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КУРАРЕПОДОБНЫХ СРЕДСТВ. Миорелаксанты угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с холинорецепторами концевых пластинок.

Нервно-мышечный блок, вызываемый разными миорелаксантами, имеет не одинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств. Исходя из механизма действия среди миорелаксантов выделяют 3 группы препаратов:

1) антидеполяризующие (недеполяризующие) средства (препятствуют деполяризации мембран): тубокурарин, анатруксоний, панкуроний, мелликтин, диплацин;

2) деполяризующие средства (дитилин) - в значительной степени способствуют деполяризации;

3) средства смешанного типа - диоксоний. В настоящее время много новых синтетических средств смешанного типа.

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА, как следует из определения, блокируют Н-холинорецепторы и препятствуют деполяризирующему действию ацетилхолина.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА типа дитилина - возбуждают Н-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны, оказывая тем самым стойкий миопаралитический эффект (если ацетилхолин действует 0, 001-0, 002 сек., то дитилин - 5-7 минут).

ПРЕПАРАТЫ СМЕШАННОГО ТИПА (диоксоний) сочетают деполяризующие и антидеполяризующие свойства. В свете современных воззрений указанные эффекты связаны с ионными механизмами релаксации. Происходит блокада ионных каналов и соответственно блокада токов ионов. Миорелаксанты расслабляют мышцы в определенной последовательности: большинство препаратов в первую очередь блокируют нервно-мышечные синапсы лица и шеи, затем конечностей и туловища. Наиболее устойчивы к действию миорелаксантов дыхательные мышцы. В последнюю очередь парализуется диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания. В период, когда паралич прогрессирует, сознание и чувствительность не нарушаются. Восстановление идет в обратном порядке. Сейчас пересмотрено, и создаются миорелаксанты с преимущественным влиянием на определенные группы скелетных мышц.

Выделяют миорелаксанты **КОРОТКОГО** действия (5-10 минут), к ним относят дитилин; **СРЕДНЕЙ** продолжительности (20-50 минут) - тубокурарин, панкуроний, анатруксоний и **ДЛИТЕЛЬНОГО** действия (60 минут и более) - анатруксоний, пилекуроний и др. в больших дозах.

Исходя из механизма действия осуществляют выбор антагонистов курареподобных средств. Для антидеполяризующих конкурентных средств активными антагонистами являются АХЭ средства (прозерин, галантамин, пиридостигмин, эдрофоний). Кроме того, сейчас разработаны средства, способствующие освобождению ацетилхолина из окончаний двигательных нервов (пимадин).

При передозировке деполяризующих средств (дитилин) АХЭ средства неэффективны (наоборот даже). Поэтому меры помощи иные. Прежде всего, используют введение свежей цитратной крови, содержащей холинэстеразу плазмы, гидролизующей дитилин (представляющей по структуре двойную молекулу ацетилхолина). Кроме того, ИВЛ! Путь введения - в/в. Но есть препараты для *per os*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Основное назначение миорелаксантов - это расслабление скелетной мускулатуры при обширных операциях и проведении разнообразных хирургических вмешательств. Расслабление скелетных мышц значительно облегчает:

1) проведение многих операций на органах брюшной и грудной полостей, а также на конечностях. Используют препараты с продолжительным действием;

2) миорелаксанты используют при интубации трахеи, бронхоскопии, справлений вывихов и репозиции костных отломков. В этом случае используют препараты короткого действия (дитилин);

3) кроме того, препараты используются при лечении больных столбняком, при эпилептическом статусе, при электросудорожной терапии (используют d-тубокурарин для диагностики миастении);

4) третичные амины (мелликтин, кодельфин - алкалоиды живокости), используют при некоторых заболеваниях ЦНС для снижения повышенного тонуса скелетных мышц (*per os*).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты при употреблении курареподобных средств не носят угрожающего характера. Однако всегда надо иметь ввиду нестабильность АД.

1) Артериальное давление может снижаться (тубокурарин, анатруксоний) и повышаться (дитилин).

2) Для некоторых средств (анатруксоний, панкуроний) отмечено выраженное Н-холиноблокирующее (ваголитическое) действие в отношении сердца, что приводит к тахикардии.

Деполяризующие (дитилин) миорелаксанты в процессе деполяризации постсинаптической мембраны вызывают выход ионов калия из скелетных мышц и содержание его в плазме крови увеличивается. Этому способствуют микротравмы мышц. Гиперкалиемия, в свою очередь, вызывает аритмии сердца. Способствуя выходу гистамина, тубокурарин повышает тонус мышц бронхов (бронхоспазм), а дитилин повышает внутриглазное давление. Дитилин > внутрижелудочковое давление. Кроме того, при использовании деполяризующих миорелаксантов (дитилин) характерны мышечные боли.

Наконец, при использовании антидеполяризующих средств следует помнить о их кумуляции при повторном введении.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

(СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ) (АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ И АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Напомним, что в адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора норадреналина (НА). В пределах периферической иннервации норадреналин принимает участие в передаче импульсов с адренергических (симпатических) нервов на эффекторные клетки.

В ответ на нервные импульсы происходят освобождения норадреналина в синаптическую щель и последующее взаимодействие его с адренорецепторами постсинаптической мембраны. Адренергические рецепторы находятся в ЦНС и на мембранах эффекторных клеток, иннервируемых постганглионарными симпатическими нервами.

Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. С одними веществами образование комплекса лекарство-рецептор вызывает повышение (возбуждение), с другими снижение (ингибирование) активности иннервируемой ткани или органа. Для объяснения этих различий в реакциях разных тканей в 1948 году Ahlquist предложил теорию существования двух типов рецепторов: альфа и бета. Обычно стимуляция альфа-рецепторов вызывает эффекты возбуждения, а стимуляция бета-рецепторов сопровождается, как правило, эффектами ингибирования, торможения. Хотя в целом, альфа-рецепторы относятся к рецепторам возбуждающим, а бета-рецепторы - рецепторам тормозного плана, из этого правила имеются определенные исключения. Так, в сердце, в миокарде превалирующие бета-адренорецепторы являются стимулирующими по характеру. Возбуждение бета-рецепторов сердца повышает скорость и силу сокращений миокарда, сопровождается повышением автоматизма и проводимости в АВ-узле. В ЖКТ и альфа- и бета-рецепторы являются ингибирующими. Их возбуждение вызывает релаксацию гладкой мускулатуры кишечника.

Адренергические рецепторы локализованы на клеточной поверхности.

Все альфа-рецепторы подразделяются на основании сравнительной избирательности и силы эффектов как агонистов, так и антагонистов на альфа-1- и альфа-2-рецепторы. Если альфа-1-адренорецепторы локализованы постсинаптически, то альфа-2-адренорецепторы локализованы на пресинаптических мембранах. Основная роль пресинаптических альфа-2-адренорецепторов заключается в их участии в системе ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ, регулирующей освобождение медиатора норадреналина. Возбуждение этих рецепторов тормозит освобождение норадреналина из варикозных утолщений симпатического волокна.

Среди постсинаптических бета-адренорецепторов выделяют бета-1-адренорецепторы (локализованы в сердце) и бета-2-адренорецепторы (в бронхах, сосудах скелетных мышц, легочных, мозговых и коронарных сосудах, в матке).

Если возбуждение бета-1-рецепторов сердца сопровождается повышением силы и частоты сердечных сокращений, то при стимуляции бета-2-адренорецепторов наблюдается снижение функции органа - расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Последнее означает, что бета-2-адренорецепторы, есть классические тормозные адренорецепторы.

Количественное соотношение в разных тканях альфа- и бетарецепторов различно. Преимущественно альфа-рецепторы сосредоточены в кровеносных сосудах кожи и слизистых оболочек, мозга и сосудах брюшной области (почек и кишечника, сфинктерах ЖКТ, трабекулах селезенки). Как видно, указанные сосуды относятся к разряду емкостных сосудов.

В сердце локализованы преимущественно бета-1-стимулирующие адренорецепторы, в мышцах бронхов, мозговых, коронарных, легочных сосудах в основном находятся бета-2-тормозные адренорецепторы. Такое расположение эволюционно выработано, убегают при возникновении опасности : необходимо расширить бронхи, увеличить просвет сосудов головного мозга, повысить работу сердца.

Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно, так как до 80% выделившегося медиатора быстро захватывается, поглощается посредством активного транспорта окончаниями адренергических волокон. Катаболизм (разрушение) свободного норадреналина осуществляется путем окислительного дезаминирования в адренергических окончаниях и регулируется ферментом моноаминоксидазой (MAO), локализованной в митохондриях и везикулах мембран. Метаболизм выделившегося из нервных окончаний норадреналина осуществляется путем метилирования цитоплазматическим ферментом эффекторных клеток - КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗОЙ (КОМТ). КОМТ есть и в синапсах, есть и в плазме и в ликворе.

Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны. Направленность действия веществ может быть следующей:

- 1) влияния на синтез норадреналина;
- 2) нарушение депонирования норадреналина в везикулах;
- 3) угнетение ферментативной инактивации норадреналина;
- 4) влияние на выделение норадреналина из окончаний;
- 5) нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями;
- 6) угнетение экстранейронального захвата медиатора;
- 7) непосредственное воздействие на адренорецепторы эффекторных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Учитывая преимущественную локализацию действия, все основные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, делятся на 3 основные группы:

I. АДРЕНОМИМЕТИКИ, то есть средства, стимулирующие адренорецепторы, действующие подобно медиатору НА, подражающие ему.

II. АДРЕНОБЛОКАТОРЫ - средства, угнетающие адренорецепторы.

III. СИМПАТОЛИТИКИ, то есть средства, оказывающие блокирующий эффект на адренергическую передачу с помощью прямого механизма.

В свою очередь, среди АДРЕНОМИМЕТИКОВ выделяют:

1) КАТЕХОЛАМИНЫ: адреналин, норадреналин, дофамин, изадрин;

2) НЕКАТЕХОЛАМИНЫ: эфедрин.

КАТЕХОЛАМИНЫ - это вещества, содержащие ядро катехола или орто-диоксибензола (орто - верхнее положение атома углерода).

I группа средств, АДРЕНОМИМЕТИКИ, состоит из 3-х подгрупп средств.

Прежде всего выделяют:

1) СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОДНОВРЕМЕННО АЛЬФА- И БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, то есть АЛЬФА, БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ:

а) АДРЕНАЛИН - как классический, прямой альфа, бета-адреномиметик;

б) ЭФЕДРИН - не прямой альфа, бета-адреномиметик;

в) НОРАДРЕНАЛИН - действующий как медиатор на альфа, бета-адренорецепторы, как лекарство - на альфа-адренорецепторы.

2) СРЕДСТВА СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, то есть АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИКИ: МЕЗАТОН (альфа-1), НАФТИЗИН (альфа-2), ГАЛАЗОЛИН (альфа-2).

3) СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ:

а) НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ, то есть действующие и на бета-1, и на бета-2-адренорецепторы - ИЗАДРИН;

б) СЕЛЕКТИВНЫЕ - САЛЬБУТАМОЛ (преимущественно бета-2-рецепторы), ФЕНОТЕРОЛ и др.

II. АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Группа также представлена 3-мя подгруппами препаратов.

1) АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:

а) НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ - ТРОПАФЕН, ФЕНТОЛАМИН, а также дигидрированные алкалоиды спорыньи - ДИГИДРОЭРГОТОКСИН, ДИГИДРОЭРГОКРИСТИН и др.;

б) СЕЛЕКТИВНЫЕ - ПРАЗОЗИН;

2) БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:

а) НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ (бета-1 и бета-2) - АНАПРИЛИН или ПРОПРАНОЛОЛ, ОКСПРЕНОЛОЛ (ТРАЗИКОР) и др.;

б) СЕЛЕКТИВНЫЕ (бета-1 или кардиоселективные) - МЕТОПРОЛОЛ (БЕТАЛОК).

III. СИМПАТОЛИТИКИ: ОКТАДИН, РЕЗЕРПИН, ОРНИД.

Разбор материала начнем со средств, действующих на альфа и бета-адренорецепторы, то есть со средств группы альфа, бета-адреномиметиков.

Наиболее типичным, классическим представителем, альфа, бета -адреномиметиков является АДРЕНАЛИН (Adrenalinum hydrochloridum, в амп. 1 мл, 0, 1% раствор).

Получают адреналин синтетическим путем либо путем выделения из надпочечников убойного скота.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: оказывает прямой, непосредственный, возбуждающий эффект на альфа- и бета-адренорецепторы, поэтому он прямой адреномиметик.

ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА ПРИ ДЕЙСТВИИ НА АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

Адреналин суживает большинство кровеносных сосудов, особенно сосудов кожи, слизистой, органов брюшной полости и пр. В этой связи адреналин повышает АД. Препарат действует на вены и артерии. Действие адреналина при введении в/в развивается практически на кончике иглы, но развивающийся эффект кратковременный всего до 5 минут. С действием адреналина на альфа-адренорецепторы связаны его эффекты на орган зрения. Стимулируя симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки глаза - m. dilatator pupillae - адреналин расширяет зрачок (мидриаз). Данный эффект кратковременен, практического значения не имеет, имеет только физиологическое значение (чувство страха, "у страха глаза велики").

Следующий эффект, связанный с действием адреналина на альфаадренорецепторы - сокращение капсулы селезенки. Сокращение капсулы селезенки сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов. Последнее носит защитный характер при реакциях напряжения, например, вследствие гипоксии и кровопотери.

ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕЙСТВИЕМ АДРЕНАЛИНА НА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ.

Бета-1-адренорецепторы - это стимулирующего плана рецепторы, их локализация в сердце, миокарде. Возбуждая их, адреналин увеличивает все 4 функции сердца:

- повышает силу сокращений, то есть увеличивает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект);
- повышает частоту сокращений (положительный хронотропный эффект);
- улучшает проводимость (положительный дромотропный эффект);
- повышает автоматизм (положительный батмотропный эффект).

В результате увеличивается ударный и минутный объемы. Это сопровождается повышением метаболизма в миокарде и увеличением потребления кислорода им, снижается эффективность работы сердца. Сердце работает неэкономно, КПД становится низким.

СО СТИМУЛЯЦИЕЙ БЕТА-1 И БЕТА-2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ СВЯЗАНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ. Адреналин стимулирует ГЛИКОГЕНОЛИЗ (распад гликогена), что ведет к повышению сахара в крови (гипергликемия). В крови повышается содержание молочной кислоты, калия, уровень свободных жирных кислот (липолиз).

Возбуждение бета-2-адренорецепторов (это тормозной классический тип бета-адренорецепторов) ведет к расширению бронхов - бронходилатации. Особенно выражено действие адреналина на бронхи, если они находятся в спазме, то есть при бронхоспазме. При этом очень важно, что адреналин как бронхолитик действует сильнее (как и другие адреномиметики), чем М-холиноблокаторы (например, атропин).

Кроме того, адреналин уменьшает секрецию желез трахеобронхиального дерева (особенно сильно за счет сужения сосудов слизистой оболочки бронхов). Еще с бета-2-рецепцией связано расширение под действием адреналина коронарных, легочных сосудов, сосудов скелетных мышц, мозга.

ДЕЙСТВИЕ АДРЕНАЛИНА НА ЦНС

Препарат оказывает слабое возбуждающее действие на ЦНС, являющееся больше физиологическим эффектом. Фармакологического значения не имеет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДРЕНАЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПЦИЕЙ

1) Как противошоковое средство (при острой гипотонии, коллапсе, шоке). Причем данное показание связано с 2 эффектами: повышением тонуса сосудов и стимулирующим влиянием на сердце. Введение в/в.

2) Как противоаллергическое средство (анафилактический шок, бронхоспазм аллергического генеза). Данное показание перекликается с 1-м показанием. Кроме того, адреналин показан как важное средство при ангионевротическом отеке гортани. Введение также в/в.

3) В качестве добавки к растворам местных анестетиков для удлинения их эффекта и снижения всасывания (токсичности).

Перечисленные эффекты связаны с возбуждением альфа-адренорецепторов.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДРЕНАЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С БЕТА-РЕЦЕПЦИЕЙ

1) При остановке деятельности сердца (утопление, электротравма). Вводится внутрисердечно. Эффективность процедуры достигает 25%. Но иногда это единственная возможность спасти больного. Однако лучше в этом случае использовать дефибриллятор.

2) Адреналин показан при самых тяжелых формах AV - блокады сердца, то есть при аритмиях тяжелых сердца.

3) Препарат также используется для купирования бронхоспазма у больного с бронхиальной астмой. В этом случае используется подкожное введение адреналина.

Вводим подкожно, так как бета-адренорецепторы, в частности бета2адренорецепторы хорошо возбуждаются при небольших концентрациях адреналина в течение 30 минут (продолгование эффекта).

4) В разовой дозе 0, 5 мг адреналин можно использовать при п/к введении как срочное средство для устранения гипогликемической комы. Конечно, лучше вводить растворы глюкозы, но при некоторых формах пользуются адреналином (расчитывают на эффект гликогенолиза).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА

1) При в/в введении адреналин может вызвать аритмии сердца, в виде желудочковой фибрилляции.

Аритмии особенно опасны при введении адреналина на фоне действия средств, сесибилизирующих к нему миокард (средства для наркоза, например современные фторсодержащие общие анестетики фторотан, циклопропан). Это существенный нежелательный эффект.

2) Легкое беспокойство, тремор, возбуждение. Указанные симптомы не страшны, так как проявление данных эффектов кратковременное, да и к тому же больной находится в экстремальной ситуации.

3) При введении адреналина может возникнуть отек легких, поэтому лучше при шоках воспользоваться препаратом добутрекс.

В отличие от адреналина, действующего непосредственно на альфа-, бета -адренорецепторы, имеются средства, оказывающие аналогичные фармакологические эффекты опосредованно. Это так называемые адреномиметики непрямого действия или симпатомиметики.

К адренамиметикам непрямого действия, опосредованно стимулирующим альфа- и бета-адренорецепторы, относится ЭФЕДРИН - алкалоид из листьев растения *Efedra*. На Руси называлась Кузьмичева травка.

Латинское название *Efedrini hydrochloridum* выпускается в табл. - 0, 025; амп. - 5% - 1 мл; 5% растворр наружно, капли в нос).

Эфедрин имеет двоякую направленность действия: влияя, во-первых, пресинаптически на варикозные утолщения симпатических нервов, он способствует освобождению медиатора норадреналина. И с этих позиций он называется симпатомиметиком. Во-вторых, оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы.

ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ - аналогичен адреналину. Стимулирует деятельность сердца, повышает АД, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок, повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию.

Эффекты развиваются медленнее, но продолжаются более длительно. Скажем, по влиянию на АД эфедрин действует более длительно - примерно в 7-10 раз. По активности уступает адреналину. Активен при приеме внутрь. Хорошо проникает в ЦНС, возбуждает ее. При повторном введении эфедрина через 10-30 минут от первого введения развивается явление ТАХИФИЛАКСИИ, то есть снижение степени ответа. Связано это с тем, что наступает истощение запасов норадреналина в депо.

Практически важно то, что эфедрин выражено стимулирует ЦНС. Это находит применение в психиатрической и анестезиологической клиниках.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- как бронхолитик при бронхиальной астме, при сенной лихорадке, сывороточной болезни;
- иногда для повышения АД, при хронической гипотонии, гипотонической болезни;
- эффективен при насморке, т. е. ринитах, когда закапывают расрвор эфедрина в носовые ходы (местное суживание сосудов, снижается секреция слизистой носа);
- используется при AV-блоке, при аритмиях этого генеза;

- в офтальмологии для расширения зрачка (капли);
- в психиатрии при лечении больных с нарколепсией (особое психическое состояние с повышенной сонливостью и апатией), когда введение эфедрина направлено на стимуляцию ЦНС.
- используют эфедрин при миастении, в сочетании с АХЭ-средствами;
- кроме того, при отравлениях снотворными и наркотическими средствами, то есть - средствами, угнетающими ЦНС;
- иногда при энурезе;
- в анестезиологии при проведении спинномозговой анестезии (профилактика снижения АД).

Представителем группы средств, возбуждающих альфа- и бета-рецепторы, является также L-НОРАДРЕНАЛИН. На альфа-, бета-рецепторы действует как медиатор; как лекарство, влияет только на альфа-рецепторы. Норадреналин оказывает прямое мощное стимулирующее влияние на альфа-адренорецепторы.

Латинское название - Noradrenalinum hydrochloricum (амп. по 1 мл - 0, 2% раствора).

Основным эффектом НА является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления (АД). Это обусловлено прямым стимулирующим влиянием норадреналина на альфа-адренорецепторы сосудов и повышением их периферического сопротивления. В отличие от адреналина повышается систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление.

Вены под влиянием НА суживаются. Подъем АД настолько существенен, что в ответ на быстро наступающую гипертензию вследствие стимуляции барорецепторов каротидного синуса на фоне НА существенно урежается ритм сердечных сокращений, что является рефлексом с каротидного синуса на центры блуждающих нервов. В соответствии с этим брадикардию, развивающуюся при введении норадреналина, можно предупредить введением атропина.

Под влиянием норадреналина сердечный выброс (минутный объем) или практически не меняется, но ударный объем возрастает.

На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ и ЦНС препарат оказывает однонаправленное с адреналином действие, но существенно уступает последнему.

Основной путь введения норадреналина - в/в (в ЖКТ - разлагается; п/к - некроз на месте инъекции). Вводят в/в, капельно, так как действует кратковременно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НОРАДРЕНАЛИНА.

Используют при состояниях, сопровождающихся острым падением АД. Чаще всего это травматический шок, обширные хирургические вмешательства.

При кардиогенном (инфаркт миокарда) и геморрагическом шоке (кровопотеря) с выраженной гипотензией норадреналин применять нельзя, так как в еще большей степени ухудшится кровоснабжение тканей из-за спазма артериол, то есть наступит ухудшение микроциркуляции (централизация кровообращения, микрососуды спазмированы - на этом фоне норадреналин еще в большей степени ухудшит положение больного).

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ при использовании норадреналина наблюдаются редко. Они могут быть связаны с возможным:

- 1) нарушением дыхания;
- 2) головной болью;
- 3) проявлением аритмий сердца при сочетании со средствами, повышающими возбудимость миокарда;
- 4) на месте инъекции возможно появление некроза тканей (спазм артериол), поэтому вводят в/в, капельно.

СТИМУЛЯТОРЫ АЛЬФА, БЕТА И ДОФАМИН-РЕЦЕПТОРОВ

Дофамин - биогенный амин, образующийся из L-тирозина. Он предшественник норадреналина.

ДОФАМИН либо допамин(лат. - Dofaminum - амр. 0, 5% - 5 ml) сейчас получают синтетическим путем, стимулирует альфа-, бета- и D-рецепторы (дофаминовые) симпатической нервной системы. Выраженность эффекта определяется дозой. В низких дозах действует на D-рецепторы, в более высоких - на адренорецепторы.

В низких дозах - 0, 5-2 мкг/кг/мин влияет преимущественно на дофаминергические рецепторы (D-1), что приводит к расширению сосудов почек и кишечника, мозговых и коронарных сосудов (мезентериальные сосуды), снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС).

В дозах 2-10 мкг/кг/мин - оказывает положительное инотропное действие вследствие стимуляции бета-1-адренорецепторов сердца и непрямого действия за счет ускоренного высвобождения норадреналина из гранул резерва (главное отличие от адреналина - больше повышает силу сердечных сокращений, чем их частоту).

Все это приводит:

- к увеличению сократительной активности миокарда;
- увеличению работы сердца;
- повышению систолического АД и пульсового АД при неизменном диастолическом АД;
- к повышению коронарного кровотока;
- к повышению почечного кровотока на 40%, а также экскреции почками натрия в 3 раза;
- введение дофамина способствует повышению антиоксидантной функции печени.

В дозах 10 мкг/кг/мин - стимулирует альфа-адренорецепторы, что ведет к повышению ОПС, сужению просвета почечных сосудов. Если сократимость не нарушена, то повышается систолическое и диастолическое АД, повышается сократимость, сердечный и УО. Дозы условны - зависят от индивидуальной чувствительности. Главное - ступенчатость влияния дофамина на различные рецепторные зоны.

ПОКАЗАНИЯ: шок, развивающийся на фоне инфаркта миокарда, травмы, септикопиемии, операции на открытом сердце, при печеночной и почечной недостаточности. Путь введения - в/в. Действие препарата прекращается через 10-15 минут после введения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- боль в грудной клетке, затруднение дыхания;
- беспокойство, сердцебиение;
- головная боль, рвота;
- повышенная чувствительность.

ДОБУТАМИН (Добутрекс) - выпускается во флаконах по 20 мл, в которых содержится 0, 25 вещества. Синтетическое средство.

Избирательно стимулирует бета-1-адренорецепторы, проявляя тем самым сильное положительное инотропное действие, повышает коронарный кровоток, улучшает кровообращение. На дофаминовые рецепторы не влияет. Вводится в/в, капельно.

ПОКАЗАНИЯ: шок, развивающийся на фоне инфаркта миокарда, септикопиемии, острой дыхательной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- тахикардия;
- аритмии;
- резкое повышение АД (легочная гипертензия);
- боль в сердце;
- при использовании высоких доз отмечается сужение сосудов, ведущее к ухудшению кровоснабжения тканей.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

(АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Таким средством в первую очередь является МЕЗАТОН.

Mesatonum (амп., содержащие 1% раствора 1 мл, вводится п/к, в/в, в/м; порошок по 0, 01- 0, 025 - внутрь).

Препарат обладает мощным стимулирующим эффектом на альфа-адренорецепторы. Вместе с тем, у него имеется и некоторое опосредованное действие, так как он в небольшой степени способствует выделению из пресинаптических окончаний НА.

Прессорное его действие ведет к повышению АД. При п/кожном введении эффект длится до 40-50 минут, а при в/венном - в течение 20 минут. Повышение АД сопровождается брадикардией вследствие рефлекторной стимуляции блуждающего нерва. На сердце непосредственно не действует, на ЦНС оказывает только незначительное стимулирующее влияние. Эффективен при приеме внутрь (порошки).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ такие же, что и НА. Используют исключительно как прессорное средство. Кроме того, его можно назначать местно при ринитах (как деконгестант) - 1-2% растворы (капли). Можно сочетать с местными анестетиками. Можно использовать при лечении открытоугольной формы глаукомы (глазные капли 1-2%). Препарат бывает эффективен при пароксизмальной предсердной тахикардии.

Помимо указанных средств, местно в виде капель для закапывания в нос нашел широкое применение альфа-адреномиметик НАФТИЗИН (Чешский препарат Санорин).

Naphyzinum (флаконы по 10 мл - 0, 05-0, 1%).

Различается по химическому строению с НА и мезатоном. Это производное имидазолина. По сравнению с НА и мезатоном вызывает более длительный сосудосуживающий эффект. Вызывая спазм сосудов слизистой носа, препарат существенно снижает секрецию экссудата, улучшает проходимость воздухоносных (верхних дыхательных) путей. На ЦНС нафтизин оказывает угнетающее действие.

Применяют местно при острых ринитах, аллергических ринитах, синуситах, при воспалении среднего уха с обтурацией слуховой трубы, ларингитах, воспалении гайморовой пазухи (гайморит).

Аналогичный препарат, часто используемый по тем же показаниям - ГАЛАЗОЛИН, также производное имидазолина.

Halazolinum (флаконы по 10 мл - 0, 1%).

Показания к применению те же, что и нафтизина. Следует лишь учесть, что он оказывает незначительное раздражающее влияние на слизистую оболочку носа.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БЕТА-АДРЕНорецепТОРЫ (БЕТА-АДРеноМиметики)

ИзаДРИН - классический бета-адреномиметик.

Isadrinum (флаконы по 25 мл и 100 мл соответственно 0, 5% и 1% р-ров; таблетки по 0, 005). Препарат является самым мощным, синтетическим стимулятором бета-адренорецепторов. Напомним, что бета-2-адренорецепторы расположены в бронхах (тормозные), а бета-1-адренорецепторы в сердце (возбуждающие). Изадрин возбуждает бета-1 и бета2 адренорецепторы, поэтому считается неселективным бета-адреномиметиком. Влияние его на альфа-адренорецепторы не имеет клинического значения.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИЗАДРИНА

Основные эффекты связаны с влиянием на гладкую мускулатуру бронхов, сосуды скелетных мышц, на сердце. Возбуждая бета-2-адренорецепторы бронхов, изадрин приводит к сильному расслаблению мышц последних, к снижению тонуса бронхов, то есть развивается сильный бронхолитический эффект. Изадрин - один из мощных бронхолитиков.

Действие бета-адреномиметиков, и изадрина в частности, на бронхи также способствует выбрасыванию воды железами слизистой (разжижение мокроты), стимулирует ресничковую очистку бронхов (мукоцилиарный транспорт). Последние 2 эффекта можно объединить как активацию мукоцилиарного транспорта.

Внебронхиальное действие изадрина проявляется снижением легочного и системного сосудистого сопротивления (снижение ОПС), повышением минутного объема кровообращения за счет увеличения ударного объема, а также тахикардией (бета-1-адренорецепторы), расслаблением мышц матки.

Отсюда следует одно из главных показаний к применению препарата, а именно использование растворов изадрина в форме ингаляций для купирования приступов бронхиальной астмы. При ингаляции изадрина бронхолитический эффект развивается очень быстро и сохраняется примерно 1 час.

Раствор изадрина гидрохлорид для ингаляций выпускается в специальных баллонах и больной сам себе заливает в ингалятор 1-2 мл на 1 ингаляцию.

Иногда при менее выраженном приступе бронхоспазма используют для этих целей таблетированную форму препарата (0, 005) под язык. В таком случае эффект развивается помедленнее и послабее. Иногда для хронического лечения используют препарат

для внутреннего применения - per os, проглатывая таблетку. Эффект еще более слабый. Назначают при бронхиальной астме, бронхитах со спазмом бронхов и т. д.

Действуя на гладкую мускулатуру ЖКТ (и альфа- , и бета-адренорецепторы тормозные) изадрин уменьшает тонус мышц кишечника, расслабляет матку, а стимулируя бета-1-адренорецепторы сердца, препарат вызывает мощный кардиотонический эффект, реализующийся увеличением силы и частоты сердечных сокращений. Под влияние изадрина усиливаются все 4 функции сердца: возбудимость, проводимость, сократимость и автоматизм. Систолическое давление при этом повышается. Однако возбуждая бета-2-адренорецепторы сосудов, особенно скелетных мышц, изадрин снижает диастолическое давление.

Изадрин повышает атриовентрикулярную проводимость, повышает проводимость по проводящей системе сердца.

Изадрин стимулирует ЦНС, на обмен веществ влияет аналогично адреналину, но гипергликемия выражена существенно в меньшей степени.

Исходя из сказанного, вытекает второе показание к использованию изадрина: при сердечных блокадах, в частности AV-узла, а также при синдроме Адамса-Стокса (таблетки сублингвально).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: вызывает тахикардию, сердцебиение, аритмии, что может привести к истощению мышцы сердца. Изъязвление слизистой рта при приеме под язык. Иногда вызывает головную боль, тремор конечностей. Расслабление мышц матки - токолитический эффект.

Учитывая ряд побочных эффектов, связанных с возбуждением бета-1-адренорецепторов сердца, особенно неприятным из которых является тахикардия, возникающая при купировании изадрином приступов бронхиальной астмы, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на бета-2-адренорецепторы. В настоящее время таких препаратов довольно много, они объединены в группу селективных бета-2-адреномиметиков. Зачастую эти препараты представлены в виде аэрозолей.

ОРЦИПРЕНАЛИН (синонимы - алулент, астмопент). Действует 3-4 часа, но чаще 2-3 часа. При использовании в ингаляциях действует также быстро, как и изадрин.

ФЕНОТЕРОЛ (беротек, партусистен). Латинское название - Fenoterolum. Официальный препарат. Выпускается во флаконах по 15 мл, что составляет 300 разовых доз. Действует дольше, чем орципреналин примерно на 1 час.

САЛЬБУТАМОЛ (Salbutamolium - табл. - 0, 002; флаконы с 0, 5% растворами для респираторов по 10 мл; есть р-ры для в/в введения). Такой же препарат, как и два предыдущих, используется по тем же показаниям. Все указанные препараты отличаются значительно менее выраженным стимулирующим влиянием на бета-1-адренорецепторы сердца. Кроме того, эти препараты эффективны при энтеральном применении и по сравнению с изадрином действие их сохраняется более продолжительное время.

Селективность указанных препаратов не абсолютна, поэтому слово "селективные" пишут в кавычках. Среди этих различных доступных средств ни один клинически не превосходит сальбутамол.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Селективные бета-2-адреномиметики используются:

- 1) как для купирования, так и для профилактики (хронического лечения) приступов бронхиальной астмы (ингаляционно, внутрь, парентерально);
- 2) для снижения сократительной активности миометрия (токолитики) с целью профилактики преждевременных родов.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы, препятствуя действию на них медиатора норадреналина, а также адреномиметических средств. На синтез норадреналина адреноблокаторы не влияют.

Адреноблокаторы делятся на 2 группы:

- 1) альфа-адреноблокаторы;
- 2) бета-адреноблокаторы.

Наличие у веществ альфа-адреноблокирующего эффекта легко обнаруживается по их способности уменьшать прессорное действие адреналина или "извращать" его. Это означает, что на фоне действия альфа-адреноблокаторов адреналин не повышает АД, а снижает его. Последнее связано с тем, что на фоне блока альфа-адренорецепторов проявляется стимулирующее влияние адреналина на бета-адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением.

В настоящее время альфа-адреноблокаторы имеют не очень большое значение в медицине, хотя в последние годы их значимость возросла (создание селективных блокаторов). В связи с тем, что альфа-адренорецепторы преимущественно сосредоточены в сосудах, основные фармакологические эффекты данной группы средств связаны с их влиянием на сосудистый тонус.

К синтетическим препаратам, блокирующим α - и β -адренорецепторы, относятся фентоламин (и тропafen).

ФЕНТОЛАМИН (регитин) Phentolamini hydrochloridi (порошок; табл. 0, 025). Производное имидазолина.

Характеризуется выраженным, но кратковременным альфа-адреноблокирующим действием. При внутривенном введении адреноблокирующий эффект фентоламина длится в среднем 10-15 минут (до 40 минут). При в/м, рег ос введении эффект длится до 3-4 часов.

Артериальное давление фентоламин снижает умеренно. Препарат приводит к купированию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артерий и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых.

Механизм снижения АД при воздействии фентоламина обусловлен как альфа-адреноблокирующим эффектом, так и прямым миотропным спазмолитическим действием. Однако при феохромоцитоме (опухоль мозгового слоя коры надпочечников) данный препарат действует прекрасно. После в/венного введения 0, 5% раствора при феохромоцитоме вызывает снижение АД через 2-5 минут на 35/20 мм рт. ст. с восстановлением исходного уровня его через 15-20 минут. Связано это с тем, что при феохромоцитоме повышение АД обусловлено высоким уровнем эндогенного адреналина (катехоламинов) в циркуляции. Дело в том, что при блокаде альфа-адренорецепторов циркулирующий адреналин возбуждает бета-адренорецепторы сосудов, расширяя их, что ведет к резкому падению АД.

В связи с тем, что заблокированы неселективные и альфа-1- и альфа-2-адренорецепторы, в целом фентоламин действует кратковременно. Это связано с нарушением физиологической авторегуляции выделения норадреналина в синапс. Блокада альфа-2-пресинаптических рецепторов нарушает механизм обратной отрицательной связи и медиатор норадреналин постоянно поступает в синаптическую щель. Отсюда понятны побочные эффекты фентоламина, который вызывает сильную тахикардию и повышение сократимости миокарда, повышение двигательной активности кишечника (вплоть до поноса, т. к. альфаи бета-адренорецепторы ЖКТ являются тормозными) и секреции соляной кислоты.

Фентоламин вызывает также усиление секреторной активности слюнных и слезных желез, желез дыхательного тракта, поджелудочной железы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Фентоламин в настоящее время используют относительно редко. Чаще всего его назначают:

- 1) при диагностике феохромоцитомы;
- 2) при болезни Рейно, облитерирующем эндартериите, акроцианозе, трофических язвах нижних конечностей, то есть при различных заболеваниях, связанных с нарушением периферического кровообращения;
- 3) при геморрагическом, кардиогенном шоке, когда наблюдается спазм артериол;
- 4) при тяжелых гипертонических кризах (редко в инъекционной форме);
- 5) при пролежнях, обморожениях.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- тахикардия;
- повышение тонуса ЖКТ (поносы);
- головокружение;
- зуд кожи, покраснение ее;
- набухание слизистой оболочки носа;
- при передозировке - ортостатический коллапс.

Аналогичным, но более сильным препаратом, является тропafen. Следующей группой препаратов, блокирующих адренорецепторы, являются полусинтетические средства, а именно, дигидрированные алкалоиды спорыньи. Спорынья - это гриб, паразитирующий на колосьях ржи (по французски спорынья - Ergot).

Отсюда естественные препараты, выделенные из спорыньи, получили название: эргокарнин, эргокринин, эргокриптин, эрготоксин, эрготамин - эти препараты стимулируют сокращение гладкой мускулатуры сосудов, матки. Препараты токсичны. Если же алкалоиды спорыньи дигидрированы, т. е. плюс 2 атома водорода, то получают дигидроэрготоксин и дигидроэрготамин.

Указанные препараты и являются альфа-адреноблокаторами. Они входят в состав комбинированных антигипертензивных средств (адельфан, кристипин и др.). Самостоятельно препараты практически не применяют, а используют их лишь в комбинации с другими веществами как антигипертензивные средства.

Ввиду неселективности действия перечисленных средств, то есть блокирования постсинаптических альфа-1-адренорецепторов и пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, нарушается физиологическая авторегуляция продукции норадреналина. Происходит нарушение обратной отрицательной связи, в результате чего норадреналин постоянно поступает в синаптическую щель, а вступая в конкурентные соотношения с альфа-адреноблокаторами, вытесняет их с альфа-рецепторов. Последнее объясняет кратковременность действия неселективных альфа-адреноблокаторов и возникающие побочные реакции (тахикардия).

Поэтому весьма перспективными оказались альфа-адреноблокаторы, блокирующие преимущественно постсинаптические альфа-1-адренорецепторы. Благодаря функционирующим пресинаптическим альфа-2-адренорецепторам сохраняется механизм отрицательной обратной связи и, следовательно, повышенного выделения норадреналина не происходит. Блок постсинаптических альфа-1-адренорецепторов становится более стабильным. Тахикардии не возникает.

К препаратам, обладающим преимущественным влиянием на постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, относится ПРАЗОЗИН (минииресс, пратсилол).

Prazosinum (табл. по 0, 001, 0, 002, 0, 005). По блокирующей активности превосходит фентоламин в 10 раз. Основной фармакологический эффект празозина - снижение артериального давления. Данный эффект обусловлен падением тонуса артериальных и, в меньшей степени, венозных сосудов, уменьшением венозного возврата и работы сердца.

Частота сердечных сокращений изменяется не существенно; если и возникает тахикардия, то весьма незначительная. Препарат эффективен при введении внутрь. Действие его наступает через 30-60 минут и продолжается 6-8 часов. Празозин применяют в качестве антигипертензивного средства при гипертонической болезни (средней степени тяжести).

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ БЕТА-АДРЕНореЦЕПТОРЫ, ИЛИ БЕТА-АДРЕНобЛОКАТОРЫ

Сейчас более 20 препаратов (индерал, пропранолол, оксиренолол, пиндолол, соталол, алпренолол, ацебуталол, сектрал, вискен, тразикор, тимолол, атенолол, лабетолол). По химической структуре сходны с изадринном.

Препараты этой группы избирательно и конкурентно блокируют действие катехоламинов, опосредуемое через бета-адренорецепторы. Так, стимулирующее действие адреналина на бета-рецепторы, а также действие изадрина, блокируется, но положительные инотропные эффекты кальция, теofilлина, сердечных гликозидов не изменяются.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ бета-адренорецепторов на клеточном уровне связывают с ингибированием активности мембранного фермента аденилатциклазы и, таким образом, снижением продукции цАМФ.

Один из первых препаратов из этой группы средств был синтезированный ИНДЕРАЛ. В СССР - это анаприлин, в Германии - обзидан. Международное название - ПРОПРАНОЛОЛ.

Надо сказать, что все средства этой группы по международной классификации имеют окончание "ол": пропранолол, окспренолол, пиндолол, алпренолол, надолол, ацебуталол, метопролол, тимолол, лабетолол.

Aparilinum (амп. по 1 мл, 5 мл - 0, 1 ; табл. по 0, 01 и

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АДРЕНобЛОКАТОРОВ рассмотрим на примере АНАПРИЛИНА. Все основные фармакологические эффекты связаны, как и главные показания к применению препаратов, с их действием на миокард, на сердце. Препараты этой группы не оказывают выраженного действия на работу сердца человека, находящегося в состоянии покоя. Однако при повышении симпатического тонуса бета-блокаторы предупреждают учащение ритма и увеличение минутного объема. Блокируя бета-1-адренорецепторы, анаприлин снижает сократимость миокарда, подавляет автоматизм, замедляет предсердно-желудочковую проводимость, ослабляет возбудимость. Ослабляется реакция сердца на физическую нагрузку и другие факторы, стимулирующие симпатическую нервную систему.

Анаприлин, как и все бета-адреноблокаторы, снижает потребность миокарда в кислороде и повышает переносимость физических нагрузок у больных, страдающих стенокардией.

Снижая частоту сердечных сокращений, а также понижая потребление кислорода миокардом, бета-адреноблокаторы, и анаприлин в частности, снижают насосную функцию сердца, его работу.

Снижение насосной функции сердца, сердечного выброса приводит к тому, что анаприлин вызывает снижение АД. Гипотензивному эффекту способствует также то, что анаприлин понижает активность ренина (уменьшает выработку его) и обладает центральным гипотезивным действием.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БЕТА-АДРЕНобЛОКАТОРОВ

Эти средства являются ведущими препаратами:

- для хронического лечения больных со стенокардией (в таблетках и инъекциях) - снижение работы сердца, уменьшение потребления кислорода миокардом, то есть как антиангинальные средства для предупреждения приступов стенокардии;

- как антиаритмические средства при тахикардиях предсердного характера (мерцание и трепетание предсердий); анаприлин тормозит проведение импульса через AV-узел и увеличивает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам.

- анаприлин используется при устранении тахикардий различного генеза (при митральном стенозе, тиреотоксикозе, при аритмиях, вызванных адреномиметиками или гликозидами наперстянки);

- в лечении больных с гипертонической болезнью (длительное применение бета-адреноблокаторов сопровождается снижением насосной функции сердца, что ведет к стойкому снижению АД); как гипертензивные средства, инъекции - при кризе;

- иногда для лечения больных хронической открытоугольной формой глаукомы (закапывают в глаз 1-2 раза в сутки) в офтальмологии чаще всего используют с этой целью растворы тимолола.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные эффекты анаприлина объясняются широтой фармакологического действия бета-адреноблокаторов. При блокировке бета-2-адренорецепторов бронхов у больных с бронхиальной астмой анаприлин может спровоцировать приступ бронхоспазма, так как при этом резко повышается тонус бронхов.

Длительный прием препаратов может довести до сердечного блока, особенно у больных с серьезными нарушениями проводимости.

Прием бета-адреноблокаторов может вызвать недостаточность сердца, особенно у больных с заболеванием сердца вследствие прямого кардиодепрессивного действия. Если надо анаприлин отменить у больного со стенокардией, то дозу препарата снижают постепенно, так как при резкой отмене может развиваться инфаркт миокарда.

При приеме бета-адреноблокаторов лучше всего использовать их только в условиях стационара, когда можно контролировать каждую реакцию (пульс, АД).

С осторожностью надо назначать бета-адреноблокаторы у больных сахарным диабетом, так как они (анаприлин) пролонгируют лекарственную гипогликемию, способствуют развитию атеросклероза.

Особый интерес представляют соединения, блокирующие преимущественно бета-1-адренорецепторы сердца (кардиоселективные), а не бронхов.

Один из бета-1-адреноблокаторов - МЕТОПРОЛОЛ (беталок, лопрессор, спесикор), а также АЦЕБУТАЛОЛ, АТЕНОЛОЛ, БИСОПРОЛОЛ. Эти препараты хорошо всасываются из ЖКТ, максимальный эффект развивается через 1, 5 часа и сохраняется в среднем 5-6 часов. Наиболее часто бета-1-селективные адреноблокаторы применяют у больных, имеющих хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, болезнь Рейно.

Используют при артериальных гипертониях, стенокардии, суправентрикулярных аритмиях. Предполагается большое будущее за препаратами этой группы. Побочные эффекты возникают реже, но в принципе они те же. В последние годы созданы бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (лабетолол, пиндолол, целипролол), которые имеют важное практическое значение для лечения больных с гипертонической болезнью.

СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СИМПАТОЛИТИКИ) ИЛИ СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ С АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, то есть действуют пресинаптически. При этом на адренорецепторы симпатолитики не влияют. Эфедрин, непрямой адреномиметик, точнее симпатомиметик, действует на те же структуры, но с противоположным по отношению к симпатолитикам, знаком.

К симпатолитикам относят октадин, резерпин, орнид и ряд других препаратов.

ОКТАДИН (синонимы - изобарин, исмелин, гуанетидин).

Octadinum (порошок и таблетки по 0, 025).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОКТАДИНА (фармакодинамика).

Основное фармакодинамическое действие симпатолитиков связано с тем, что они, и октадин в частности, истощают запасы медиатора норадреналина в окончаниях симпатических волокон.

Способность октадина угнетать передачу возбуждения с адренергических нервов на эффектор об"ясняется следующим образом.

Первоначально, когда содержание норадреналина в варикозных утолщениях не уменьшено, это можно отнести за счет блокирующего воздействия препарата на пресинаптическую мембрану медиатора. Постепенно под влиянием октадина содержание норадреналина в варикозных утолщениях снижается. Это обусловлено тем, что октадин препятствует обратному захвату

норадреналина варикозными утолщениями, так как сам октадин подвергается нейрональному захвату за счет тех же транспортных систем, что и норадреналин. Блокирование выделения НА в ответ на нервный импульс и его обратного транспорта в окончание симпатического волокна происходит благодаря своеобразному мембраностабилизирующему ("местноанестезирующему") действию октадина, в результате которого тормозятся развитие деполяризации мембраны окончания и активность ее транспортных ферментных механизмов.

Поэтому в ответ на нервные импульсы количество выделяющегося в синаптическую щель медиатора падает, что проявляется снижением реакции эффекторов. В результате отмечается уменьшение содержания норадреналина в сердце, сосудах и других органах. Если основным результатом действия октадина является уменьшение действия симпатических нервов, то и основным фармакологическим эффектом октадина является постепенно развивающееся (в течение нескольких дней) стойкое снижение АД. Этому способствует, особенно в первый период, также и уменьшение среднего выброса, развитие брадикардии, угнетение прессорных рефлексов.

Октадин долго остается в окончаниях симпатических нервов, в связи с этим период его полувыведения из организма составляет 120-240 часов (5-10 суток). Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4 часа после перорального приема препарата, но стойкое терапевтическое действие возникает лишь через 5-8 дней приема октадина. Постепенность действия связана с тем, что необходимо определенное время для истощения запасов НА в симпатических окончаниях. Несмотря на медленное действие октадина, его антигипертензивное действие мощнейшее, длительное, поддерживающее.

В ЦНС октадин не проникает, его антигипертензивное действие имеет периферическое происхождение.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (ПОБОЧНЫЕ) ЭФФЕКТЫ

Октадин является очень активным препаратом. Главный недостаток октадина - выключение симпатической иннервации. Вызывая расширение емкостных сосудов, октадин снижает АД у больных, находящихся в вертикальном положении, в большей степени, чем у них же в положении лежа, и поэтому способствует развитию ортостатической гипотонии. Возможность коллаптоидных реакций и коллапса провоцируется жарой, физической нагрузкой и т. п.

Октадин вызывает общую слабость, адинамию, рефлекторную задержку жидкости в организме. Механическое превалирование парасимпатического тонуса ведет к возникновению брадикардии, усилению перистальтики кишечника вплоть до поноса, возникновению тошноты и рвоты. Может возникать сильное набухание слизистой оболочки носа. Со снижением симпатического тонуса связаны нарушения эякуляции, страдает половая функция. Поэтому октадин используют лишь при тяжелых формах гипертонической болезни.

РЕЗЕРПИН (синонимы - рауседил, серпазил).

Reserpinum (порошок и таблетки по 0, 00025, 0, 0001).

Резерпин является алкалоидом из индийского растения *Rauwolfia serpentina*. Это один из первых эффективных препаратов, используемых для лечения больных с гипертонической болезнью и различных гипертоний. Резерпин нарушает захват и депонирование НА в везикулах пресинаптических окончаний симпатических нервов, взаимодействуя с ферментами механизмов захвата катехоламинов, локализующимися в мембранах везикул и зависящими от наличия ионов магния и АТФ. Благодаря данному механизму действия в окончаниях симпатических нервов снижается количество норадреналина.

Помимо указанного периферического симпатолитического действия (подобно октадину), у резерпина есть еще и нейролептический эффект. Резерпин оказывает мощное успокаивающее (седативное) и слабое антипсихотическое действие, в связи с чем его относят также и к группе нейролептиков. Способствует развитию сна.

В этой связи резерпин снижает АД двояко - путем симпатолитического эффекта на периферии и воздействием на центральную нервную систему. За счет двоякого действия резерпин действует мягче, не вызывает ортостатических реакций.

Резерпин подавляет интероцептивные рефлексы. Усиливает действие снотворных и средств для наркоза. Угнетает дыхание, снижает температуру тела.

АД при введении резерпина снижается постепенно и максимальный эффект наблюдается через несколько дней. Привыкания к резерпину практически не развивается. Используется длительно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нейролептический эффект резерпина используется не часто, а поэтому наибольшее значение имеет его гипотензивный эффект. Поэтому резерпин в настоящее время используется для лечения больных с легкими и средней тяжести формами гипертонической болезни, а также и симптоматических гипертоний. Особенно эффективен препарат у детей и подростков.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Выключение симпатического тонуса ведет к доминированию парасимпатического тонуса.

1) Могут возникать нарушения функции ЖКТ, реализуемые усилением перистальтики кишечника (вплоть до поноса), спазмы кишечника (усиление освобождения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва), гиперацидные состояния, обострение гастрита и язвенной болезни (ульцерогенный эффект), связанной с выбросом гистамина.

2) Благодаря усилению эффектов гистамина у больных возникает набухание слизистой оболочки носа и затруднение носового дыхания.

3) Прием резерпина может сопровождаться угнетением ЦНС, слабостью, даже развитием депрессивных состояний. Поэтому необходимо строго выяснить перед назначением препарата анамнез.

4) Уменьшение количества катехоламинов в бронхах способствует развитию бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

К симпатолитикам относят и ОРНИД (бретилий). Механизм действия другой. Препарат блокирует пресинаптическую мембрану, нарушает выход медиатора, угнетает обратный захват НА. Действует 5-8 часов. Снижает АД, оказывает противоаритмический эффект. Используется как противоаритмическое средство и реже как противогипертензивное (редко).

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЦНС

Известно значительное число средств, при помощи которых можно воздействовать на многие функции ЦНС. Это и химические соединения, влияющие на эмоции, психическое состояние, снижающие болевые ощущения, способствующие развитию сна, вызывающие наркоз и другие эффекты. Доля в общих продажах медикаментов средств данной группы составляет, по данным экспертов, 4, 1% (1994).

Основой действия большинства нейротропных средств на ЦНС является их способность видоизменять процесс межнейронной (синаптической) передачи импульсов. В зависимости от направленности возникающих при этом эффектов различают угнетающий и возбуждающий типы воздействия средства. В свою очередь, каждую из этих групп подразделяют на средства общего и избирательного действия.

Если средства "общего действия" вмешиваются в деятельность ЦНС на всех ее уровнях (средства для наркоза), то средства с избирательным действием влияют преимущественно на определенные центры или функциональные системы, не нарушая деятельности ЦНС в целом (транквилизаторы, наркотические анальгетики).

Напомним некоторые этапы (стадии) действия средств, угнетающих ЦНС (барбитураты) и возбуждающих (стрихнин).

БАРБИТУРАТЫ: сонливость, сон, наркоз, кома, паралич центров.

СТРИХНИН: возбуждение, сильное возбуждение, судороги, истощение и паралич центров. Как видим, при передозировке каждого из указанных групп средств, возникает паралич жизненно важных центров.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦНС

I. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЦНС (общего действия):

- средства для наркоза;
- снотворные;
- алкоголи.

II. СРЕДСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ ЦНС (стимулирующие ЦНС):

- психостимуляторы (психомоторные и психометаболические);
- analeптики;
- стимуляторы спинного мозга;
- общетонизирующие (адаптогены).

III. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА (угнетающие избирательного действия):

- седативные;
- транквилизаторы;

- нейролептики;
- антиманиакальные;
- антидепрессанты;

IV. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

V. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

VI. НАРКОТИЧЕСКИЕ И НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

Разбор средств, влияющих на ЦНС начнем с группы средств, угнетающих ЦНС totally. Начнем, прежде всего с АЛКОГОЛЕЙ. Для клиники имеют значение спирты алифатического ряда, являющиеся гидроксипроизводными алифатических углеводов (то есть с открытой углеродной цепью). Они могут содержать одну-две гидроксильные группы или более и в зависимости от содержания их делят на моногидроксильные (этиловый, метиловый, пропиловый спирты), дигидроксильные, называемые также гликолями, так как имеют сладкий вкус (этиленгликоль, пропиленгликоль), тригидроксильные (глицерол или глицерин) и полигидроксильные (маннитол, сорбитол).

СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ является типичным средством, оказывающим общее угнетающее влияние на ЦНС. Кроме того, он обладает выраженным антисептическим действием. Этиловый спирт является основной составной частью различных алкогольных напитков. Он представляет собой бесцветную, летучую жидкость, легко воспламеняющуюся.

ВСАСЫВАНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ И ЭКСКРЕЦИЯ (ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТАНОЛА).

Этанол быстро всасывается в желудке, 12-перстной и тощей кишке. В желудки его всасывается 25 % от принятой дозы. Он очень быстро проникает через все клеточные мембраны и распределяется в жидких средах организма. Почти половина принятого этанола всасывается через 15 минут и полностью процесс всасывания завершается примерно через 1-2 часа. Всасывание замедляется в присутствии воды в желудке. Задерживают всасывание углеводы, и жиры. Этанол обнаруживается во всех тканях и по мере уменьшения концентрации в крови диффундирует из них в кровь. Из сосудов легких этанол переходит в выдыхаемый воздух (соотношение алкоголя в крови и воздухе равен 2100: 1).

Более 90-98 % этанола метаболизируется в печени при участии немикросомальных ферментов, остальное (2-4%) количество экскретируется почками и легкими, а также потовыми железами в неизменном виде. Вначале этанол окисляется в печени до ацетальдегида, который переходит в ацетилкофермент А, и потом окисляется до двуокиси углерода и воды (углекислый газ и вода).

Алкоголь метаболизируется с постоянной скоростью, не зависящей от концентрации его в крови, но пропорциональной массе тела. Эта скорость составляет 10 мл/час, она постоянна, имеет значение в судебно-экспертизе.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ: этанол действует на ЦНС угнетающе, причем он угнетает ЦНС по нисходящей, его действие укладывается в 3 стадии (при условии большой принятой дозы):

- так называемая стадия "возбуждения";
- стадия наркоза;
- агональная стадия.

Стадия "возбуждения" является результатом угнетения тормозных механизмов мозга. Она хорошо выражена и продолжительна. Возникает эйфория, повышается настроение, человек становится чрезмерно общительным, говорливым. Психомоторные реакции при этом нарушены, резко страдают поведение человека, снижается самоконтроль, нивелируются такие особенности характера, как сомнение, предосторожность, критическая самооценка и адекватная оценка. Работоспособность снижается. Возникает состояние неустойчивости настроения, могут быть эмоциональные взрывы.

При повышении в крови концентрации спирта этилового наступают анальгезия, сонливость, нарушение сознания. Угнетаются спинальные рефлексы. Таким образом развивается стадия наркоза, которая очень быстро переходит в агональную стадию. Небольшая наркотическая широта действия, а также выраженная стадия возбуждения не позволяют использовать этиловый спирт в качестве средства для наркоза. Можно быстро достичь стадии паралича, агонии.

По мере увеличения дозы введенного спирта человек утрачивает способность чувствовать, затрудняется речь, появляется неустойчивость походки и полностью теряется самоконтроль. Далее наступает выраженное угнетение ЦНС вплоть до утраты сознания. Замедляется дыхание, лицо становится бледным, появляется цианоз, падает АД. Смерть наступает, как правило, из-за угнетения дыхательного центра.

Первично эффект воздействия алкоголя связан с угнетением ретикулярной активирующей системы. (В этой связи стадия возбуждения вовсе не связана с возбуждением ЦНС, а, напротив, обусловлена снятием тормозного действия коры). Кора освобождается, таким образом, от контролирующей, ингибирующей, функции, необходимой для осознанной деятельности человека.

Поэтому в первую очередь у алкоголиков страдает то, что привнесено в личность культурой, многолетней тренировкой. Все пьющие преувеличивают свои возможности. Еще Шекспир в своей знаменитой трагедии "Макбет" справедливо подметил, что алкоголь порождает желанья, но лишает возможностей.

ДЕЙСТВИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА РАЗЛИЧНЫЕ ОРГАНЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Умеренное количество этанола вызывает расширение кожных сосудов (центральное действие, так как угнетение ЦНС ведет к угнетению сосудодвигательного центра), что сопровождается гиперемией и ощущением тепла. У человека, принявшего этанол, красное лицо, глаза "горят". Эффект расширения сосудов под действием этилового спирта предупреждает нормальную реакцию сужения кожных сосудов при охлаждении, поэтому применять алкоголь в качестве согревающего средства при холодной погоде вредно, поскольку он способствует нарастающей потере тепла. Возможно переохлаждение организма.

В больших дозах алкоголь угнетает сердечную деятельность подобно хлороформу или эфиру. Длительное применение больших количеств этанола вызывает повреждение сердечной мышцы, что приводит к алкогольной миокардиопатии. У больных с заболеваниями коронарных сосудов или клапанов сердца прием даже небольших доз этанола угнетает функцию миокарда.

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА ПЕЧЕНЬ.

Этиловый спирт нарушает глюконеогенез в печени, снижает синтез альбумина и трансферрина, повышает синтез липопротеинов, угнетает окисление жирных кислот. Все это приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в печеночных клетках.

При алкогольной интоксикации происходит ингибирование печеночных микроромальных ферментов, а хроническое его применение вызывает стимулирование активности этих энзимов, что сопровождается повышением скорости метаболизма многих лекарственных средств и самого алкоголя.

Наиболее типичными клиническими симптомами являются гипогликемия и гепатомегалия. Может развиваться жировая дегенерация, алкогольный гепатит, цирроз печени. Алкогольное повреждение печени является прямым эффектом этанола. Женщины более чувствительны к воздействию алкоголя, что связано с генетической предрасположенностью, основанной на HLA-фенотипе.

ПОЧКИ

Алкоголь усиливает мочеотделение, что является следствием сниженной реабсорбции воды в почечных канальцах, вызываемой угнетением продукции АДГ (антидиуретический гормон).

ДЕЙСТВИЕ НА ЖКТ

В малых дозах при приеме внутрь этанол вызывает местное ощущение тепла и повышает секрецию слюны, усиливает аппетит. Вследствие высвобождения гистамина и гастрин в антральной части повышается секреция желез желудка.

В концентрации более 15 процентов алкоголь угнетает как секрецию, так и двигательную функцию. Этот эффект может продолжаться в течение многих часов. Еще более высокие концентрации обладают выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки и могут вызывать развитие гастрита, провоцируют тошноту, рвоту. При концентрациях более 20 процентов снижается ферментативная активность как желудочного, так и кишечного сока. При приеме алкоголя в концентрации свыше 40 процентов наблюдается ожог слизистой, ее набухание, отек, разрушение пограничного слоя слизистой, выделение слизи в большом количестве.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В медицинской практике резорбтивное действие спирта этилового используется редко.

1) Чаще всего его используют в качестве растворителя различных лекарственных веществ (галеновые препараты).

2) В концентрации 70 процентов он может быть использован в качестве антисептика и дезинфектора (дезинфекция). Действует бактерицидно только на вегетативные формы микроорганизмов (на споры - нет).

3) Иногда его применяют при лихорадочном состоянии, так как он вызывает охлаждающий эффект при нанесении на кожу (спиртовые обтирания).

4) Напротив, спиртовые укутывания в форме компрессов используются в качестве согревающего мероприятия.

5) Спирт используют как пеногаситель при купировании приступов бронхиальной астмы.

6) Этанол ранее использовался для разрушения нервных волокон, например, при невралгии тройничного нерва. Сейчас этот способ практически не применяют.

7) Для предупреждения пролежней, смазывать кожные покровы больного.

В связи с широким спектром действия этилового спирта, а также в связи с тем, что многие лица, длительно употребляют алкоголь, у них развивается психическая и физическая зависимость. При развившейся зависимости хорошее самочувствие связано с присутствием спирта в жидких средах и тканях организма. Тяготение к алкоголю у такого человека так сильно, что желание употребить его становится единственным интересом в жизни.

Естественно, что такие люди представляют для страны огромную медико-социальную проблему. В настоящее время у нас в России более 4-х млн. людей находится на учете в наркодиспансерах. Для сравнения - в США официальная статистика сообщает о 9 млн. человек. Алкоголизм является причиной различных преступлений и социальных бед. Помимо развития хронического алкоголизма, прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта в крови. Смертельная доза этанола при однократном приеме составляет от 4 до 12 граммов на 1 кг массы тела (в среднем 300 мл 96 процентного спирта при отсутствии толерантности).

Лечение такого больного заключается в применении общих мер для детоксикации (промывание), поддержания функции жизненно важных органов (дыхание, сердце), уменьшение отека мозга с помощью маннитола и внутривенного введения глюкозы для коррекции гипогликемии, подщелачивание с помощью внутривенного введения растворов гидрокарбоната натрия.

Большее значение имеет хронический алкоголизм, так как до сих пор практически нет эффективных медикаментозных мер лечения этого страдания.

Лечение алкоголизма проводят в стационарах. Основная задача заключается в прекращении приема спирта этилового и в выработке к нему отрицательного отношения. Зависимость к алкоголю часто обратима, если лечение начать на ранних этапах и если человек понимает, что употребление алкоголя для него стало проблемой. Единственный путь преодоления подобного состояния - это убедить больного, что он болен, что дальнейшее употребление алкоголя принесет ему еще больше вреда. Психотерапия является основой лечения, но она обязательно должна подкрепляться лекарственными средствами, создающими установочный рефлекс, вызывающий чувство отвращения к алкоголю.

Попытки выработки отрицательного условного рефлекса на алкоголь осуществлялись давно. При этом был использован единственный эффективный в медицине рвотный препарат центрального действия - АПОМОРФИН. Введение апоморфина подкожное. У данного способа имеются 2 основных недостатка:

- 1) условный рефлекс требует подтверждения (дают небольшую дозу алкоголя и вводят препарат);
- 2) этот рефлекс неспецифичен.

В связи со сказанным, мысль исследователей была направлена на создание препарата, извращающего обмен этанола, его метаболизм. Одним из таких препаратов, применяемых широко в настоящее время для лечения больных алкоголизмом, является ТЕТУРАМ или АНТАБУС.

Teturamum (таблетки по 500 мг действующего вещества).

Тетурам представляет собой бледно-желтого цвета слабо растворимое в воде вещество. Небольшие дозы его не оказывают никакого действия. Препарат ежедневно назначают больным и без приема алкоголя он не эффективен.

В связи с его медленным накоплением в организме, тетурам дают больным несколько дней. Обычно антабус назначают в таблетках, содержащих по 500 мг действующего начала, один раз в день в течение недели. В дальнейшем проводят поддерживающую терапию с помощью ежедневного приема 250 мг препарата. Затем через несколько недель дают больному выпить небольшую дозу алкоголя, то есть тетурам назначают в сочетании с приемом небольших количеств спирта этилового.

Это связано с тем, что механизм действия тетурама заключается в том, что он задерживает окисление спирта этилового на уровне ацетальдегида. Последнее обусловлено ингибированием тетурамом фермента алкогольдегидрогеназы.

В результате приема алкоголя на фоне тетурама моментально будет накапливаться ацетальдегид в тканях, который является в высшей степени токсичным для тканей веществом. Особенно токсичен ацетальдегид для сосудов, что реализуется параличом сосудов, проявляющимся своеобразной клиникой. У больного через 15-20 минут "вспыхивает лицо", кожные покровы становятся красными, все сосуды резко расширяются. Падает АД, причем очень резко, до коллапса. Развивается слабость, потливость, головокружение, головная боль, спутанность сознания, тахикардия, боли в области сердца, тошнота, рвота. Таким образом у больного вырабатывается отрицательный условный рефлекс. Больной убеждается, что после лечения он не сможет переносить даже небольшие количества алкоголя. Последнее заставляет воздерживаться от приема алкогольных напитков.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

НЕДОСТАТКИ ИЛИ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ОТ ПРИЕМА ТЕТУРАМА

1) Не всем больным можно назначить тетурам (сердечные поражения, атеросклероз, стенокардия, гипертоническая болезнь, эндокринные заболевания, у больных с нарушенной психикой). Но среди алкоголиков здоровых людей практически нет, часто эти лица уже страдают указанными заболеваниями.

2) Условный рефлекс угасает, требует подкрепления.

3) Препарат вызывает слабость, тошноту, головные боли, судороги, утомляемость, металлический вкус во рту.

4) В период лечения тетурамом нельзя применять средства для наркоза, паральдегид, так как они вызывают эффекты, сходные с эффектами этанола. Кроме того, некоторые лекарственные препараты из совершенно других групп, могут оказывать тетурамподобную активность, то есть вызывают непереносимость к алкоголю. Это, прежде всего, хлорпропамид и другие противодиабетические сульфаниламидные препараты, метронидазол (трихопол), гризеофульвин, бутадиион. Назначая эти средства, врач должен предупредить больного об их особенностях.

6) Тетурам не рекомендуют лицам старше 50 лет, лицам с патологией, указанной выше.

Для постоянного (или длительного) присутствия тетурама в организме имеется препарат тетурама пролонгированного действия, получивший название ЭСПЕРАЛЬ (радотел).

Esperal (radotel) - стерильные таблетки тетурама имплантируют в подкожную клетчатку больного (создание депо препарата).

Имеющиеся препараты позволяют снизить потребление спирта этилового лишь у некоторых больных и только на несколько месяцев. К сожалению, достаточно эффективных лекарственных средств, подавляющих влечение к спирту, нет.

Главное - это необходимо изменить сложившуюся структуру личности, хотя это безумно трудно.

МЕТИЛОВЫЙ СПИРТ (МЕТАНОЛ)

Метанол широко используется в технике, а также в форме 5 процентной концентрации для денатурации спирта этилового. Для врачей он интересен с точки зрения токсикологии, так как очень часто бывают отравления данным спиртом.

Всасывание метанола и распределение сходны с таковыми для этанола. Но метаболизм метанола происходит в организме очень медленно и имеет другие продукты обмена. Метанол медленно окисляется до формальдегида, а затем до формоловой кислоты, в связи с чем он очень токсичен. Перевод формальдегида в муравьиную кислоту осуществляется этим же ферментом, что и этилового алкоголя (алькогольдегидрогеназа).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТАНОЛА

Вначале эффекты напоминают таковые при воздействии этанола и обусловлены депрессией ЦНС. Симптомы связаны с угнетением функции ЦНС, развитием ацидоза (формоловая кислота), а также избирательной токсичности метаболитов, в частности формальдегида в отношении клеток сетчатки глаза.

Надо помнить, что:

1) Формальдегид специфически, избирательно действует на зрительные нервы. Потеря зрения наступает раньше, чем смерть. Полная потеря зрения может наступить и от очень небольших количеств метанола (прием около 15 мл метанола в 100 процентов случаев ведет к слепоте).

2) Летальная доза метанола без лечения составляет 70-100 мл. Быстро развивается кома и наступает смерть.

МЕРЫ ПОМОЩИ:

1) Борьба с ацидозом в максимально сжатые сроки (в/в введение растворов натрия бикарбоната).

2) Затормозить, замедлить образование муравьиной кислоты путем отвлечения алькогольдегидрогеназы на другой спирт - этанол. Поэтому в/в назначают этанол, так как он замедляет окисление метанола, действуя в процессе метаболических преобразований по конкурентному типу.

СРЕДСТВА УГНЕТАЮЩИЕ ЦНС. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА.

Сон является жизненной необходимостью для человека. Здоровые люди проводят во сне приблизительно 1/3 часть жизни. При этом крайне важным фактором здоровья человека является достаточное время сна. Между тем, в наш век многие люди жалуются на недостаточность сна, бессоницу, в результате чего увеличивается количество потребляемых снотворных и успокаивающих средств. Часто они используются без разбора, так как их число велико. Нередко к ним развивается привыкание, а также развиваются острые отравления.

К снотворным относятся средства, способствующие развитию и нормализации сна (вызывающие желание спать). Число снотворных средств в настоящее время велико. Но практическое значение имеют только несколько групп препаратов.

В данной лекции мы разберем 2 группы, наиболее часто используемых в клинической практике.

1-ая группа - это производные барбитуровой кислоты (барбитураты). К ним относят фенобарбитал (люминал), барбитал, барбитал-натрий, барбамил, этаминал-натрий. Наиболее широко из указанных препаратов используется фенобарбитал (Phenobarbitalum).

2-ая группа снотворных средств - это производные БЕНЗОДИАЗЕПИНА. Из этих производных разберем только один препарат - НИТРАЗЕПАМ (Nitrazepamum).

PHENOBARBITALUM (порошок и таблетки по 0, 005, 0, 05, 0, 1).

Различают 3 основных фармакологических эффекта барбитуратов и, в частности, фенобарбитала:

1) Снотворный эффект. Обычно этот эффект проявляется через 30-40-50 минут после приема внутрь таблетки фенобарбитала и в среднем продолжается 8-10 часов. Это длительно действующий препарат.

2) В малых дозах, составляющих 1/3-1/5 и менее от снотворной дозы, фенобарбитал оказывает седативный, успокаивающий эффект.

3) Противосудорожный, а точнее, противэпилептический эффект. Надо сказать, что все барбитураты оказывают противосудорожное действие. Данный препарат специфически активен для профилактики больших, генерализованных судорожных эпилептических припадков (Grand mal). Практически неактивен при малых эпилептических припадках (Petit mal).

4) Кроме того, фенобарбитал повышает активность микросомальных ферментов печени.

Исходя из фармакологических эффектов формулируются и ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ барбитуратов (фенобарбитала).

1) Фенобарбитал используют как седативное средство. С этой целью используют барбитураты редко, так как их в настоящее время в большинстве случаев заменяют бензодиазепинами, обладающими явными преимуществами. На сегодня седативный эффект фенобарбитала отошел на задний план.

2) Фенобарбитал используется в качестве снотворного. Как снотворное он назначается при разных, любых видах бессоницы. Однако здесь есть одно но, о котором нужно всегда помнить. Выписывая рецепт фенобарбитала в качестве снотворного, врач обязан в сигнатуре указать, что прием таблетки больной должен осуществить за 40-50 минут до сна. Более того, следует четко пояснить больному, что это значит. Дело в том, что характер сна очень индивидуален, варьирует у разных лиц. У одних сон глубокий, у других поверхностный и чуткий. В последнем случае человек засыпает с трудом, спит меньше, чаще просыпается. Продолжительность сна у такого человека уменьшается, либо сон тяжелый, со сновидениями и кошмарами.

Врач должен, прежде чем назначить снотворное, четко разобраться в генезе бессоницы. Иногда она может быть следствием физического дискомфорта, вызванного болью, нарушениями дыхания, лихорадкой, нарушением психического статуса (возбуждение, депрессия, психоз). Иногда бессоница может быть медикаментозного происхождения, например, при использовании больших доз таких средств, как эфедрин, амфетамин, или напитков, содержащих кофеин.

Врачу важно убедиться, не является ли причиной бессоницы какая-то органическая патология, которую и следует устранить.

Иногда при нарушениях психики бессоница требует тщательного обследования специалистами. В этих случаях снотворные малоэффективны.

При первичной бессонице больному помогают иногда простые процедуры: больные не должны спать днем, за несколько часов до сна им нужно порекомендовать небольшую физическую нагрузку. Больные должны отходить ко сну в определенное время и только в состоянии, когда у них появилось желание спать. Ведь снотворные - это средства, вызывающие желание спать, а именно через 30-60 минут под действием фенобарбитала развивается желание спать, надо посоветовать больному перед сном не заниматься умственным трудом, выпить стакан молока (d-триптофан, который укорачивает время засыпания). Прогулка на свежем воздухе перед сном.

Если бессоница остается после всех общих рекомендаций врача, то у него не должно быть сомнений в необходимости назначения снотворных средств.

3) Фенобарбитал, стимулируя функции печени, повышает продукцию глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей метаболизм билирубина, поэтому его применяют для лечения некоторых типов желтухи новорожденных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БАРБИТУРАТОВ (ФЕНОБАРБИТАЛА)

Наиболее существенным побочным эффектом всех снотворных, а барбитуратов особенно, является эффект последствия. Этот эффект проявляется в том, что даже после однократного приема барбитуратов на следующий день после пробуждения человека

ощущает вялость, разбитость, нарушение психомоторных реакций, адинамию, чувство неудовлетворенности сном, сонливость, раздражительность, тошноту. Это состояние и есть эффект последствия, последствие. По английски это называется удачным термином "Hang over" эффект, то есть дословно "похмелье". Последствие обусловлено 2-мя причинами.

1) Барбитураты медленно выводятся из организма, а значит длительно действуют. Чем медленнее выводится (инактивируется) препарат, тем выраженнее последствие. Так, например, снижение содержания фенобарбитала в плазме крови на 50 процентов ($t_{1/2}$ - полупериод выведения) происходит примерно через 3, 5 дня, а поэтому и последствие наблюдается практически всегда и очень выражено.

В прекращении снотворного действия барбитуратов принимают участие разные процессы. Один из путей элиминации фенобарбитала заключается в энзиматической инактивации микросомальными ферментами печени. Биотрансформации фенобарбитала в печени подвергается только его часть, составляющая 50-80 процентов введенной дозы, а 20-30 процентов выводится с мочой в неизменном виде. Выведение с мочой зависит от pH мочи и ее количества. Учитывая сказанное становится понятным, что при патологии печени, сопровождающейся снижением активности ферментных систем, длительность действия барбитуратов увеличивается. При этом следует учитывать, что барбитураты, особенно фенобарбитал, вызывают индукцию микросомальных ферментов, то есть он стимулирует собственную биотрансформацию в печени и многих других лекарств (ральные антикоагулянты, бутадион и др.). По-видимому, это является одной из основных причин развития привыкания к барбитуратам.

При нарушении функции почек действие барбитуратов также пролонгируется (20-30 процентов элиминируется через почки).

Следует также отметить, что для барбитуратов при их повторном применении характерна материальная кумуляция, что связано с их медленной элиминацией и связыванием барбитуратов с белками плазмы.

2) Второй причиной последствия, наиболее важной, чем отмеченная выше, является то, что барбитураты существенно нарушают нормальную структуру сна.

В структуре сна здорового человека различают 2 типа сна. Такое разделение осуществлено на основании данных ЭЭГ, электроокуло- и электромиограммы с помощью электрофизиологических исследований сна человека. Один тип сна характеризуется появлением "сонных веретен" и медленных, достаточно высоких, волн на ЭЭГ, неподвижностью глазных яблок и напряжением мышц подчелюстной области. Это так называемый "медленный" сон, медленноволновый сон (ортодоксальный, передомозговой, синхронизированный сон).

Другой тип сна характеризуется исчезновением "сонных веретен" на ЭЭГ, глазные яблоки находятся в быстром движении, мышцы подчелюстной области расслаблены. Этот тип сна относится к быстрому или парадоксальному сну (заднемозговой, десинхронизированный). Быстроволновый сон в англоязычной литературе еще обозначают как REM-фаза. Быстрый сон характеризуется повышением АД и тахикардией. Парадокс этого сна состоит в том, что несмотря на глубокий сон человека, на ЭЭГ регистрируется картина, свойственная периоду бодрствования; это свидетельствует о высокой интенсивности в данное время обменных процессов в нейронах, процессов консолидации памяти.

Быстрый сон сопровождается сновидениями, повышением кровотока в мозге. У здоровых молодых лиц медленный сон предшествует быстрому, который в течение ночи наступает с интервалами около 90 минут. Быстрый сон по времени составляет 20-30 минут по несколько раз за ночь и в целом занимает около 20-25 процентов от общего времени сна. Нормальный сон, состоящий из двух типов, может меняться при различных заболеваниях, а также под влиянием лекарственных средств.

Угнетение фенобарбиталом функциональной активности специфических и неспецифических структур ствола головного мозга и корковых анализаторов приводит к развитию снотворного действия препарата. Оказалось, что большинство снотворных средств, а точнее все препараты, а особенно барбитураты, существенно изменяют нормальную структуру сна. Прежде всего это касается "быстроволнового" сна, когда увеличивается латентный период появления первой фазы "быстрого" сна, уменьшается общая продолжительность его. Длительность, "удельный вес" медленноволновой фазы сна, соответственно возрастает. Другими словами, барбитураты (фенобарбитал) угнетает REM-фазу, подавляет ее. Поэтому и отмечается развитие эффекта последствия.

2-ой побочный эффект - отмена снотворных, барбитуратов сопровождается феноменом "отдачи", выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения. При этом, продолжительность "быстрого" сна определенное время превышает обычные величины, отмечается обилие сновидений, кошмары, частые пробуждения. В этой связи поиск идеальных снотворных средств весьма актуален.

3-ий эффект - при неоднократном применении барбитуратов быстро развивается толерантность, что связывается со способностью барбитуратов индуцировать активность микросомальных ферментов гепатоцитов. Последнее ускоряет метаболизм антикоагулянтов для приема внутрь, глюкокортикоидов, бутадиона.

4) Фенобарбитал может взаимодействовать и усиливать (потенцировать) действие алкоголя, антигистаминных средств (гистамина), транквилизаторов.

5) К барбитуратам развивается лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Кроме того, к побочным эффектам относят также возбуждение, головную боль, рвоту, мышечные боли, аллергические реакции, анемию.

В связи с приемом на протяжении длительного времени больших доз препаратов нередки отравления барбитуратами. Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной (с целью суицидальной попытки),

передозировки прерпаратов. Отравления барбитуратами с суицидальной целью стоят на 1 месте. Наступает угнетение ЦНС, характеризующееся следующей цепью событий: сон - глубокий сон - кома - паралич дыхательного центра.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ включает все известные меры помощи. Осуществляют промывание желудка, дают адсорбирующие средства и солевые слабительные. Проводят форсированный диурез (большие количества жидкости плюс фуросемид). Из специфических мер помощи используют введение щелочных растворов (сода в/в), то есть осуществляют подщелачивание мочи.

При очень высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят гемосорбцию, переводят больного на искусственное дыхание. С целью коррекции развившегося коллапса (резкое падение АД центрального генеза, прямого действия барбитуратов на ганглии и прямого миотропного сосудорасширяющего действия) вводят ЭФЕДРИН, который и повышает АД, и возбуждает ЦНС.

Следующая группа снотворных средств - это снотворные из группы транквилизаторов. Прежде всего НИТРАЗЕПАМ (Nitrazepamum - таблетки по 0, 005 и 0, 01), являющийся производным бензодиазепаина. Многие транквилизаторы, относящиеся к группе бензодиазепаина, обладают выраженной снотворной активностью (нитразелам, сибазон, или диазепам, феназепам). Но у нитразепама это свойство является доминирующим, поэтому последний и находит в настоящее время широкое применение как снотворное средство. Несмотря на то, что это один из препаратов современных транквилизаторов, по основному фармакологическому эффекту нитразепам относят к снотворным. В нашей стране препарат выпускается под названием нитразепам, в Венгрии - эуноктин, в Германии выпускается как радедорм.

Нитразепам является одним из лучших снотворных препаратов. Обладает:

- 1) снотворной,
- 2) седативной (транквилизирующей),
- 3) противосудорожной,
- 4) миорелаксирующей (мышечно-расслабляющей) активностью.

Обладает целым рядом преимуществ как снотворное перед барбитуратами.

- 1) Действует через 20-30 минут после принятия таблетки.
- 2) Снотворный эффект длится 6-8 часов.

3) Обладает большей широтой терапевтического действия и поэтому практически исключает возможность отравления; нитразепам менее токсичен.

4) Главное преимущество то, что нитроозепам в меньшей степени, чем барбитураты, подавляет REM-фазу сна, то есть в меньшей степени изменяет структуру сна. Клинически сон, вызванный нитроозепамом, более освежающий, с менее выраженным по сравнению с барбитуратами эффектом последствия ($T_{1/2} = 18-34$ часа).

5) Нитразепам почти не индуцирует активность микросомальной ферментной системы печени.

6) Меньше взаимодействует с другими препаратами, хотя может как и барбитураты, усиливать и пролонгировать действие средств для наркоза, спирта этилового, наркотических анальгетиков.

7) К нитразепаму реже развивается наркомания.

Благодаря перечисленным преимуществам в настоящее время нитразепам и аналогичные ему бензодиазепины считаются препаратами выбора в качестве снотворных средств. Особенно эффективны такие средства при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.

Продолжая тему "Средства, угнетающие ЦНС" кратко, касаясь только фармакологических эффектов, разберем следующую группу, а именно - СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА. Касаясь терминологии, нельзя говорить "наркотическое средство", нужно говорить или СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА, или ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ.

НАРКОЗ - это состояние, которое характеризуется обратимым общим угнетением ЦНС, проявляющимся потерей сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь болевой), рефлексорных реакций, мышечного тонуса при сохранении жизненно важных функций (дыхание, кровообращение, метаболизм).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ средств для наркоза связаны с тем, что они угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС. Происходит нарушение передачи афферентных импульсов, изменение корково-подкорковых взаимоотношений. Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС, связанная с нарушением синаптической передачи, обуславливает развитие наркоза.

Последовательность действия средств для наркоза на ЦНС следующая:

- кора головного мозга (сознание);
- спинной мозг (скелетные мышцы);
- продолговатый мозг (жизненно важные центры - дыхание, кровообращение).

Синаптические образования разных уровней ЦНС и различной морфофункциональной организации обладают неодинаковой чувствительностью к средствам для наркоза. Например, синапсы активирующей ретикулярной формации ствола головного мозга особенно высокочувствительны к средствам для наркоза, тогда как синапсы центров продолговатого мозга наиболее устойчивы к ним. Различием в чувствительности синапсов разных уровней ЦНС объясняется наличие определенных стадий в действии общих анестетиков.

ВЫДЕЛЯЮТ ОПРЕДЕЛЕННЫЕ СТАДИИ НАРКОЗА, которые наблюдаются при использовании большинства средств для наркоза.

1-ая стадия анальгезии, оглушения, рауш-наркоз. Анальгезия - утрата болевой чувствительности. От греч. "an" - отрицание, algos - боль. Стадия анальгезии начинается с момента начала ингаляции (если таков путь введения) препарата и продолжается до утраты больным сознания. Таким образом, в эту стадию сознание сохранено. Чувствительность снижена, рефлексы и тонус мышц сохранены. В данную стадию возможны лишь поверхностные операции: вскрытие панариция, абсцесса, экстракция зуба, некоторые акушерские операции (вмешательства).

2-ая стадия - стадия возбуждения (делирия). Начинается с утраты сознания до состояния хирургического обезболивания. В эту стадию могут наблюдаться возбуждение, крик, повышенная мышечная активность, задержка дыхания, тахипноз, гипервентиляция. Сознание отсутствует, рефлексы и тонус все усилены, (наблюдается снятие тормозной функции коры головного мозга).

Нежелательные эффекты данной стадии (моторное возбуждение, повышение тонуса скелетной мускулатуры, рвота) могут быть сведены до минимума путем правильной премедикации.

3-я стадия - стадия хирургического наркоза. Выделяют 4 уровня этой стадии: 1-ый - поверхностный; 2-ой - легкий; 3-ий - глубокий; 4-ый - сверхглубокий хирургический наркоз. По мере увеличения дозы препарата наркоз все более углубляется. Наркоз во время обширных оперативных вмешательств ведут на 2-3-м уровнях 3-ей стадии. Эта стадия характеризуется постепенной утратой рефлексов, ритмичным дыханием и релаксацией скелетных мышц. Рефлексы утрачены. Практически утрата рефлекса с век и развитие ритмичного дыхания свидетельствует о начале хирургического наркоза. Наконец, 4-ая стадия - это стадия паралича или агональная стадия. Она характеризуется выраженным угнетением центров продолговатого мозга. Постепенно развивается полный паралич дыхательной мускулатуры и диафрагмы, дыхание останавливается, что сопровождается вазомоторным коллапсом, - сердцебиения прекращаются.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

С точки зрения практического использования средства для наркоза подразделяются на 2 большие группы:

- 1) средства для ингаляционного (через легкие) наркоза;
- 2) средства для неингаляционного наркоза.

В свою очередь, ингаляционные средства для наркоза делятся на:

- ингаляционные летучие жидкости, сюда относят эфир для наркоза, фторотан;
- газообразные средства для наркоза - закись азота, циклопропан.

К средствам для неингаляционного наркоза относятся: тиопентал-натрий, натрия оксибутират, кетамин, пропанидид, диприван.

Разберем одно из основных средств из группы ингаляционных жидкостей - эфир для наркоза (Aether pro narcosi - флакон по 100 мл и 150 мл).

Первый ингаляционный общий анестетик - закись азота - открыт Priestley в 1776 году, который точно описал вызываемые им эффекты. В 1846 году Morton доказал возможность применения закиси азота для общей анестезии и продемонстрировал операцию под наркозом (США). В 1847 году Н. И. Пирогов широко использовал эфирный наркоз в хирургической практике. По химическому строению это диэтиловый эфир. Он представляет собой бесцветную летучую жидкость с резким запахом и точкой кипения при $t = 35$ градусов. Эфир для наркоза обладает выраженной активностью, достаточной широтой терапевтического воздействия, относительно низкой токсичностью. Это одно из самых безопасных средств для наркоза. Является отличным общим анестетиком с большой широтой действия.

Достоинства препарата как общего анестетика :

1) Эфир для наркоза обладает выраженной активностью, являясь достаточно сильным средством для наркоза. При использовании эфира отчетливо выражены стадии наркоза. Стадия анальгезии характеризуется подавлением болевой чувствительности, что связано с угнетением межнейронной передачи возбуждения в афферентных путях и снижением функциональной активности нейронов коры головного мозга; сознание сохранено, нарушена ориентация. Являясь отличным общим анестетиком, позволяет проводить некоторые хирургические манипуляции даже при использовании концентраций, не дающих полного хирургического наркоза (вывих, вправление, роды и т. д.).

2) Эфир для наркоза обеспечивает глубокое обезболивание. Вызывает хирургический наркоз без премедикации.

3) Эфир для наркоза вызывает в стадии хирургического наркоза хорошую миорелаксацию, облегчающую проведение операции. Миорелаксация связана не только с влиянием эфира на центральные механизмы регуляции мышечного тонуса, но и с некоторым угнетающим его действием на нервно-мышечную структуру. Вызывая кураризирующий эффект в отношении скелетной мускулатуры, он обеспечивает достаточную релаксацию мышц.

4) Обладая достаточной активностью, эфир, вместе с тем, имеет большую широту действия. Из этого следует, что эфир относительно безопасен для наркоза даже при использовании его неопытными специалистами.

5) Под влиянием эфира не изменяется АД на уровнях 1 и 2 стадии хирургического наркоза и не сенсibiliзируется миокард к адреналину, а поэтому препарат не провоцирует нарушений ритма сердечной деятельности.

6) Незначительно, по сравнению с другими общими анестетиками, угнетает дыхание.

7) Эфир лишен выраженной гепато- и нефротоксичности.

8) Эфир не требует использования сложной аппаратуры (масочный наркоз).

9) Экономически эфир является дешевым средством для наркоза.

НЕДОСТАТКИ ЭФИРА КАК СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

1) Для эфирного наркоза характерна длительная стадия возбуждения (до 20-30 минут). Наркоз под его влияние наступает медленно и иногда сопровождается сильным возбуждением и повышенной двигательной активностью.

2) Неприятное вхождение, а именно удушье, запах раздражающий повышают сливацию и секрецию слизистой оболочки бронхов, что сопровождается кашлем и ларингоспазмом, рвотой. Может быть даже рефлекторная остановка дыхания, а возможность сенсibiliзации барорецепторов при наркозе эфиром иногда приводит к рефлекторной остановке сердца.

3) После операций под эфирным наркозом могут развиваться ателектазы, пневмонии (раздражение, охлаждение легких, растворение сурфактанта).

4) Активируя центральные звенья симпатoadренальной системы и освобождая адреналин, увеличивает частоту сердечных сокращений (тахикардия).

5) Рефлекторно стимулируется п. vagus, что, помимо остановки сердца, может снизить двигательную активность желудочно-кишечного тракта.

6) Медленный выход (пробуждение) из наркоза. У лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру, в результате чего наркоз может быть затруднен.

7) Препарат нестабилен на свету, поэтому хранят в темном стекле; взрывоопасен.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

1) мононаркоз при операциях на органах брюшной полости;

2) смешанный наркоз (наркоз смесью : эфир плюс фторотан);

3) комбинированный наркоз (вводный наркоз плюс эфир, плюс миорелаксанты плюс анальгетики).

ФТОРОТАН (Phthorothanum) в склянках оранжевого цвета по 50 мл.

ДОСТОИНСТВА:

1) высокая активность как общего анестетика (в 3-4 раза больше эфира) обеспечивает достижение хирургической стадии наркоза;

- 2) наркоз наступает быстро (3-5 минут), с короткой стадией возбуждения, которая слабо выражена;
- 3) наркоз легкоуправляем;
- 4) просыпание больного через 5-10 минут;
- 5) существенная широта действия фторотана;
- 6) удовлетворительная миорелаксация;
- 7) не раздражает слизистых;
- 8) угнетает функцию слюнных, бронхиальных, желудочных желез; расслабляют тонус бронхов.

НЕДОСТАТКИ: стимулирует п. vagus, вызывает брадикардию (надо атропин). Требуется специальная аппаратура. АД снижает (угнетает сосудодвигательный центр и симпатические ганглии. Повышает кровоточивость, а также прямо миотропно действует на сосуды. Вызывает сердечные аритмии, так как сенсibiliзирует миокард к адреналину (нельзя вводить норадреналин, адреналин, эфедрин, т. е. катехоламины; нужен мезатон - альфа-адреномиметик). В послеоперационном периоде вызывает озноб.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) мононаркоз при операциях на органах грудной и бронхиальной полостей;
- 2) комбинированный наркоз;
- 3) смешанный наркоз.

ГАЗООБРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Относятся закись азота, циклопропан.

АЗОТА ЗАКИСЬ (веселящий газ) - практически нетоксичное средство, не обладает раздражающими свойствами. Не оказывает отрицательного действия на паренхиматозные органы. Побочных эффектов практически нет.

Недостаток, по-существу, один - низкая активность. Вызывает наркоз, хирургическую стадию, лишь в концентрациях 94-95 процентов во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно (развивается гипоксия). В практической анестезиологии поэтому применяют смесь 80 процентов закиси азота и 20 процентов кислорода. Необходимой глубины наркоза нет, нет и достаточной миорелаксации. Достигается лишь начальный уровень стадии хирургического наркоза. Поэтому закись азота сочетают с другими препаратами, например фторотаном, получая тем самым азеотропную смесь (нераздельно кипящая смесь), а также с миорелаксантами. Отмечается быстрое пробуждение.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) чистый газ закиси азота назначается для рауш-наркоза, т. е. для обезболивания на этапах транспортировки (перелом бедра, инфаркт миокарда, вскрытие гнойников);
- 2) а в комбинации с фторотаном, как основной наркоз при различных обширных операциях, при добавлении миорелаксантов для комбинированного наркоза (закись азота плюс фторотан плюс миорелаксант);
- 3) обезболивание родов;
- 4) вводный наркоз.

ЦИКЛОПРОПАН - бесцветный газ со сладким запахом и вкусом, химически - это триметилен. Более высокая, чем у закиси азота активность, глубокий наркоз (20-25 процентов во вдыхаемом воздухе). Быстрое вхождение (3-5 минут), без стадии возбуждения. Не влияет на функции печени и почек, вызывает выраженную миорелаксацию. Используют при больших хирургических вмешательствах на грудной и брюшной полостях. Можно использовать при искусственном дыхании. При кесаревом сечении. Применяется для вводного наркоза, комбинированного, а также для обезболивания при кратковременных вмешательствах. Основной недостаток - кардиотропное действие, ведущее к аритмиям (брадикардия, желудочковая экстрасистолы), повышение сенсibiliзации к адреналину миокарда (нужен анаприлин). Приводит к подъему АД, способствует ацидозу и гипергликемии.

СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Эти средства обычно используют парентерально, редко - энтерально. Наиболее часто - это внутривенный путь введения.

По продолжительности действия препараты для внутривенного наркоза классифицируют:

1) препараты кратковременного действия (продолжительность наркоза до 15 минут) - пропанидид (сомбревин), кетамин (кеталар, калипсол), пропофол (диприван);

2) средней продолжительности действия (продолжительность действия - 20-50 минут) - тиопентал-натрий, предион (виадрил);

3) длительного действия (продолжительность действия - 60 минут и более) - натрия оксибутират.

1. ПРОПАНИДИД (эпонтол, сомбревин: в амп. по 10 мл - 5% раствор) очень быстрое наступление наркоза (через 30-40 секунд) без стадии возбуждения. Стадия хирургического наркоза при однократном введении препарата в вену продолжается примерно 3 минуты, еще через 2-3 минуты восстанавливается сознание. Кратковременность действия препарата объясняется его гидролизом холинэстеразой плазмы крови. Если вводить в/в капельно, можно существенно увеличить время хирургического наркоза.

Побочных эффектов мало, чаще всего это аллергические реакции. Имеется умеренное раздражающее действие, что обычно проявляется гиперемией и болью по ходу вены. Может возникать гипервентиляция, небольшая тахикардия, чуть пониженное АД, мышечные подергивания. Используют для вводного наркоза и проведения кратковременных операций. Удобен в амбулаторной практике, в стоматологии (экстракция зуба, острый пульпит, особенно если нескольких зубов - капать в/в), для взятия биопсии, вправления вывихов, репозиция обломков, снятие швов, при катетеризации, бронхоскопии и т. д.).

2. КЕТАМИН (Ketaminum, флаконы по - 10 мл, 20 мл (синонимы : кеталар, калипсол) - растворы используют для в/в и в/м введения. Кетамин вызывает лишь общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания (состояние типа нейролептаналгезии). Очень важно, что хирургический наркоз под действием кетамина не развивается. Это состояние получило название "диссоциативная анестезия". Имеется ввиду, что такие вещества, как кетамин, угнетают одни образования ЦНС и не влияют на другие, то есть есть диссоциация в их действии.

Достоинства:

1) большая широта терапевтического действия;

2) быстрое вхождение;

3) хорошее обезболивание.

При в/в введении эффект вызывается через 30-60 секунд и длится 5-10 минут, а при в/мышечном - через 2-6 минут и продолжается 15-30 минут.

Миорелаксации нет, могут наблюдаться произвольные движения конечностей. Глоточный, гортанный, кашлевой рефлекс сохранены. АД повышается, пульс учащается. Могут быть гиперсаливация, ларингоспазм.

В послеоперационном периоде нередки яркие, но неприятные сновидения, психомоторные реакции, галлюцинации (надо в/в ввести сибазон).

Применяют для:

1) введения в наркоз (вводный);

2) для проведения кратковременных болезненных манипуляций (обработка ожоговых поверхностей, катетеризация сердца и бронхоскопия), извлечение инородных тел, в стоматологии (пульпит, вскрытие флегмон и т. п.);

3) обезболивание при массовом поступлении (в/м);

4) комбинированный (фторотан плюс миорелаксанты), при проведении кесарева сечения.

Повышает внутриглазное давление, внутричерепное давление.

ДИПРИВАН (Diprivanum); международное название - propofol. Водная изотоническая эмульсия белого цвета для в/в введения, 0, 01 в 1 мл. Средство ультракороткого действия.

Фармакологические эффекты: это средство для наркоза ультракороткого действия с быстрым наступлением эффекта (30 сек.) и быстрым выходом из наркоза.

Показания: средство для вводного наркоза, но и для поддержания (4-12 мг/кг/час). Надо комбинировать с анальгетиками (низкая анальгетическая активность).

Побочные эффекты:

1) гипотензия;

- 2) временное апноэ;
- 3) при выходе из наркоза - тошнота, рвота, головная боль, изменение цвета мочи, бронхоспазм;
- 4) тромбоз, флебит.

Противопоказания: непереносимость, эпилепсия (осторожно!), при нарушении сердечно-сосудистой системы, почек, печени. Нельзя ни с чем смешивать, кроме декстрозы и лидокаина.

3. ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ - снотворный и наркотический эффекты. При в/в введении вызывает наркоз примерно через 1 минуту без стадии возбуждения. Продолжительность действия - 20-30 минут - быстро разрушается в печени. Накапливается в больших количествах в жировой ткани, недостаточная миорелаксация.

Так как в/в путь введения, мало возможности повлиять на характер воздействия после введения, то есть такой наркоз плохо управляем. У препарата малая широта терапевтического действия, угнетает дыхание (барбитурат), слабый анальгетик, слабая миорелаксация. Недостатки: подергивания мышц, ларингоспазм, возбуждение п. vagus, повышение секреции желез.

Тиопентал-натрий следует вводить очень медленно, так как может наступить резкое угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, а также сердца (апноэ, коллапс).

Используют для: 1) вводного наркоза и 2) кратковременных оперативных вмешательств (как самостоятельное средство). Премедикация атропином необходима. Бемеград - антагонист тиопентала.

4. ПРЕДИОН или ВИАДРИЛ - стероид, но гормональными свойствами не обладает. Используют для вводного наркоза, так как активность его невелика. Наркоз через 5-15 минут без стадии возбуждения. Длительность - 20-30 минут. Хорошая миорелаксация. Нетоксичен. Основной побочный эффект предидона - раздражающее действие (поражение эндотелия сосудов, тромбоз, тромбофлебит).

5. НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ - (в ампулах по 10 мл 20% раствора) синтетический аналог естественного метаболита ЦНС. ГАМК - естественный тормозной медиатор, а ГОМК, т. е. натрия оксибутират - его аналог (вместо аимногруппы имеется гидроксильная группа). Оказывает седативное, снотворное, антигипоксическое действие и вызывает наркоз. Хирургическая стадия наркоза наступает через 30-40 минут после в/в введения. Поэтому хорошо используется в виде ректальных свечей. При сочетании с другими средствами для наркоза и анальгетиками (слабая анальгезирующая активность) повышает их активность. Вызывает выраженную релаксацию мышц. Активность его недостаточна, поэтому вводят в больших дозах (2, 0-4, 0). Стадия хирургического наркоза наступает через 30-40 минут. Длительность наркоза 1, 5-3 часа. Можно использовать энтерально (перорально и ректально). Используют для вводного и комбинированного наркоза, для обезболивания родов, при гипоксическом отеке мозга, как противошоковое средство.

СТИМУЛЯТОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Стимуляторы условно подразделяются на 4 большие группы:

1. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

а) психомоторные:

- кофеин;
- фенамин;
- сиднокарб.

б) психометаболические (ноотропы):

- ноотропил (пирацетам);
- церебролизин;
- гамалон и др.

2. АНАЛЕПТИКИ

а) прямого действия:

- бемеград;
- этимизол и др.

б) рефлекторного действия:

- цититон и др.

в) смешанного действия:

- кордиамин и др.

3. СТИМУЛЯТОРЫ СПИННОГО МОЗГА

- стрихнин;

- секуренин и др.

4. ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (АДАПТОГЕНЫ)

а) растительного происхождения:

- препараты женьшеня, элеутерококка, аралии, золотого корня, маральего корня, бальзам Биттнера и др.

б) животного происхождения:

- пантокрин и др.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ и НООТРОПЫ

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы (или психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы) повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность во сне (средства, взбадривающие утомленный организм, получили название "допинг" - от англ. to dope - давать наркотики).

В отличие от средств, угнетающих ЦНС, стимуляторы имеют менее важное значение, так как они лишены избирательности действия. Кроме того, стимулирование ЦНС сопровождается последующим ее угнетением.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

1) Средства, действующие непосредственно на ЦНС:

а) стимулирующие преимущественно кору головного мозга (ксантиновые алкалоиды, фенамин, сиднокарб, метилфенамин, меридол и др.);

б) стимулирующие преимущественно продолговатый мозг (кора<зол, кордиамин, бемеград, камфора, двуокись углерода);

в) стимулирующие преимущественно спинной мозг (стрихнин).

2) Средства, действующие на ЦНС рефлекторно (лобелин, вератрум, никотин).

Следует помнить, что такое деление условно и при использовании в больших дозах они могут стимулировать ЦНС в целом.

Типичным представителем психостимуляторов является ФЕНАМИН (амфетамин сульфат; табл. по 0, 005; капли в нос, в глаз 1% р-р). Химически представляет собой фенилалкиламин, то есть аналогичен по структуре адреналину и норадреналину.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ связан со способностью освобождать из пресинаптических окончаний НОРАДРЕНАЛИН и ДОФАМИН. Кроме того, фенамин уменьшает обратный захват норадреналина и дофамина.

Фенамин стимулирует восходящую активирующую ретикулярную формуацию ствола головного мозга.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Мощный стимулятор ЦНС. Он повышает психическую и физическую работоспособность, улучшает настроение, вызывает эйфорию, бессонницу, тремор, беспокойство. В терапевтических дозах оказывает пробуждающий эффект, устраняет усталость, повышает физические возможности. Стимулирует дыхательный центр и в этом плане действует как аналептик.

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Повышает как систолическое, так и диастолическое АД. По отношению к гипертензивному эффекту фенамина известна тахифилаксия.

ГЛАДКАЯ МУСКУЛАТУРА

Фенамин повышает тонус сфинктера мочевого пузыря и расслабляет мускулатуру бронхов, но только при высоких дозах. Фенамин снижает аппетит (на гипоталамус), оказывает некоторое противосудорожное действие (при Petit mal).

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Нежелательным эффектом является стимуляция симпатического отдела нервной системы (тахикардия, беспокойство, головная боль, тремор, возбуждение, спутанность сознания, параноидный психоз, приступы стенокардии).

Препарат вызывает лекарственную зависимость, в основном психическую, кумулирует. Может развиваться толерантность.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) невротические субдепрессии;
- 2) при нарколепсии, при каталепсии, для предупреждения патологической сонливости (нарколепсии);
- 3) ожирение;
- 4) как аналептик при отравлениях наркотическими анальгетиками.

Аналогичным фенамину средством является по влиянию на ЦНС пиридрол и меридол. У них нет нежелательных периферических адреномиметических эффектов.

Помимо фенамина, к группе фенилалкилсиндрониминов относится также активное психостимулирующее средство сиднокарб (мезокарб). Это оригинальный отечественный препарат, несколько отличающийся по химическому строению от фенамина. В клиниках России в настоящее время сиднокарб является основным психостимулятором. По сравнению с фенамином он значительно менее токсичен и не проявляет выраженного периферического симпатомиметического влияния. Психостимулирующий эффект развивается постепенно, но он более длителен, не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением. Как правило, отсутствуют тахикардия и резкое повышение АД. После действия препарата больной не испытывает общей слабости и сонливости. Препарат используют при разных видах астений, протекающих с заторможенностью и вялостью, с апатией, снижением работоспособности, ипохондричностью, повышенной сонливостью.

Препарат применяют как психостимулятор при астенических и неврастенических расстройствах у больных, перенесших интоксикации, инфекции и травмы головного мозга, при некоторых формах психозов.

Кроме того, сиднокарб используют для купирования астенических проявлений после применения нейролептиков, транквилизаторов, а также при лечении больных с алкоголизмом (купирование астеноневротических реакций в период "отнятия алкоголя", для снижения явления абстиненции).

Сиднокарб применяют также при лечении детей с олигофренией, сопровождающейся адинамией, аспонтанностью, вялостью, заторможенностью, астенией.

Побочные эффекты. При передозировке возможны повышенная раздражительность, беспокойство, снижение аппетита. У больных с психозами возможно усиление бреда и галлюцинаций. Иногда отмечается умеренный подъем АД.

Препарат выпускается в таблетках по 0, 005; 0, 01; 0, 025.

Промышленностью также производится комбинированный препарат Сидноглутон, содержащий по 0, 025 сиднокарба и 0, 1 глутаминовой кислоты. Последняя потенцирует психостимулирующий эффект сиднокарба.

К средствам, стимулирующим преимущественно кору головного мозга, относятся и КСАНТИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ (производные пурина; металксантины), типичным представителем которых является КОФЕИН.

Ксантиновые алкалоиды обнаружены в нескольких растениях, произрастающих во всем мире. В этих растениях найдены три естественных ксантиновых алкалоида: кофеин, теобромин, теофиллин, представляющие собой пуриновые основания. При

нагревании с азотной кислотой они образуют желтый осадок, откуда и произошел термин ксантины (греч. - xanthos - желтый). Кофеин содержится в листьях чая (*Thea sinensis* - 2%), в семенах кофе (*Coffea arabica* - 1-2%), в семенах какао (*Theobroma acuminata*) и др.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Наиболее выраженное действие на ЦНС оказывает кофеин, за ним следует теofilлин и теобромин. Влияние кофеина на высшую нервную деятельность зависит от дозы и типа нервной системы. В малых дозах кофеин повышает активность коры, в больших - угнетает ее. В небольших дозах он способствует ускорению процесса мышления и делает его более четким, вносит ясность в ход мыслей, снижает сонливость, усталость и придает способность выполнять интеллектуально сложные задачи. Он уменьшает время реакции, повышает моторную активность и закрепляет условные рефлексы. Эти эффекты можно наблюдать после 1-2 чашек кофе. В одной чашке содержится около 1500 мг кофеина.

Более высокие дозы вызывают повышенную возбудимость, спутанность мыслей, бессонницу, головную боль, тремор. Теофиллин в больших дозах может вызвать даже судороги.

ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ

Высокие дозы прямо стимулируют дыхательный, сосудодвигательный центры и центр блуждающего нерва. Это ведет к усилению дыхания (учащение и углубление), повышению АД, тахикардии. Правда, в больших дозах возникает тахикардия и аритмии, то есть преобладает его периферическое действие (повышается сердечный выброс).

СПИННОЙ МОЗГ

Очень большие дозы повышают рефлекторную возбудимость спинного мозга и могут вести к клоническим судорогам.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

На кровеносные сосуды ксантины действуют миотропно, но это сосудорасширяющее действие кратковременно. Его нельзя использовать для лечения заболеваний периферических сосудов.

Ксантины оказывают неоднозначное влияние на разные сосудистые области. Последнее помогает при мигрени. Кофеин обладает слабым миотропным спазмолитическим действием на гладкомышечные органы (bronхи, желчные пути). Это имеет большое значение для клиники. Давно известно, что теofilлин устраняет бронхоспазм при анафилактическом шоке, стимулирует скелетные мышцы, повышает в них метаболизм, устраняет их утомление.

Кофеин повышает ОСНОВНОЙ ОБМЕН. Увеличивает гликогенолиз, вызывая гипергликемию. Повышает липолиз, освобождает адреналин из мозгового слоя надпочечников.

ДИУРЕЗ

Ксантины повышают диурез. Самым сильным в этом плане является теofilлин, затем теобромин и кофеин.

Ксантины увеличивают объем, кислотность и содержание пепсина в желудочном соке.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ связан с двумя направлениями:

- 1) ксантины ингибируют циклическую нуклеотидфосфодиэстеразу и предупреждают переход цАМФ в 5-АМФ;
- 2) вызывают изменения распределения кальция на уровне внутриклеточных процессов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

1) Спутанность сознания, тремор, головная боль, бессонница. Звон в ушах, головная боль, тахикардия, одышка, аритмии. При этих реакциях надо назначить седативные средства.

2) Кспнтины ротивопоказаны больным язвенной болезнью и гастритом.

3) К ксантинам развивается привыкание, в большей степени - психическая зависимость, что, однако, неопасно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Для стимуляции психической деятельности. При утомлении, при наличии симптомов астении, при мигрени, гипотензии. При рассеянности, нарушении внимания, истощаемости.

Кофеин входит в состав многих комбинированных препаратов с ненаркотическими и наркотическими анальгетиками: цитрамон, панadol экстра, солпадеин, а также с алкалоидами спорыньи - препарат кофетамин.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

НООТРОПЫ, НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Термин образован от греческого - noos - мышление, tropos - стремление, средство. Средства, оказывающие специальное влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие память, обучение, улучшающие умственную деятельность.

Улучшение психической, умственной деятельности является основным эффектом данной группы средств. Проявляется это при умственной недостаточности, связанной с органическими поражениями головного мозга.

Механизмы действия ноотропных средств на нейрофизиологическом уровне: влияние на трансканальный и другие виды полисинаптически вызванных потенциалов, регистрируемых на ЭЭГ.

Направленность действия ноотропных препаратов свидетельствует об их выраженном влиянии на интегративную деятельность мозга и процессы передачи информации в мозге. Вероятно, под действием ноотропов наступает настройка по тетра- ритму различных образований мозга и процессов передачи информации в мозге. В основе способности ноотропных средств улучшать процессы обучения и памяти лежит процесс повышения уровня пространственной синхронизации биопотенциалов мозга.

Следует отметить, что на высшую нервную систему здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют. Они в норме не изменяют многие поведенческие реакции, условные рефлексы, биоэлектрическую активность головного мозга, двигательную активность.

В основе фармакотерапевтического действия ноотропов на молекулярном уровне в условиях патологии лежит благоприятное влияние на нейрометаболизм и энергетику мозга. Поэтому данную группу препаратов называют также психометаболическими стимуляторами. Основные ноотропные средства, применяемые в практике, имитируют метаболические эффекты -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Первый препарат, синтезированный за рубежом в конце 60-х годов в исследовательской лаборатории фирмы UCB (Бельгия) был назван НООТРОПИЛ. В нашей стране есть аналог - ПИРАЦЕТАМ (Piracetamum; в табл. по 0, 2; в амп. 20% раствора по 5 мл; капсулы - 0, 4). Является классическим ноотропным средством, поэтому используется врачами различных специальностей наиболее часто.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Пирацетам (ноотропил) является циклическим производным ГАМК. Ноотропы улучшают метаболизм клеток мозга и, прежде всего метаболизм в них глюкозы, кислорода, повышают устойчивость клеток к гипоксии, улучшают кровоснабжение головного мозга, связь между полушариями. Ноотропы повышают память, снижают утомляемость. Но эффекты проявляются постепенно, не сразу после приема. Пирацетам обладает противосудорожной активностью, а в последние годы описаны также его иммуномодулирующие эффекты, иммунопотенцирующее влияние.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- при состояниях после сотрясения мозга;
- у детей умственно отсталых, с различной степенью олигофрении; у детей с нарушением памяти, внимания, речи;
- старикам, лицам пожилого возраста, в гериатрии для улучшения памяти, настроения;
- при хроническом лечении наркоманов, алкоголиков;
- у больных после инсульта;
- ноотропы показаны при энурезе у детей младшего возраста.

Кроме того, назначают для потенцирования эффектов иммуностимуляторов.

АМИНАЛОН - препарат ГАМК. Получают синтетическим путем. ГАМК - тормозной медиатор, играющий важную роль в обменных процессах нервной ткани. Препарат стимулирует тканевое дыхание, активизирует ферменты цикла Кребса, улучшает утилизацию нейронами глюкозы.

Показания к применению: сосудистые заболевания головного мозга, умственная отсталость у детей.

Побочные эффекты ноотропов : стимуляция мозга может привести к раздражительности, нарушению сна, настроению, беспокойства у детей, повышению АД, сексуальной возбудимости. Поэтому их используют курсами (по 2-3 недели).

В последние годы группа ноотропных средств существенно расширилась. Это и венгерский препарат Кавинтон (Gedeon Rihter), церебролизин и т. д.

КАВИНТОН (табл. по 0, 005; амп. 0, 5% раствора по 2 мл). Этиловый эфир аповинкаминовой кислоты (препарат алкалоида барвинка малого).

Кавинтон оказывает следующие эффекты :

- 1) расширяет сосуды мозга;
- 2) усиливает мозговой кровоток, улучшает кровоснабжение мозга кислородом;
- 3) улучшает утилизацию глюкозы нейронами, способствует накоплению цАМФ, АТФ;
- 4) снижает агрегацию тромбоцитов;
- 5) повышает содержание катехоламинов в ЦНС.

Применяется прежде всего в неврологии при :

- 1) неврологических и психических расстройствах, связанных с нарушениями мозгового кровообращения (инсульт, травма, склероз);
- 2) расстройствах памяти;
- 3) головокружениях;
- 4) афазиях;
- 5) гипертонической энцефалопатии;
- 6) атеросклерозе сосудов сетчатки, т. е. в офтальмологии и т. п.;
- 7) понижении слуха токсического генеза.

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (АНАЛЕПТИКИ)

Под аналептическими средствами (от греч *analeptikos* - восстанавливающий, укрепляющий) подразумевают группу лекарственных средств, возбуждающих в первую очередь жизненноважные центры продолговатого мозга- сосудистый и дыхательный. В больших дозах эти средства могут возбуждать моторные зоны головного мозга и вызывать судороги.

В терапевтических дозах аналептики используются при ослаблении сосудистого тонуса, при угнетении дыхания, при инфекционных заболеваниях, в постоперационном периоде и пр.

В настоящее время группу аналептиков по локализации действия можно условно разделить на три подгруппы:

- 1) Препараты непосредственно, прямо активирующие (оживляющие) дыхательный центр:

- бемеград;
- этимизол.

- 2) Средства, рефлекторно стимулирующие центр дыхания:

- цититон;
- лобелин.

- 3) Средства смешанного типа действия, обладающие и прямым, и рефлекторным действием:

- кордиамин;

- камфора;
- коразол;
- углекислота.

Бемеград (Bemegridum; в ампл. по 10 мл 0,5% раствора) является специфическим антагонистом барбитуратов и оказывает "оживляющий" эффект при интоксикации, вызванной препаратами этой группы. Препарат снижает токсичность барбитуратов, снимает угнетение дыхания и кровообращения. Препарат также стимулирует ЦНС, поэтому эффективен не только при отравлении барбитуратами.

Бемеград применяют при острых отравлениях барбитуратами, для восстановления дыхания на выходе из наркоза (эфир, фторотан и др.), для выведения больного из тяжелого гипоксического состояния. Вводят препарат внутривенно, медленно до восстановления дыхания, АД, пульса.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги.

В ряду аналептиков прямого действия особое место занимает препарат этимизол.

Этимизол (Aethimizolum; в табл. по 0,1; в ампл. по 3 и 5 мл 1% раствора). Препарат активизирует ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность нейронов дыхательного центра, усиливает адренкортикотропную функцию гипофиза. Последнее приводит к выбросу дополнительных порций глюкокортикоидов. Вместе с тем, от бемеграда препарат отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), улучшает краткосрочную память, способствует умственной работе. В силу того, что препарат способствует выбросу глюкокортикоидных гормонов, он вторично оказывает противовоспалительное действие.

Показания к применению. Этимизол используют как аналептик, стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими анальгетиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого. В психиатрии используют его седативное действие при состояниях тревоги. Учитывая его противовоспалительное влияние, назначают для лечения больных с полиартритами и бронхиальной астмой, а также как противоаллергическое средство.

Побочные эффекты: тошнота, диспепсия.

Рефлекторно действующими стимуляторами являются Н-холиномиметики. Это препараты цититон и лобелин. Они возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, повышая тем самым активность нейронов дыхательного центра. Эти средства действуют кратковременно, в течение нескольких минут. Клинически происходит учащение и углубление дыхания, повышение АД. Препараты вводят только внутривенно. Используют по единственному показанию - при отравлении угарным газом.

У средств смешанного типа действия центральный эффект (непосредственное возбуждение дыхательного центра) дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы каротидного клубочка (рефлекторный компонент). Это, как указано выше, кордиамин и углекислота. В медицинской практике используется карбоген: смесь газов - углекислого (5-7%) и кислорода (93-95%). Назначают в виде ингаляций, которые увеличивают объем дыхания в 5-8 раз.

Карбоген используют при передозировке общих анестетиков, отравлениях угарным газом, при асфиксии новорожденных.

В качестве стимулятора дыхания используется препарат кордиамин - неогаленовый препарат (выписывается как официальный, но представляющий собой 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты). Действие препарата реализуется стимуляцией дыхательного и сосудодвигательного центров.

Назначают при сердечной недостаточности, при шоке, асфиксии, интоксикациях.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРИОМУЩЕСТВЕННО ФУНКЦИИ СПИННОГО МОЗГА

В данной группе, по-существу используются два препарата: стрихнин и секуринин.

Стрихнин (Strichninum; порошок; в ампл. по 1 мл 0,1% раствора) представляет собой главный алколоид семян чилибухи (рвотного ореха).

В медицинской практике применяют азотнокислую соль - стрихнина нитрат.

Кроме стрихнина применяют также экстракт чилибухи сухой и настойку чилибухи.

Стрихнин и другие препараты чилибухи возбуждают ЦНС и, в первую очередь, повышают рефлекторную возбудимость. Рефлекторные реакции больного становятся более генерализованными. Стрихнин улучшает деятельность органов чувств (зрение, вкус, слух, тактильное чувство), возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, тонизирует скелетную мускулатуру, миокард.

Применяют препараты стрихнина как тонизирующие средства при общем снижении процессов обмена, быстрой утомляемости, гипотонической болезни, ослаблении сердечной деятельности на почве интоксикаций и инфекций, при некоторых функциональных нарушениях зрительного аппарата, при парезах и параличах (дифтерийного происхождения, например), при атонии желудка.

Побочные эффекты возникают при передозировке и проявляются напряжением групп мышц (мимических, затылочных), затруднением дыхания, судорогами.

Препарат секуринин, получаемый из травы секуренги, по характеру действия схож со стрихнином, но менее активен (в 10 раз). Используют при астенических состояниях, парезах и параличах, при гипо- и астенической форме неврастении, при импотенции на почве функциональных расстройств.

ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (АДАПТОГЕНЫ)

Препараты данной группы по происхождению можно разделить на средства растительной и животной природы. Чаще используются средства растительного происхождения, а именно различные галеновые препараты растений (экстракты корня женьшеня, экстракты левзеи, родиолы розовой или золотого корня, элеутерококка, настойки заманихи, лимонника, шлемника забайкальского, аралии). Из средств животного происхождения можно назвать препарат пантокрин, получаемый из пантов северного оленя, и выпускаемый как неогаленовый препарат для перорального (в каплях), так и парентерального введения.

Фармакологическое действие этих средств обусловлено содержанием в них салониновых гликозидов-гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов и минералов. Указанные биологически активные вещества приносят стимулирующее влияние на ЦНС, повышают работоспособность, регулируют работу желез внутренней секреции, умеренно снижают артериальное давление, уровень атерогенных липидов (холестерина) и глюкозы в крови, активируют деятельность надпочечников. Использование данных средств приводит к снижению заболеваемости ОРЗ, повышению резистентности больного к вирусной и другой инфекции, улучшению самочувствия и аппетита.

Данные препараты показаны при психическом и физическом перенапряжении в период реконвалесценции после длительных и тяжелых заболеваний, в частности, инфекционной природы (дизентерия, брюшнотифозная и вирусная инфекции и пр.). Препараты назначаются также онкологическим больным в реабилитационном периоде, после курсов химиотерапии и лучевых нагрузок.

Как правило, препараты назначают длительно, в течение 1-2 месяцев. Прием адаптогенов целесообразен утром, после завтрака. Назначение этих средств во второй половине дня не показано, т. к. возможно нарушение сна в виде затруднения засыпания. У отдельных лиц возможно проявление повышенной чувствительности к определенным препаратам.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Это средства, способные влиять на психические функции человека (память, поведению, эмоции и т. д.), а поэтому их используют при нарушениях психической деятельности, при невротических и неврозоподобных расстройствах, состояниях внутреннего напряжения, страха, тревоги, беспокойства.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

- 1) Седативные.
- 2) Транквилизаторы.
- 3) Нейролептики.
- 4) Антиманиакальные.
- 5) Антидепрессанты.

Иногда некоторые авторы в качестве шестой (6) группы психотропных средств называют ноотропные препараты (ноотропы).

Разбор данной группы средств начнем с седативных средств.

Седативные средства - это средства успокаивающего действия. К седативным (успокаивающим) средствам относятся:

- 1) малые дозы барбитуратов,
- 2) соли брома и магния,
- 3) препараты растительного происхождения (валерианы, пустырника, травы пассифлоры и др.).

Все они, вызывая умеренно успокаивающее действие, оказывают избирательное, угнетающее действие на кору головного мозга. Иными словами, седативные средства усиливают тормозные процессы в нейронах коры головного мозга.

Из солей брома используют наиболее часто НАТРИЯ БРОМИД и КАЛИЯ БРОМИД. Широко используют препараты валерианы в виде настоев, настоек, экстрактов.

Седативными средствами являются также препараты травы пустырника. Используют настой и настойки пустырника. Препарат пассифлоры - новопассит. Настои хмеля обыкновенного, микстура Кватера (валериана, бромиды, ментол и др.), ионы магния (серноокислая магнезия).

Показания к применению: седативные средства применяются при неврастении, истерии, легких формах неврозов, повышенной раздражительности, бессонице, связанной с этим.

Вторая группа средств из психотропных препаратов - это группа **ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ**. Транквилизаторы - это современные успокаивающие средства с избирательным действием на эмоциональную сферу человека. Термин транквилизаторы происходит от латинского tranquillium - спокойствие, покой. Психотропное действие транквилизаторов в основном связывают с их влиянием на либическую систему мозга. В частности, транквилизаторы снижают спонтанную активность нейронов гиппокампа. Вместе с тем, они оказывают угнетающее влияние на гипоталамус и активирующую ретикулярную формацию ствола мозга. Действуя таким образом, транквилизаторы способны уменьшать состояние внутреннего напряжения, тревоги, боязни, страха.

Исходя из этого, данную группу средств еще называют АНКСИОЛИТИКАМИ. Дело в том, что латинский термин anxius- или английский "anxious" переводится как "тревожный, полный боязни, страха", а греческий lysis - растворение.

Поэтому в литературе термин анксиолитики используется как синоним понятию транквилизаторы, то есть средства, способные уменьшать состояние внутреннего напряжения.

В связи с тем, что данные средства в основном используются для лечения больных с неврозами, они имеют третье свое основное название, а именно, антиневротические средства.

Таким образом, мы имеем три равноценных термина: транквилизаторы, анксиолитики, антиневротические средства, которые можем употреблять как синонимы. Еще можно встретить в литературе синонимы: малые транквилизаторы, психоседативные средства, атарактики.

Из применяемых в медицинской практике транквилизаторов наибольшее распространение получили производные бензодиазепаина, так как они имеют широкий спектр лечебных эффектов и относительно безопасны.

СИБАЗОН (Sibazonum; в табл. по 0, 005; в амп. 0, 5% раствор по 2 мл); синонимы - диазепам, седуксен, реланиум, валиум. Препараты этой же группы : хлорзепид (элениум), феназепам, нозепам, мезапам (рудотель).

Механизм действия бензодиазепиновых транквилизаторов : в организме, на территории указанных выше зон ЦНС, бензодиазепины взаимодействуют с так называемыми бензодиазепиновыми рецепторами, которые тесно связаны с ГАМК-рецепторами (ГАМК - гамма-аминомасляная кислота - тормозной медиатор ЦНС, ингибирующий; глицин - тоже тормозной медиатор ЦНС; L-глутаминовая кислота - возбуждающий медиатор). При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается активация ГАМК-рецепторов. Поэтому взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта.

Все бензодиазепины, устраняющие чувство эмоционального напряжения, обладают сходными свойствами, но различаются по фармакокинетике. Чаще других препаратов используется диазепам или сибазон.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

(на примере сибазона)

1) Основным является их транквилизирующий или анксиолитический эффект, проявляющийся в способности уменьшать состояние внутреннего напряжения, тревоги, легкого страха. Они снижают агрессивность и вызывают состояние успокоения. При этом они устраняют как ситуационные (связанные с каким-либо событием, конкретным действием), так и неситуационные реакции. Кроме того, обладают выраженным седативным действием.

2) Следующим эффектом является их миорелаксирующее действие, хотя миорелаксирующий эффект транквилизаторов слабый. Данный эффект реализуется, в основном, за счет центрального действия, но они вызывают и угнетение спинальных полисинаптических рефлексов.

3) Увеличивая порог судорожной реакции, транквилизаторы обладают противосудорожной активностью. Считают, что противосудорожная и миорелаксирующая активность транквилизаторов связана с ГАМК-ергическим действием.

4) Все бензодиазепиновые транквилизаторы оказывают легкое снотворное действие, а бензодиазепиновый транквилизатор НИТРАЗЕПАМ обладает таким мощным снотворным эффектом, что по праву относится по этому признаку к группе снотворных средств.

5) Потенцирующий эффект (усиливают действие средств, угнетающих ЦНС и анальгетиков). Бензодиазепины снижают АД, снижают частоту дыхания, стимулируют аппетит.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) как средство для лечения больных с первичными неврозами (антиневротические средства);
- 2) при неврозах на почве соматических заболеваний (инфаркт миокарда, язвенная болезнь);
- 3) для премедикации в анестезиологии, а также в постоперационном периоде; в стоматологии;
- 4) при локальных спазмах скелетной мускулатуры ("тик");
- 5) сибазон в инъекциях (в/в, в/м); при судорогах как противосудорожное средство различного генеза и при эпилептическом статусе, гипертонусе мышц;
- 6) как легкое снотворное при некоторых формах бессоницы;
- 7) при синдроме отмены алкоголя у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1) Бензодиазепины вызывают сонливость в течение дня, вялость, адинамию, легкую заторможенность, снижение внимания, рассеянность. Поэтому их нельзя назначать водителям транспорта, операторам, летчикам, учащимся. Транквилизаторы лучше всего принимать на ночь (во всяком случае 2/3 суточной дозы на ночь, а 1/3 дозы - на день).

- 2) Транквилизаторы бензодиазепинового ряда могут вызывать мышечную слабость, атаксию.
- 3) Может развиваться толерантность и физическая зависимость.
- 4) Может развиваться синдром отмены, характеризующийся бессонницей, возбуждением, депрессией.
- 5) Препараты могут вызвать аллергию, фотосенсибилизацию, головокружение, головную боль, нарушение сексуальной функции, менструального цикла, аккомодации.
- 6) Транквилизаторы обладают кумулятивной способностью.

Привыкание и развитие зависимости является поводом к злоупотреблению транквилизаторами. Это и является самым главным их недостатком и большой бедой.

Ввиду указанных выше нежелательных эффектов, в настоящее время созданы так называемые "дневные транквилизаторы", обладающие значительно менее выраженным миорелаксирующим и общеугнетающим действием. К ним относят МЕЗАПАМ (рудотель, Германия). Они действуют слабее по своему транквилизирующему эффекту, но главное, в меньшей мере вызывают побочные эффекты. Оказывают седативное, противосудорожное, миорелаксантное действие. Используют для лечения больных с неврозами, алкоголизмом. Поэтому рассматриваются как "дневные" транквилизаторы, меньше нарушающий работоспособность в течение дня (табл. 0, 01).

Другой препарат - ФЕНАЗЕПАМ (табл. по 2, 5 мг, 0, 0005, 0, 001) - очень сильный препарат, как анксиолитик, как транквилизатор превосходит другие препараты. По продолжительности действия стоит на 1 месте среди указанных выше бензодиазепинов, по действию близок даже к нейролептикам. Для феназепама показано, что снижение его в плазме крови на 50% происходит через 24-72 часа (1-3 дня). Назначается при очень тяжелых неврозах, что приближает его к нейролептикам.

Показан при неврозоподобных, психопатических и психопатоидных состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, эмоциональной лабильностью. Показан при навязчивости, фобиях, ипохондрических синдромах. Используют для купирования алкогольной абстиненции.

Сходными с бензодиазепинами свойствами обладает производное пропандиола - МЕПРОБАМАТ или МЕПРОТАН. Уступает транквилизатору феназепаму. Оказывает седативный, миорелаксирующий и противосудорожный эффект. Усиливает угнетающий эффект средств для наркоза, снотворных, спирта этилового, наркотических анальгетиков. Хорошо всасывается из ЖКТ. Угнетает быстроволновый сон, вызывает сильное последствие, токсичен, угнетает дыхательный центр, нарушает координацию. Влияет на кровь, вызывает аллергию.

Третьей группой психотропных препаратов являются **НЕЙРОЛЕПТИКИ** или **АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА** (neuron - нерв, leptos - нежный, тонкий - греч.). Синонимы: большие транквилизаторы, нейролептики. Это средства для лечения больных с психозами.

ПСИХОЗ - состояние, характеризующееся извращением реальности (то есть бредом, галлюцинациями, агрессивностью, враждебностью, аффективными расстройствами). В целом это укладывается в понятие продуктивной симптоматики.

Психозы могут быть ОРГАНИЧЕСКИЕ или ЭНДОГЕННЫЕ (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) и РЕАКТИВНЫЕ, то есть являющиеся не самостоятельными заболеваниями, а состоянием, возникшим в ответ на потрясение. Например при землетрясении в Армении - массовые психозы. В основе психозов большое значение имеет резкое повышение симпатического тонуса в ЦНС, то есть избыток катехоламинов (норадреналина, дофамина или дофамина).

Открытие и внедрение в практику в середине века активных психотропных средств группы нейролептиков является одним из наиболее крупных достижений медицины. Это принципиально изменило стратегию и тактику лечения многих психических заболеваний. До появления этих препаратов лечение больных с психозами было очень ограничено (электрошок или инсулиновая кома). Кроме того, нейролептики в настоящее время используются не только в психиатрии, но и пограничных областях медицины - неврологии, терапии, анестезиологии, хирургии. Внедрение этих средств способствовало развитию фундаментальных исследований в области психофармакологии, физиологии, биохимии, патофизиологии с целью познания механизмов различных проявлений психических нарушений.

МЕХАНИЗМ антипсихотического действия нейролептиков выяснен недостаточно. Считают, что антипсихотический эффект нейролептиков обусловлен угнетением дофаминовых рецепторов (D-рецепторов) лимбической системы (гиппокамп, поясничная извилина, гипоталамус).

Блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы проявляется антагонизмом с дофамином и дофаминомиметиками (апоморфин, фенамин) как по поведенческим реакциям, так и на уровне отдельных нейронов.

На препаратах нейрональных мембран установлено, что нейролептики угнетают связывание дофамина его рецепторами.

Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, нейролептики снижают проницаемость пресинаптических мембран, нарушая высвобождение этих биогенных аминов и их обратный нейрональный захват (D-2-рецепторы). Для некоторых нейролептиков (производные фенотиазина) в развитии психотропных эффектов может иметь значение их блокирующее влияние на серотониновые рецепторы и M-холинорецепторы головного мозга. Таким образом, главным в механизме действия нейролептиков считается блокада D-рецепторов.

По химическому строению нейролептики относятся к следующим группам:

- 1) производные фенотиазина - аминазин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин, тиопроперазин или нажептил и др.;
- 2) производные бутирофенона - галоперидол, дроперидол;
- 3) производные дибензодиазепина - клозапин (лепонекс);
- 4) производные тioxантена - хлорпротиксен (труксал);
- 5) производные индола - карбидин;
- 6) алкалоиды раувольфии - резерпин.

Производные фенотиазина являются наиболее широко применяемыми средствами при лечении больших психозов.

Наиболее типичным представителем производных фенотиазина является АМИНАЗИН или ларгактил (международное название : хлорпромазин). Aminazinum (драже по 0, 025; 0, 05; 0, 1; амп. по 1, 2, 5 и 10 мл - 25% раствора).

Аминазин явился первым препаратом этой группы, синтезирован в 1950 году. В 1952 году был внедрен в клиническую практику (Delay и Deniker), что положило начало современной психофармакологии. Фенотиазины имеют трехкольцевую структуру, в которой 2 бензольных кольца соединены атомами серы и азота.

Так как другие нейролептики группы фенотиазина имеют отличия от аминазина только в силе действия и некоторых особенностях психотропного эффекта, аминазин следует обсудить детально.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМИНАЗИНА

1) Выраженное влияние на ЦНС. Прежде всего это нейролептический эффект, который можно охарактеризовать как глубочайший седативный эффект (суперседативный) или сверхвыраженный транквилизирующий эффект. В этой связи понятно, почему раньше эту группу средств называли "большими транквилизаторами".

У больных с большими психозами и возбуждением аминазин вызывает снижение психомоторной активности, снижение двигательного-оборонительных рефлексов, эмоциональное успокоение, снижение инициативы и возбуждения, не оказывая при этом

снотворного эффекта (нейролептический синдром). Больной сидит молча, он безразличен к окружающему и происходящим вокруг него событиям, минимально реагируя на внешние стимулы. Эмоциональная тупость. Сознание в этот период сохраняется.

Данный эффект развивается быстро, например, при парентеральном введении (в/в, в/м) через 5-10 минут и длится 6 часов. Объявляется блокадой в головном мозге адренорецепторов и дофаминовых рецепторов.

2) Антипсихотический эффект реализуется уменьшением продуктивной симптоматики и влиянием на эмоциональную сферу больного: уменьшением бреда, галлюцинаций, снижением продуктивной симптоматики. Антипсихотический эффект проявляется не сразу, а постепенно, через много дней, в основном через 1-2-3 недели после ежедневного приема. Считают, что данный эффект вызван блокадой D-2-рецепторов (дофаминовых пресинаптических).

3) Аминазин, как и все производные фенотиазина, обладает отчетливым противорвотным действием, связанное с блокированием хеморецепторов пусковой зоны (триггерной зоны), расположенной на дне IV желудочка. Но он не эффективен при рвоте, обусловленной раздражением вестибулярного аппарата или ЖКТ. Он устраняет эффект апоморфина (стимулятор дофаминовых рецепторов) на триггерную зону в продолговатом мозге.

4) Аминазин угнетает центр терморегуляции. При этом конечный эффект зависит от температуры окружающей среды. Чаще всего за счет увеличения теплоотдачи наблюдается незначительная гипотермия.

5) Типичным является для аминазина снижение двигательной активности (миорелаксирующее действие). При достаточно высоких дозах развивается состояние каталепсии, когда тело и конечности в течение длительного времени остаются в том положении, которое им придали. Такое состояние обусловлено угнетением нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации на спинальные рефлексы.

6) Одним из проявлений влияния аминазина на ЦНС является его способность потенцировать действие анальгетиков, средств для наркоза, снотворных. Этот эффект частично обусловлен и угнетением аминазином процессов биотрансформации указанных препаратов.

7) В больших дозах аминазин оказывает гипнотический эффект (легкий, поверхностный сон).

Аминазин, как и все фенотиазины, влияет и на периферическую иннервацию.

1) Прежде всего, аминазин обладает выраженными свойствами альфа-адреноблокатора, в результате чего он устраняет некоторые эффекты адреналина и норадреналина. На фоне аминазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает "извращение" эффекта адреналина и АД падает.

2) Кроме того, аминазину свойственны некоторые M-холиноблокирующие (то есть атропиноподобные) свойства. Это проявляется незначительным снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез.

Аминазин влияет не только на эфферентную, но и на афферентную иннервацию. При местном действии он обладает выраженной местноанестезирующей активностью. Кроме того, он имеет отчетливую противогистаминную активность (блокирует H-1-рецепторы гистамина), что ведет к уменьшению проницаемости сосудов, является также спазмолитиком миотропного действия.

Характерно для аминазина влияние на сердечно-сосудистую систему. Прежде всего это проявляется снижением АД (как систолического так и диастолического), главным образом, за счет альфа-адреноблокирующего действия. Отмечены кардиодепрессивные эффекты, противоаритмический эффект.

Аминазин, помимо его перечисленного выше влияния на нервную систему и исполнительные органы оказывает выраженные фармакологические эффекты на обмен веществ.

Прежде всего, влияет на эндокринную систему. У женщин вызывает аменорею и лактацию. Снижает либидо у мужчин (блокирование D-рецепторов в гипоталамусе и гипофизе). Аминазин блокирует высвобождение гормона роста.

Вводят аминазин энтерально и парентерально. При однократном введении длительность действия составляет 6 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1) Используется как средство скорой помощи при острых психозах. По этому показанию вводится парентерально. Аминазин и его аналоги наиболее эффективны при возбуждении больного, волнении, напряжении и другой продуктивной психотической симптоматикой (галлюцинации, агрессия, бред).

2) Раньше использовали при лечении больных с хроническими психозами. В настоящее время есть более современные средства, при отсутствии которых может быть использован.

3) Как противорвотное средство при рвоте центрального генеза (при облучении, например, при рвоте беременных). Также при стойкой икоте, при лечении противоопухолевыми препаратами.

4) В связи с альфа-адреноблокирующим эффектом используют при купировании гипертонического криза. В неврологии: при состояниях с повышением мышечного тонуса (после мозгового инсульта), иногда при эпилептическом статусе.

5) При лечении лекарственной зависимости по отношению к наркотическим анальгетикам и спирту этиловому.

6) При лечении больных с маниакальными состояниями.

7) При операциях на сердце и мозге (гипотермический эффект), при премедикации этот же эффект используется для ликвидации гипертермии у детей.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1) Прежде всего следует отметить, что при длительном приеме аминазина у больных развивается глубокая заторможенность. Этот эффект бывает настолько сверхсильно выражен, что по мере его нарастания больной в конце концов превращается в эмоционально "тулого" человека. Аминазин может изменять поведенческие реакции, сопровождающиеся сонливостью, нарушением психомоторных функций. Развивается вялость, апатия.

2) Почти у 10-14% больных, получающих аминазин, развиваются экстрапирамидные расстройства, экстрапирамидные симптомы паркинсонизма: тремор (дрожательный паралич), мышечная ригидность. Развитие этих симптомов обусловлено дефицитом дофамина в черных ядрах головного мозга, возникающего под влиянием нейролептика.

3) Частыми побочными реакциями на аминазин являются заложенность в носу, сухость во рту, сердцебиения. Благодаря холинолитическому действию фенотиазины (аминазин и др.) вызывают расплывчатость зрительных восприятий, тахикардию, запоры, подавление эякуляции.

4) Могут развиваться гипотонические кризы, особенно у лиц пожилого возраста. При внутривенном введении может наступить даже летальный исход.

5) У 0, 5% больных развиваются нарушения со стороны крови: агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия. У ряда больных (до 2%) холестатическая желтуха, различные гормональные нарушения (гинекомастия, лактация, нарушение менструального цикла), усугубление диабета, импотенция.

6) Фенотиазины могут вызывать или повышение, или понижение температуры тела.

7) В психиатрической практике можно встретить развитие толерантности, особенно к седативному и антигипертензивному действию. Антипсихотический эффект сохраняется.

Как уже говорилось, аминазин относится к фенотиозиновым производным. Он был первым препаратом этого ряда. В дальнейшем был синтезирован целый ряд соединений этого класса и ряда (метеразин, этаперазин, трифтазил, тиопроперазин или мажептил, фторфеназин и др.). В целом они аналогичны аминазину и отличаются от него лишь выраженностью отдельных свойств, меньшей токсичностью и меньшим числом побочных эффектов. Поэтому аминазин постепенно вытесняется из клинической практики выше названными препаратами.

В последние 10 лет широко используется препарат ТИОРИДАЗИН (сонапакс). По антипсихотической активности уступает аминазину. У препарата антипсихотическое действие сочетается с успокаивающим эффектом без выраженной заторможенности, вялости, эмоциональной индифферентности. Очень редко вызывает экстрапирамидные расстройства. Показан: при психических и эмоциональных расстройствах, чувстве страха, напряжении, возбуждениях.

Большой интерес в качестве антипсихотических средств представляют производные бутирофенона. Из этого ряда соединений для лечения больных с психическими болезнями в основном применяют ГАЛОПЕРИДОЛ (галофен).

Haloperidolum (табл. по 0, 0015, 0, 005; флаконы по 10 мл 0, 2% - внутр.; амп. - 1 мл - 0, 5% раствора). Действие его наступает относительно быстро. При введении препарата внутрь максимальная концентрация в крови бывает уже через 2-6 часов и сохраняется на высоком уровне 3 суток.

Он оказывает менее выраженный седативный эффект и действие на вегетативную нервную систему (альфа-адреноблокирующее, атропиноподобное и ганглиоблокирующее действие меньше). В месте с тем, по антипсихотической активности сильнее, чем аминазин, поэтому представляет интерес у больных с очень сильным возбуждением и манией.

Частота экстрапирамидных реакций при лечении этим препаратом очень высокая, поэтому он не имеет существенных преимуществ перед фенотиазинами при лечении шизофрении. Используют при лечении больных с острыми психическими заболеваниями с явлениями галлюцинаций, бреда, агрессии; при неукратимой рвоте любого генеза или при резистентности к другим нейролептикам, а также со снотворными, анальгетиками в качестве премедицирующего средства.

К этой же группе препаратов относится и ДРОПЕРИДОЛ.

Droperidolum (амп. по 5 и 10 мл 0, 25% р-ра, Венгрия). Он отличается от галоперидола кратковременным (10-20 минут) сильным действием. Обладает противошоковым и противорвотным действием. Снижает АД, оказывает антиаритмический эффект. Используют дроперидол главным образом в анестезиологии для проведения нейролептанальгезии. В сочетании с синтетическим

обезболивающим средством фентанилом входит в состав препарата таламонала, который проявляет быстрый нейролептический и анальгезирующий эффект, приводит к мышечной релаксации, сонливости. Применяют в психиатрии для купирования реактивных состояний. В анестезиологии: премедикация в ходе операции и после нее. При эндотрахеальном наркозе. Противопоказания: паркинсонизм, гипотония, при назначении гипотензивных средств.

В настоящее время созданы новые нейролептики, практически не вызывающие экстрапирамидных расстройств. В этом плане интерес представляет один из самых последних препаратов КЛОЗАПИН (или лепонекс). Ему присущ сильный антипсихотический эффект с седативным компонентом при отсутствии симптомов паркинсонизма. При использовании препарата нет столь резкого общего угнетения, как у аминазина. Седативный эффект, развивающийся вначале лечения, который затем проходит. Клозапин относится к производным дибензодиазепина. Обладает высокой антипсихотической активностью. Используют в психиатрии для лечения больных маниакально-депрессивным психозом и шизофренией, при психопатиях.

Считают, что клозапин и классические нейролептики (фенотиазины и бутирофеноны) взаимодействуют с разными типами D-рецепторов. Кроме того, клозапин оказывает выраженную блокирующую активность в отношении M-холинорецепторов головного мозга.

Клозапин переносится хорошо, однако необходимо следить за кровью т. к. существует опасность развития агранулоцитоза, возможно развитие тахикардии, коллапса. Следует с осторожностью назначать шоферам, летчикам и другим категориям лиц.

СУЛЬПИРИД (эглонил) - умеренный нейролептик. Оказывает противорвотное, умеренное антисеротониновое действие, нет седативного эффекта, нет противосудорожной активности, обладает антидепрессивным действием, некоторое стимулирующее действие. Используется в психиатрии (вялость, заторможенность, анергия), в терапии при лечении с язвенной болезнью, мигренью, головокружением.

Четвертой группой психотропных средств, которую мы разберем очень кратко, являются **АНТИМАНИАКАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**.

МАНИЯ - болезненно повышенное возбужденное состояние, сопровождающееся обычно повышением настроения, желанием говорить речи и т. п.

От греческого - mania - безумие.

Мания обычно наблюдается как одна из фаз маниакально-депрессивного синдрома (МДС).

При лечении больных манией используют:

- 1) нейролептики;
- 2) соли лития.

Нейролептики эффективны не только при маниах, но и вообще при ажитированных (сильное волнение, возбуждение) состояниях различного генеза. Их действие проявляется в общем угнетении, развитии апатичности и сонливости.

Соли лития действуют более специфично. Они оказывают фармакотерапевтический эффект только при маниах, не вызывая общей заторможенности.

Соли лития используют для лечения и профилактики маний.

Механизм действия солей лития изучен недостаточно. Полагают, что они уменьшают освобождение норадреналина из нервных окончаний за счет повышения внутриклеточного окислительного дезаминирования и более активного обратного нейронального захвата медиатора. Кроме того, полагают, что литий как бы вытесняет натрий из клеток, а как известно, натрий обеспечивает деполяризацию, то есть возбуждение клеток (нейронов).

При энтеральном введении солей лития они хорошо всасываются из тонкого кишечника. Выделяется литий почками путем фильтрации. Скорость элиминации лития можно незначительно увеличить повышением в диете содержания натрия хлорида. При снижении введения поваренной соли или избыточном ее выведении литий задерживается в организме и это приводит к интоксикации (бессолевая диета, использование диуретиков).

Используют различные соли лития: карбонат, хлорид, йодид, ацетат, нитрат. Наиболее часто используют карбонат лития.

Lithii carbonatus (табл. в оболочке по 0, 3). Используют карбонат лития в лечение психических болезней с 1949 года (Cade). Вводят карбонат лития только энтерально.

Как отмечалось уже выше, одно из важнейших показаний к применению солей лития - лечение больных манией. От нейролептиков соли лития отличаются:

- 1) более медленным развитием эффекта (через 2-3 недели), что диктует при тяжелых маниакальных состояниях вначале лечения использовать нейролептики;

2) отличие действия солей лития от нейролептиков состоит и в том, что они обладают более избирательным действием в отношении маний, отсутствием седативного эффекта (не вызывает у больных вялости, апатичности).

Большое значение имеет эффективность солей лития для профилактики маний, а также депрессий при МДП.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Необходимо учитывать малую терапевтическую широту солей лития. Это ведет к тому, что токсичность этих препаратов пропорциональна их содержанию в сыворотке. В этой связи при их применении необходим регулярный контроль содержания их в крови (не более 1, 6-2 мэкв/л).

Умеренная токсичность проявляется диареей, диспепсическими расстройствами, сонливостью, мышечной слабостью, тремором, атаксией, полиурией, жаждой. Лития карбонат может вызывать аллергические реакции, расплывчатость зрительных восприятий. Могут развиваться нетоксический зуб, гипотиреозидизм, изменения на ЭКГ.

Соли лития противопоказаны при нарушении выделительной функции почек, при заболеваниях щитовидной железы, с осторожностью надо использовать препарат при язвенной болезни, холецистите.

Пятая группа психотропных средств - **АНТИДЕПРЕССАНТЫ**. Их много. Используют при патологически сниженном настроении. Антидепрессанты с седативным действием называют еще и **ТИМОЛЕПТИКАМИ** (от греческого - thymos - душа, дух; leptos - нежный, тонкий), а со стимулирующим - **ТИМОРЕТИКАМИ** (греч. - ereto - раздражать).

Успешная коррекция депрессий с помощью медикаментозных средств является одним из важнейших достижений психофармакологии последних лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Кратко ее можно представить двумя основными группами средств, наиболее часто используемыми в клинике.

1) Средства, потенцирующие действие моноаминов (моноамины - тиразин, серотонин). В этой группе разберем два препарата : имизин, амитриптилин.

2) Ингибиторы моноаминоксидазы - ниламид (нуредаль). Наи

большее распространение получили лекарственные средства первой группы, которые обычно из-за своей структуры обозначаются как **ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ**.

ИМИЗИН (Imizinum; в табл. по 0, 025; в амп. 1, 25% раствора по 2 мл) является типичным представителем препаратов данной группы и используется очень часто.

Другие препараты: десипрамин (норпрамин), тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин (сенсиван), протриптилин (вивактил), нитроксазепин и др.

Имизин обладает выраженными антидепрессивными свойствами, сочетающимися со слабым седативным эффектом. Иногда, правда, может выявляться у имизина и психостимулирующий эффект (эйфория, возбуждение, бессонница).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, по которому трициклические антидепрессанты действуют у человека, неизвестен. Имеются только гипотезы. Одна из них связывает антидепрессивный эффект имизина со способностью его угнетать обратный нейрональный захват норадреналина. Это ведет к большому накоплению у рецепторов указанного медиатора, что и усиливает адренергические влияния. На активность моноаминоксидазы (МАО) имизин не действует. Кроме того, имизин, возможно, активирует серотонинергические рецепторы, что обусловлено нарушением его нейронального и экстранейронального захвата. Усиление тормозящего влияния серотонина на лимбическую систему (миндалевидный комплекс) может быть одним из важных механизмов антидепрессивного действия имизина.

Помимо этого, важную роль играет и центральное М-холиноблокирующее действие трициклических антидепрессантов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

1) Трициклические антидепрессанты оказывают выраженное влияние на поведение. Имизин обладает антидепрессивным эффектом. Улучшает настроение, устраняет тоску, немотивированную тревогу, суицидальные мысли, повышается активность, стремление к деятельности. Кроме того, оказывает некоторый седативный эффект.

2) Наряду с центральными эффектами имизин обладает некоторым периферическим М-холиноблокирующим (атропиноподобным), папавериноподобным (спазмолитическим миотропным) и отчетливым противогистаминным действием.

При использовании имизина при депрессиях лечебный эффект наступает через 2-3 недели, а при использовании амитриптилина несколько быстрее. Выводится почками, связан на 90% с белками плазмы.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Чаще всего побочные эффекты связаны: 1) с атропиноподобными свойствами (сухость во рту, нарушение аккомодации, тахикардия, запоры, задержка диуреза). Могут быть явления: 2) ортостатической гипотензии, коллапс. При передозировке - тахикардия, аритмии. Со стороны психики также могут быть нежелательные эффекты: либо чрезмерный седативный эффект, либо возбуждение, галлюцинации, бессонница.

Могут быть головная боль, аллергические реакции, тремор, желтуха, лейкопения.

ПРЕПАРАТ ПРОТИВОПОКАЗАН при глаукоме, при аденоме простаты. Нельзя применять вместе с ингибиторами MAO.

АМИТРИПТИЛИН (Amitriptylinum; в табл. по 0, 025; в амп. 1% раствора по 2 мл) - по фармакодинамике и фармакокинетики аналогичен имизину.

Наряду с высокой антидепрессивной активностью у amitriptylina выражены психоседативные свойства. Стимулирующее действие у него отсутствует. Превосходит имизин по M-холиноблокирующему и проотивогистаминному действию.

Амитриптилин - наиболее активное антидепрессивное средство. Лечебный эффект его выявляется через 10-14 дней.

Побочные эффекты: запоры, тремор, мышечная ригидность, сухость во рту.

Вторая группа препаратов ИНГИБИТОРЫ - MAO (ИМАО - ниаламид). В настоящее время их применяют довольно редко из-за высокой гепатотоксичности. Поэтому при выборе предпочтение отдается антидепрессантам трициклического ряда. Но иногда бывают полезны и ИМАО.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИМАО обусловлен тем, что эти средства угнетают процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к накоплению последних в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство препаратов данной группы блокирует MAO необратимо. Поэтому для восстановления MAO она должна быть синтезирована заново, что требует определенного времени (до 2-х недель).

Хотя максимальный эффект угнетения MAO происходит через несколько часов после всасывания ингибиторов MAO, антидепрессивное влияние развивается лишь через 7-14 дней. Не исключено, что определенную роль может играть влияние ингибиторов MAO на обмен - аминокислотной кислоты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Наряду с антидепрессивной активностью ингибиторы MAO характеризуются выраженными психостимулирующими свойствами (эйфория, возбуждение, бессонница).

Ингибиторы MAO обладают гипотензивной активностью, что связано с угнетением освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний адренергических волокон. Уменьшают болевые ощущения при стенокардии (блок центральных звеньев рефлекторных путей с сердца).

Всасываются из ЖКТ хорошо, элиминируются почками.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Препараты относительно токсичны. Это проявляется, главным образом, гепатотоксическим эффектом (тяжелые гепатиты). Кроме того, возбуждают ЦНС (бессонница, эйфория, судороги).

Антидепрессанты нашли широкое применение при лечении больных с депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза, а также с невротическими и реактивными депрессиями. Используют в детской психиатрии для коррекции поведения детей в случае их психического недоразвития, а также для лечения энуреза.

Имеется возможность развития ортостатического коллапса. Надо осторожно их применять вместе с другими нейротропными средствами (наркотическими анальгетиками, адреномиметиками непрямого действия, антидепрессантами трициклического ряда).

Необходимо из диеты больного исключить пищевые продукты, содержащие тиразин (сыр).

В качестве ингибиторов MAO синтезировано большое количество производных гидразина. Но в настоящее время находят применение немногие, в частности - НИАЛАМИД. Это один из наименее эффективных антидепрессантов (эффект через 12-14 дней). Но малотоксичен, что является его достоинством. Из негидразиновых ИМАО - ТРАНСАМИН (сильный ингибитор MAO - эффект через 7-9 дней). Эти средства противопоказаны при заболеваниях печени, почек, нарушении мозгового кровообращения, при психическом возбуждении.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

"Эпилепсия" - термин собирательный, применяемый для обозначения группы хронической судорожной патологии, общим для которой являются внезапные приступы (припадки) с потерей или расстройством сознания, обычно, но не всегда, сопровождающейся характерными движениями (судороги) и иногда спонтанной гиперреактивностью. Припадки почти всегда коррелируют с изменениями на ЭЭГ.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм приступов эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной и определенными изменениями ЭЭГ (последнее имеет большое диагностическое значение).

Выделяют:

- 1) большие судорожные припадки (большая эпилепсия, grand mal, приступ длится 10-15 минут);
- 2) психомоторные припадки;
- 3) малые приступы эпилепсии (petit mal);
- 4) миоклонус-эпилепсию.

От французского - grand - большой, mal - болезнь - генерализованные тоникоклонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами, обозначают термином "эпилептический статус".

Психомоторные припадки (или эквиваленты) проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными и немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судорог нет.

Petit - от французского - малый, небольшой. Характеризуется очень кратковременной утратой сознания. Могут быть подергивания мышц лица и других групп мышц.

Миоклонус-эпилепсия проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания.

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения или уменьшения по интенсивности и частоте судорог или их эквивалентов, наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ препаратов не совсем ясен, так как не известна этиология эпилепсии. Эти средства снижают возбудимость нейронов эпилептогенного очага. Первичные реакции противоэпилептических средств возникают на уровне нейрональных мембран. Под их влиянием происходит стабилизация мембран нейронов, что ведет к увеличению рефракторного периода, снижению лабильности, угнетению межнейрональной передачи возбуждения.

Не исключено, что действия ряда противоэпилептических средств связано с повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Лечение больных с каждой из указанных форм эпилепсии проводят определенными противоэпилептическими средствами, длительно, обычно годами. Отмену препаратов проводят постепенно, осторожно.

Основными средствами, лекарственными препаратами выбора для предупреждения больших судорожных припадков эпилепсии являются: ФЕНОБАРБИТАЛ И ДИФЕНИН.

Эти средства применяют для хронического лечения, не для купирования припадка. Эти 2 средства являются основными препаратами при больших судорожных припадках. Кроме них могут быть использованы:

- а) гексамидин;
- б) хлоракон;
- в) натрия вальпроат;
- г) клоназепам;
- д) карбамазепин.

Фенобарбитал для лечения эпилепсии используют в сублингвальной дозе (от 60 до 180 мг). Он является лучшим средством для начала лечения любой формы эпилепсии, за исключением Petit mal. В его терапевтическом эффекте существенную роль играют повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к медиатору, а также угнетение ЦНС, типичное для всей группы барбитуратов.

Назначение фенобарбитала сопровождается возникновением нежелательных эффектов. В первые дни терапии отмечают сонливость, вялость, нередко возникает раздражительность и гиперактивность.

В результате индукции активности обезвреживающих ферментов печени (цитохрома Р-450, глюкуронидазной системы) ускоряется образование неактивных метаболитов ряда эндогенных веществ, прежде всего, витаминов Д, К, В_с. Последнее приводит к возникновению остеопатии, мегалобластической анемии, гипопротейнемии, геморрагий. Для профилактики этих осложнений больные, длительно получающие фенобарбитал, должны дополнительно принимать препараты витаминов Д, К, В_с, а также соли кальция.

Более избирательным и наиболее эффективным при больших судорожных припадках обладает производное гидантоина ДИФЕНИН.

Dipheninum - можно выписывать как официальный препарат в таблетках по 0, 117. Дифенин также эффективен при психомоторных эквивалентах. Активность дифенина примерно одинакова с фенобарбиталом.

Дифенин устраняет повышенную проницаемость ионов натрия (Na) через клеточную мембрану нейронов эпилептогенного очага. Этим дифенин препятствует возникновению в них патологических разрядов, инициирующих припадков.

Дифенин хорошо всасывается из ЖКТ, но максимальная его концентрация достигается в плазме крови медленно - от 4-6 до 24 часов после приема. Связан в крови с альбуминами на 90%. В печени биотрансформируется, выводится почками. Является индуктором микросомальных ферментов печени. Ускоряет образование неактивных метаболитов Д, К, В_с. В этой связи также назначают больному витамины. Дифенин может кумулировать, но в меньшей степени, чем фенобарбитал.

Дифенин не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС, не вызывает сонливости, отсутствует практически седативный эффект.

Помимо противосудорожного действия, дифенин вызывает четкий антиаритмический и анальгетический (при невралгии тройничного нерва).

Нежелательные эффекты: нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота), исчезающие через 2 недели; головокружения, возбуждение, повышение температуры тела.

Гиперплазия десен - результат местного действия препарата на митотическую активность слизистой оболочки. Это осложнение требует постоянной санации полости рта.

Вспомогательные средства при лечении больших припадков - гексамидин, хлоракон, карбамазепин.

Гексамидин менее активен, но и менее токсичен, чем фенобарбитал. Вызывает сонливость, головокружение, может головную боль, тошноту, рвоту, атаксию.

ХЛОРАКОН (бекламид) обладает выраженной противосудорожной активностью. Переносится больными хорошо, иногда вызывает диспепсические расстройства. Отрицательно может влиять на печень, костный мозг, почки.

При эпилептическом статусе, то есть длительно не прекращающихся больших судорожных припадках, наилучший результат дает внутривенное введение сибазона (диазепама) как средства скорой помощи, а также клоназепама. Можно дать общий анестетик.

В последние годы при психомоторных припадках (эквивалентах) получил распространение КАРБАМАЗЕПИН (финлепсин). По структуре близок к трициклическому антидепрессанту имизину. Противосудорожный эффект у данного препарата сочетается с благоприятным психотропным эффектом (улучшается настроение, повышается общительность, больные становятся деятельными, облегчается социальная и профессиональная реабилитация таких больных).

Используют: при больших судорожных припадках; при смешанных формах эпилепсии; иногда при малых приступах эпилепсии. Кроме того, применяют как эффективное средство лечения невралгии тройничного нерва (снимает боли).

Индуктор ферментов печени, ускоряет как свою биотрансформацию, так и других ксенобиотиков.

Побочные эффекты: психические нарушения, бессонница, сонливость, атаксия, потеря аппетита, угнетение гемопоза.

Для предупреждения малых приступов (Petit mal), абсансов эпилепсии используют главным образом ТРИМЕТИН и ЭТОСУКСИМИД.

Trimethinum (порошок в терапевтической дозе по 0, 2-0, 3). Триметин является производным оксазолидина. Механизм действия иной, чем у фенобарбитала (угнетение полисинаптических рефлексов спинного мозга, снижение лабильности нейронов). Из ЖКТ всасывается хорошо. Подвергается биотрансформации в печени, метаболиты выделяются почками.

Побочные эффекты: седативное действие, гемеролопия, аллергия.

Ethosuximidum (капс. по 0, 25; флаконы по 50 ml; назначают 4-6 раз в день) производное группы сукцинилидов (то есть производное имида янтарной кислоты). Наиболее активен при малых припадках. Он менее токсичен, чем применявшийся ранее при этой форме эпилепсии (а нередко и теперь еще) триметин.

Препарат весьма активен при невралгии тройничного нерва, но в этом плане менее эффективен, чем карбамазепин. Этосуксемид хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови наблюдается через 4 часа. С белками не связывается, подвергается биотрансформации, превращаясь в глюкурониды, однако 10-20% выделяются с мочой в неизменном виде.

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота), иногда сонливость, головная боль, эйфория. При этом перечисленные симптомы при продолжении приема препарата самостоятельно исчезают.

В данном аспекте (побочные эффекты) наиболее опасны изменения крови: лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия. Поэтому у больных необходимо проводить постоянный мониторинг состояния системы крови (анализ крови) и мочи (возможно появление альбуминурии).

КЛОНАЗЕПАМ (Clonazepam в табл. по 0, 001)-производное бензодиазепина. Как и другие препараты этой группы (сибазон, нитразепам), повышает активность ГАМК (тормозной медиатор ЦНС), что сопровождается снижением возбудимости ЦНС и генерализации процесса.

Обладает широким спектром противосудорожного действия, его наиболее часто используют при довольно устойчивой к медикаментозному лечению миоклонус-эпилепсии (то есть при миоклонических судорогах) и инфальтильных спазмах. В педиатрии применяют наиболее часто при малых припадках типа абсанса.

Вызывает минимальные побочные эффекты: сонливость, редко атаксии, нарушения аппетита.

Один из последних препаратов - это ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА или НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТ (Natrium valproicum в таблетках и капсулах по 0, 15 и 0, 3) - производное пропиловалериановой кислоты. Препарат эффективен при всех формах эпилепсии, однако только при малых припадках типа абсансов, а также инфальтильных спазмах может применяться самостоятельно. Его противосудорожный эффект связан с накоплением в мозге ГАМК. В этой связи натрия вальпроат не только предупреждает эпилептические припадки, но и улучшает психический статус больного, его настроение.

Препарат часто входит в состав комбинированной терапии, а потому может усиливать побочные эффекты других противосудорожных средств. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация его в крови создается через 2 часа. При приеме внутрь возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, тяжесть в животе, угнетение, чувство усталости, снижение свертываемости крови.

Препарат противопоказан при нарушениях функции печени, так как есть опасность кумуляции, интоксикации с летальным исходом, почек, геморрагическом диатезе.

"); // -->

"); // -->

"); // -->

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эти средства используются при лечении больных с идиопатической болезнью Паркинсона (дрожательный паралич), а также у больных с синдромом паркинсонизма различного происхождения. Данный синдром может возникнуть при самых разнообразных поражениях нервной системы: инфекционных, сосудистых, токсических, травматических, а также онкологических и дегенеративных. Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Обнаружено, что при этом заболевании в базальных ядрах (полосатое тело, состоящее из хвостатого ядра и скорлупы), а также в бледном шаре и, в так называемой, черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает на структуру, включающую в себя хвостатое ядро и скорлупу преимущественно тормозящее влияние. Данное структурное образование участвует в регуляции функции спинного мозга. Дефицит дофамина в оральных отделах головного мозга как раз и является первичным биохимическим дефектом при паркинсонизме.

Черная субстанция при паркинсонизме постепенно обесцвечивается, так как в ней гибнут нейроны, содержащие пигмент нейромеланин. Данный пигмент образуется из катехоламинов ДОФА и дофамина. Кроме того, в патогенезе отдельных проявлений паркинсонизма могут участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМКергические и пептидергические системы.

Дофамин, как и другие катехоламины, образуется в организме из аминокислоты фенилаланина: фенилаланин переходит в тирозин, тот в ДОФА, который, в свою очередь, превращается в дофамин, из которого образуется норадреналин и, затем, адреналин. Каждый из этапов превращения требует наличие специфического фермента. Например, ДОФА превращается в дофамин благодаря ДОФА-декарбоксилазе.

Важным фактом является то, что дофаминергические нейроны локализируются не только в черной субстанции, но и в других структурах лимбико-ретикулярного комплекса:

- в лимбической и префронтальной коре;

- в ядрах миндалевидного комплекса;

- в системах, связывающих гипоталамус с гипофизом. Отсюда понятна огромная роль дофамина, принимающего участие в контроле психических, двигательных и эндокринных функций организма.

Высвобождение дофамина происходит под влиянием нервного импульса, который вызывает выброс квантов медиатора из пресинаптического пространства в синаптическую щель. Медиатор взаимодействует с дофаминергическим рецептором постсинаптической мембраны и вызывает ее деполяризацию. Выполнив эту задачу медиатор удаляется из синаптической щели. Его удаление осуществляется двумя способами:

1) около 80% выделившегося медиатора может быть возвращено в пресинаптическое пространство;

2) оставшаяся часть дофамина инактивируется в основном с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО).

Значение этих деталей неоспоримо, поскольку сейчас известны средства, позволяющие избирательно воздействовать (стимулировать или оказывать тормозящее влияние) на основные звенья медиаторной системы, перечисленные выше. Согласно этому можно выделить несколько принципиальных возможностей повышения эффективности фармакологической коррекции в виде заместительной терапии при паркинсонизме:

1) повышение синтеза дофамина в головном мозге;

2) прямая стимуляция рецепторов, чувствительных к дофамину;

3) стимуляция процесса высвобождения дофамина из пресинаптического пространства;

4) торможение процесса обратного поглощения дофамина из синаптической щели пресинаптическими структурами;

5) торможение процесса метаболизма (распада) дофамина. Все эти различные способы воздействия на синапс способствуют оптимальному достижению одной цели - повышению его функциональной активности.

Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни Паркинсона являются скованность движений (акинезия - а - отрицание, kinesis - движение), ригидность мышц (резко повышенный тонус мышц), а также тремор (постоянное непроизвольное мелкое дрожание).

В регуляции функции ядер экстрапирамидной системы принимают участие также холинергические нейроны. При недостатке дофамина преобладают также холинергические структуры, причем происходит увеличение их активности, преимущественно в nigro-стриарном комплексе. Однако современные данные свидетельствуют о том, что в некоторых зонах (лобной коре, гиппокампе) наблюдается гибель холинергических рецепторов.

Возникающий дисбаланс между дофамин- и холинергическими нейромедиаторными системами регулируют с помощью лекарственных средств. Помимо дофаминергических препаратов используют также так называемые центральные холиноблокаторы.

Таким образом, все имеющиеся и используемые при паркинсонизме средства можно разделить на две основные группы:

I. Холинергические средства:

- циклодол;

- тремблекс (центральный холинолитик пролонгированного действия).

II. Дофаминергические средства:

1) средства, стимулирующие освобождение дофамина из везикул;

- мидантан;

2) средства, тормозящие, снижающие обратный захват дофамина:

- аминотриптилин (трициклический антидепрессант седативного действия);

- мелипрамин (антидепрессант активирующего плана).

3) Ингибиторы МАО:

- депренил (юмекс);

- нуредаль.

4) Средства, возбуждающие дофаминовые рецепторы

- бромкриптин (парлодел);

- лизурид (допергин);

- перголит;

- пиребедил;

- апоморфин и др.

5) Средства, стимулирующие синтез дофамина (дофаминсодержащие препараты пролонгированного действия):

- L-дофа (леводопа);

- наком (синимет CR);

- мадопар (мадопар HBS; HBS-гидродинамически сбалансированная система).

Наиболее эффективным средством при лечении больных паркинсонизмом является ЛЕВОДОПА (Levodopa; L-ДОФА, леводопа; в табл. по 0, 25; 0, 5). Леводопа представляет собой левовращающий изомер диоксифенилаланина, являющегося предшественником дофамина. Сам дофамин использоваться не может, так как не проникает через ГЭБ. Леводопа быстро всасывается из ЖКТ. В организме препарат превращается в дофамин. Накапливается в базальных ганглиях, дофамин устраняет проявления паркинсонизма. Особенно выражен эффект L-дофа в отношении акинезии. Действие препарата начинается через неделю и достигает максимума через месяц. Дозу постепенно увеличивают. Назначают после еды. Лечение длительное имеет характер заместительной терапии.

Побочные эффекты связаны с тем, что L-дофа проникает не только в головной мозг, но и в другие паренхиматозные органы. Нежелательные эффекты нивелируются снижением дозы. Однако лучше побочные эффекты устраняются комбинацией леводопы с ингибиторами периферической дофа-декарбоксилазы, не проникающими через ГЭБ. Здесь следует сказать о следующих двух комбинированных препаратах:

- наком или синимет (леводопа плюс карбидопа);

- мадопар (леводопа плюс бенсеразид).

При использовании данных препаратов резко увеличивается количество L-дофы в ЦНС. Данные ингибиторы (карбидопа и бенсеразид) дофа-декарбоксилазы тормозят образование дофамина лишь на периферии.

В качестве стимулятора рецепторов к дофамину используется бромкриптин (парлодол). Стимуляция освобождение дофамина из пресинаптического пространства достигается введением мидантана - противовирусного средства против гриппа А-2. Используют в случае непереносимости большими L-дофы, или когда L-дофа не показана (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, патологии почек, печени, психозы).

Мидантан снижает проявления акинезии, ригидность, но не влияет на тремор.

Улучшение наступает через 1-2 дня, а максимальный эффект развивается через неделю.

Побочные эффекты: бессоница, галлюцинации, ортостатическая гипотензия, диспепсии.

Антидепрессанты (мелипрамин, амитриптилин) используют при врожденных акинетикоригидных формах. Кроме того, амитриптилин оказывает и выраженный М-холиноблокирующий эффект (равный таковому циклодола).

Торможение катаболизма дофамина достигается с помощью ингибиторов MAO.

Ниаламид (нуредаль) ведет к накоплению в головном мозге дофамина и норадреналина.

Другой ингибитор MAO - депренил (юмекс) обладает более специфическим действием, он ингибирует только ту MAO, которая расщепляет дофамин (но не норадреналин). Поэтому использование депренила усиливает только дофаминергические влияния. При приеме этого препарата побочные эффекты, свойственные нуредаль, практически отсутствуют, но вместе с тем депренил менее эффективен по тем же показаниям.

Вторая группа противопаркинсонических средств - М-холиноблокаторы. Основным препаратом данной группы является Циклодол.

Циклодол (Cyclodolum; в табл. по 0, 002) - оказывает как центральный, так и периферический М-холиноблокирующие эффекты. Центральное действие реализуется снижением или устранением двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы.

Циклодол наиболее эффективен для снижения ригидности и, в меньшей степени, способствует снижению акинезии, на треморные расстройства циклодол не влияет.

При назначении больным циклодола следует помнить о том, что к данному препарату развивается толерантность.

Побочные эффекты: сухость слизистых, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса кишечной мускулатуры.

К этой же группе средств относят препараты норакин, тропацин, дидепил и др.

АНАЛЬГЕТИКИ

(ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА) (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Эти средства избирательно снижают, подавляют болевую чувствительность, не влияя существенно на другие виды чувствительности и не нарушая сознания (анальгезия - утрата болевой чувствительности; an - отрицание, algos - боль). Издавна врачи старались избавить больного от боли. Гиппократ 400 лет до н. э. писал: "... удаление боли есть труд божественный". Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

I-я - наркотические анальгетики или группа морфина. Данная группа средств характеризуется следующими моментами (условиями):

1) обладают сильной анальгезирующей активностью, позволяющей использовать их как высокоэффективные болеутоляющие средства;

2) эти средства могут вызвать наркоманию, то есть пристрастие, лекарственную зависимость связанную с особым их влиянием на ЦНС, а также развитие болезненного состояния (абстиненции) у лиц с развившейся зависимостью;

3) при передозировке у больного развивается глубокий сон, переходящий последовательно в наркоз, кому и, наконец, заканчивающийся остановкой деятельности дыхательного центра. Поэтому они и получили свое название - наркотические анальгетики.

II-я группа средств - это ненаркотические анальгетики, классическими представителями которых являются: аспирин или ацетилсалициловая кислота. Препаратов здесь много, но все они не вызывают привыкания, т. к. обладают иными механизмами действия.

Разберем I-ю группу средств, а именно препараты группы морфина или наркотические анальгетики.

Наркотические анальгетики оказывают выраженное угнетающее влияние на центральную нервную систему. В отличие от средств, угнетающих ЦНС неизбирательно, оно проявляется анальгетическим, умеренно снотворным, противокашлевым действием, угнетающим центры дыхания. Кроме того, большинство наркотических анальгетиков вызывает лекарственную (психическую и физическую) зависимость.

Наиболее ярким представителем данной группы средств, из-за которого эта группа и получила свое название, является **МОРФИН**.

Morphini hydrochloridum (табл. по 0, 01; амп. 1% - 1 мл). Алкалоид морфин выделяют из опия (греч. - opos - сок), который является застывшим, высохшим соком недозревших коробочек снотворного мака (*Papaver somniferum*). Родина мака - Малая Азия, Китай, Индия, Египет. Морфин свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.

Морфина в опии содержится 10-11%, что составляет почти половину доли всех имеющихся в нем алкалоидов (20 алкалоидов). Применяются в медицине давно (5000 лет назад как: обезболивающее, противопроносное средство). Несмотря на осуществленный в 1952 году химиками синтез морфина, его до сих пор получают из опия, что дешевле и легче.

По химической структуре все фармакологически активные алкалоиды опия относятся либо к производным **ФЕНАНТРЕНА**, либо к производным **ИЗОХИНОЛИНА**. К алкалоидам фенантренового ряда относят: морфин, кодеин, тебаин и др. Именно алкалоиды фенантрена характеризуются выраженным угнетающим действием на ЦНС (анальгетическое, противокашлевое, снотворное и др.).

Для производных изохинолина свойственно прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы. Типичным изохинолиновым производным является папаверин, который никаким действием на ЦНС не обладает, но влияет на гладкую мускулатуру, особенно в состоянии ее спазма. Папаверин выступает в данном случае как спазмолитик.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОРФИНА

1. Действие морфина на ЦНС

1) Морфин прежде всего оказывает анальгетическое действие или обезболивающее, при этом анальгезирующее действие оказывают дозы, существенно не изменяющие функции ЦНС.

Анальгезия, вызываемая морфином, не сопровождается смазанностью речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, вибросенситивность, слух. Болеутоляющий эффект является для морфина основным. В современной медицине это одно из самых сильных обезболивающих средств. Эффект развивается через несколько минут после инъекции. Чаще морфин вводят в/м, п/к, но можно и в/в. Действие длится 4-6 часов.

Как известно, боль складывается из 2-х компонентов:

- а) восприятие боли, зависящее от порога болевой чувствительности человека;
- б) психическая, эмоциональная реакция на боль.

В этой связи важно то, что морфин резко угнетает оба компонента боли. Он повышает, во-первых, порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории).

Во-вторых, морфин изменяет эмоциональную реакцию на боль. В терапевтических дозах он может даже не полностью устранять ощущения боли, но больные воспринимают ее как нечто постороннее.

Как и каким образом осуществляет указанные эффекты морфин?

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ.

В 1975 году Hughes и Kosterlitz в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов, с которыми взаимодействуют наркотические анальгетики.

В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон.

Именно с указанными опиатными рецепторами взаимодействуют в норме различные эндогенные (вырабатываемые в самом организме) пептиды, обладающие высокой анальгетической активностью. Эндогенные пептиды обладают очень высоким сродством (аффинитетом) к указанным опиатным рецепторам. Последние, как стало известно, расположены и функционируют в различных отделах ЦНС и в периферических тканях. В связи с тем, что эндогенные пептиды обладают высоким сродством, их в литературе еще называют по отношению к опиатным рецепторам ЛИГАНДАМИ, то есть (от лат. - ligo - связываю) непосредственно связывающиеся с рецепторами.

Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием "ЭНДОРФИНЫ" (то есть эндогенные морфины). Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют энкефалинами (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин). В настоящее время это целый класс из 10-15 веществ, имеющих в составе своей молекулы от 5 до 31 аминокислоты.

Энкефалин, по Hughes, Kosterlitz - это "вещества в голове".

Фармакологические эффекты энкефалинов:

- выброс гормонов гипофиза;
- изменение памяти;
- регулирование дыхания;
- модулирование иммунного ответа;
- обезболивание;
- состояние, подобное кататонии;

- судорожные припадки;
- регуляция температуры тела;
- контроль за аппетитом;
- функции размножения;
- сексуальное поведение;
- реакции на стресс;
- снижение АД.

ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭНДОГЕННЫХ ОПИАТОВ

Основным эффектом, ролью, биологической функцией эндорфинов является торможение освобождения "нейромедиаторов боли" из центральных окончаний афферентных немиелинизированных С-волокон (в том числе и норадреналина, и ацетилхолина, допамина).

Как известно, этими медиаторами боли могут быть, прежде всего, вещество Р (пептид из аминокислот), холецистокинин, соматостатин, брадикинин, серотонин, гистамин, простагландин. Болевые импульсы распространяются по С- и А-волокам (А-дельта волокна) и поступают в задние рога спинного мозга.

При возникновении болевых ощущений в норме стимулируется особая система энкефалинергических нейронов, так называемая антиноцицептивная (антиболевая) система, выделяются нейропептиды, что оказывает тормозное действие на болевую систему (ноцицептивную) нейронов. Конечным результатом действия эндогенных пептидов на опиатные рецепторы является повышение порога болевой чувствительности.

Эндогенные пептиды очень активны, они в сотни раз активнее морфина. В настоящее время они выделены в чистом виде, но в очень небольших количествах, являются очень дорогими, пока в основном используют их в экспериментах. Но уже есть и в практике результаты. Синтезирован, например, отечественный пептид ДАЛАРГИН. Получены первые результаты, причем уже в клинике.

В случае недостаточности антиноцицептивной системы (антиболевой энкефалинергической), а это бывает при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии, болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств - анальгетиков. Оказалось, что местом действия как эндогенных пептидов, так и экзогенных наркотических средств, являются одни и те же структуры, а именно опиатные рецепторы ноцицептивной (болевой) системы. В этом плане морфин и его аналоги являются агонистами опиатных рецепторов. Отдельные эндо- и экзогенные морфины воздействуют на разные опиатные рецепторы.

В частности, морфин действует преимущественно на мю-рецепторы, энкефалины на дельта-рецепторы и т. д. ("отвечающие" за обезболивание, угнетение дыхания, снижение частоты ССС, бездвигательность).

Таким образом, наркотические анальгетики, в частности морфин, играя роль эндогенных опиатных пептидов, являясь по существу имитаторами действия эндогенных лигандов (эндорфинов и энкефалинов), повышают активность антиноцицептивной системы и усиливают тормозное ее влияние на систему боли.

Помимо эндорфинов, в этой антиноцицептивной системе функционируют серотонин и глицин, являющиеся синергистами морфина. Воздействуя преимущественно на мю-рецепторы, морфин и другие препараты этой группы преимущественно подавляют ноющую, тянущую боль, связанную с суммированием ноцицептивной импульсации, поступающей из спинного мозга по неспецифическому пути к неспецифическим ядрам таламуса, нарушая ее распространение к верхней лобной, теменной извилинам коры большого мозга (то есть восприятие боли), а также к другим его отделам, в частности, к гипоталамусу, миндалевидному комплексу, в которых формируются вегетативная, гормональная, эмоциональная реакции на боль.

Подавляя эту боль, препараты тормозят эмоциональную реакцию на нее, в результате чего наркотические анальгетики предупреждают нарушения функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдания, связанные с болью. Сильные анальгетики (фентанил) способны подавить проведение возбуждения и по специфическому ноцицептивному пути.

Возбуждая энкефалиновые (опиатные) рецепторы в других структурах головного мозга, эндорфины и наркотические анальгетики оказывают влияние на сон, бодрствование, эмоции, половое поведение, судорожные и эпилептические реакции, вегетативные функции. Оказалось, что в реализации эффектов эндорфинов и морфиноподобных препаратов участвуют практически все известные системы нейромедиаторов.

Отсюда и различные другие фармакологические эффекты морфина и его препаратов. Так, 2-ой эффект морфина, успокаивающее и снотворное действие. Седативный эффект морфина выражен очень четко. Морфей - сын бога сна. Седативный эффект морфина заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются. Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженным.

3-ий эффект - влияние морфина на настроение. Здесь влияние двойное. У некоторых больных, а чаще у здоровых лиц после однократного введения морфина возникает чувство дисфории, беспокойства, отрицательных эмоций, нет удовольствия, снижение настроения. Как правило, это возникает у здоровых лиц, у которых нет показаний к применению морфина.

При повторном введении морфина, особенно при наличии показаний к использованию морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу. На фоне возникающей сонливости, сниженной физической активности, развивается затруднение концентрации внимания, возникает чувство безразличия к окружающему миру.

Мысли и суждения человека утрачивают логическую последовательность, воображение приобретает фантастичность, возникают яркие красочные картины, видения (мир грез, "кайф"). Утрачивается способность заниматься искусством, наукой, творчеством.

Возникновение перечисленных психотропных эффектов связано с тем, что морфин, как и другие анальгетики данной группы, прямо взаимодействуют с опиатными рецепторами, локализованными в коре большого мозга, гипоталамусе, гиппокампе, миндалевидном комплексе.

Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной инъекции.

4-ый фармакологический эффект морфина связан с его воздействием на гипоталамус. Морфин тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела при отравлениях морфином. Кроме того, с влиянием морфина на гипоталамус связано также и то, что он, как и все наркотические анальгетики, стимулирует освобождение антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи. Кроме того, он стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона. Под влиянием морфина снижается аппетит.

5-ый эффект - морфин, как и все другие препараты данной группы, оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга. Это действие неоднозначно, так как ряд центров он возбуждает, а ряд угнетает.

Угнетение дыхательного центра наиболее легко возникает у детей. Угнетение дыхательного центра связано со снижением его чувствительности к углекислому газу.

Морфин угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.

Наркотические анальгетики, как и морфин, могут способствовать стимуляции нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IV желудочка, вызывая тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту. В этой связи применение рвотных средств при отравлении морфином бесполезно.

6-ой эффект - влияние морфина и его препаратов на сосуды. Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию. Но морфин вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров, частично за счет прямого действия и частично за счет высвобождения гистамина. Таким образом, он может вызывать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек, зуд, потливость.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА ЖКТ И ДРУГИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОРГАНЫ

Влияние наркотических анальгетиков (морфина) на ЖКТ относят в основном за счет повышения ими активности нейронов центра n. vagus, и в меньшей степени за счет прямого влияния на нервные элементы стенки желудочно-кишечного тракта. В этой связи морфин вызывает сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, имоцекального и анального сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику (ЖКТ). Спазмогенное действие морфина наиболее выражено в области двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника. Секреция слюны, соляной кислоты желудочного сока и секреторная активность слизистой оболочки кишечника уменьшаются. Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам (морфинная обстипация - повышение тонуса всех 3-х групп мышц). Морфин и его аналоги повышают тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди. Поэтому, хотя анальгетический эффект облегчает состояние больного при желчных коликах, течение самого патологического процесса усугубляется.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА ДРУГИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Морфин повышает тонус матки и мочевого пузыря, мочеточников, что сопровождается "мочевой поспешностью". В то же время, сокращается висцеральный сфинктер, что при недостаточной реакции на позывы из мочевого пузыря ведет к задержке мочи.

Морфин повышает тонус бронхов и бронхиол.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА

1) Острые боли, угрожающие развитием болевого шока. Примеры: тяжелая травма (переломы трубчатых костей, ожог), облегчение послеоперационного периода. В этом случае морфин используется как обезболивающее, противошоковое средство. С этой же целью морфин используют при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, остром перикардите, спонтанном пневмотораксе. Для облегчения внезапно появившейся боли морфин вводят в/в, что быстро уменьшает риск развития шока.

Кроме того, морфин как анальгетическое средство используют при коликах, например, кишечных, почечных, печеночных и т. д. Однако четко нужно помнить, что в данном случае морфин вводят вместе со спазмолитиком атропином, и только тогда, когда врач точно уверен в правильности диагноза.

2) Хронические боли у безнадежных умирающих больных с гуманной целью (пример: хосписы - больницы для безнадежных онкологических больных; прием по часам). Вообще-то хронические боли являются противопоказанием к использованию морфина. Только у безнадежных, умирающих опухоленосителей, обреченных введение морфина является обязательным.

3) Как средство премедикации во время наркоза, до наркоза, то есть в анестезиологии.

4) Как противокашлевое средство при кашле, угрожающем жизни больного. По данному показанию морфин назначают например, при обширных операциях, травмах грудной клетки.

5) При острой левожелудочковой недостаточности, то есть при сердечной астме. В данном случае эффект обусловлен снижением возбудимости ЦНС и патологической одышки. Он вызывает расширение периферических сосудов, вследствие чего происходит перераспределение крови из системы легочных артерий в расширенные периферические сосуды. Это сопровождается уменьшением кровотока и снижением давления в легочной артерии и ЦВД. Таким образом снижается работа сердца.

6) При остром отеке легких.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

Широта фармакологических эффектов морфина обуславливает и его многочисленные побочные реакции. Это, прежде всего, дисфория, запор, сухость во рту, затуманенность мышления, головокружение, тошнота и рвота, угнетение дыхания, головная боль, повышенная утомляемость, парестезии, брадикардия. Иногда встречаются непереносимость в виде тремора и бреда, а также аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА

Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:

1) ранний детский возраст (до 3-х лет) - опасность угнетения дыхания;

2) у беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);

3) при самых различных видах дыхательной недостаточности (эмфизема легких, при бронхиальной астме, при кифосколиозе, ожирении);

4) при тяжелых травмах головы (повышение внутричерепного давления; в этом случае морфин еще более повышая внутричерепное давление, вызывает рвоту; рвота, в свою очередь, повышает внутричерепное давление и так формируется порочный круг).

В нашей стране создан на базе морфина очень мощный анальгетик с длительным действием, - МОРФИЛОНГ. Он представляет собой новое лекарственное средство, содержащее морфина гидрохлорид и узкофракционированный поливинилпирролидон. Морфилонг в результате приобретает большую продолжительность действия (22-24 часа его болеутоляющий эффект) и большую интенсивность эффекта. Менее выражены побочные эффекты. В этом его преимущество перед морфином (по продолжительности в 4-6 раз превышает продолжительность действия морфина). Используют в качестве болеутоляющего пролонгированного средства:

1) в послеоперационном периоде;

2) при резко выраженном болевом синдроме.

ОМНОПОН (Оmnopon в амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор). Омнопон представляет собой новогаленовый препарат опиоидов в виде смеси 5-ти алкалоидов опиоидов. Он содержит 48-50% морфина и 32-35% других алкалоидов как фенантренового, так и изохинолинового ряда (папаверин). В этой связи омнопон обладает меньшим спазмогенным действием. В принципе фармакодинамика омнопона аналогична таковой морфина. Однако используют омнопон все равно вместе с атропином. Показания к применению практически те же.

Помимо морфина, омнопона в медицинской практике нашли применение многие синтетические и полусинтетические препараты. Эти препараты были созданы с 2-мя целями:

1) чтобы избавиться от плантаций мака;

2) чтобы не формировалось у больных пристрастие. Но эта цель не удалась, так как у всех наркотических анальгетиков общие механизмы действия (через опиоидные рецепторы).

Значительный интерес представляет ПРОМЕДОЛ, являющийся синтетическим препаратом, производным пиперидина.

Promedolum (табл. - 0, 025; амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор). По обезболивающей активности уступает морфину в 2-4 раза. Продолжительность действия 3-4 часа. Реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр. В отличие от морфина промедол снижает тонус мочеточников и бронхов, расслабляет шейку матки и немного усиливает сокращения стенки матки. В связи с этим промедолу отдается предпочтение при коликах. Кроме того, он может применяться во время родов (по показаниям, так как в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание плода, а также расслабляет шейку матки).

В 1978 году появился синтетический анальгетик - МОРАДОЛ, являющийся по химической структуре производным фенантрена. Аналогичным синтетическим препаратом является ТРАМАЛ. МОРАДОЛ (буторфанол тартрат) при в/м и в/в введении обеспечивает высокую степень анальгезирующей эффективности, при этом анальгезия наступает быстрее, чем при введении морфина (через 30-60 минут, морфин - через 60 минут). Действие длится 3-4 часа. Вместе с тем, у него существенно меньше побочных эффектов и главное очень низкий риск развития физической зависимости даже при длительном использовании, так как морадол редко вызывает эйфорию (действует преимущественно на другие опиатные рецепторы-дельта). Кроме того, ограниченно угнетает дыхание, даже в больших дозах. Используют: по тем же показаниям, что и морфин, но в случае с длительной необходимостью применения. В терапевтических дозах не угнетает дыхательный центр, безопасно для матери и плода.

Другой синтетический представитель производных пиперидин-фенантрена ФЕНТАНИЛ. Фентанил обладает очень высокой анальгетической активностью, превосходит по активности морфин (в 100-400 раз). Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты. Поэтому фентанил применяют для нейролептанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таломонал).

Такой вид анальгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например, при инфаркте миокарда. Сама форма обезболивания очень удобна, так как больной не реагирует на болевое раздражение (анальгезирующий эффект) и с полным безразличием относится ко всему происходящему (нейролептический эффект, складывающийся из суперседативного и сильного транквилизирующего).

Особняком стоит алкалоид опия КОДЕИН (Codeinum в табл. по 0, 015). Как анальгетик значительно слабее морфина. Имеет более слабое сродство к опиатным рецепторам. Противокашлевое действие кодеина слабее, чем у морфина, однако вполне достаточное для практики.

Достоинства кодеина:

- 1) в отличие от морфина хорошо всасывается при приеме внутрь;
- 2) кодеин меньше угнетает дыхание;
- 3) меньше вызывает сонливость;
- 4) обладает меньшей спазмогенной активностью;
- 5) к кодеину медленнее развивается зависимость.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОДЕИНА:

- 1) при сухом, саднящем, непродуктивном кашле;
- 2) второй этап борьбы с хронической болью у онкобольного (ВОЗ), согласно трехступенчатой схемы. Кодеин (50-150 мг через 5 часов) плюс ненаркотический анальгетик, плюс вспомогательные средства (глюкокортикоиды, антидепрессанты, противосудорожные, психотропные и др.).

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ И МОРФИНОПОДОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Острое отравление морфином может произойти при передозировке препарата, а также при случайном приеме больших доз у больных с привыканием. Кроме того, морфин может быть использован с суицидальной целью. Для взрослых летальная доза составляет 250 мг.

При остром отравлении морфином клиническая картина характерна. Состояние больного очень тяжелое. Развивается вначале сон, переходящий в стадию наркоза, далее комы, ведущей к параличу дыхательного центра.

Клиническая картина складывается прежде всего из угнетения дыхания, его урежения. Кожа бледная, холодная, цианотичная. Отмечается понижение температуры тела и мочеотделения, в конце отравления - снижение АД. Развивается брадикардия, резкое сужение зрачка (точечный размер зрачка), в конце от гипоксии зрачок расширяется. Смерть наступает вследствие угнетения дыхания или шока, отека легких и вторичной инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ больных с острым отравлением морфином строится на тех же принципах, что и лечение острой интоксикации барбитуратами. Меры помощи выделяют специфические и неспецифические.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПОМОЩИ связаны с введением специфических антагонистов морфина. Наилучший антагонист - это НАЛОКСОН (наркан). У нас в стране налоксона практически нет, а потому чаще используют частичный антагонист - НАЛОРФИН.

Налоксон и налорфин устраняют влияние морфина и его препаратов на опиатные рецепторы и восстанавливают нормальную функцию ЦНС.

Налорфин, частичный антагонист морфина, в чистом виде (монопрепарат) действует как морфин (вызывает анальгетический эффект, но слабее, угнетает дыхание, дает брадикардию, суживает зрачки). Но на фоне введенного морфина налорфин проявляет себя как его антагонист. Налорфин обычно применяют в/в в дозе от 3 до 5 мг, при необходимости повторяя инъекции через 30 минут. Эффект его буквально возникает на "кончике иглы" - в течение первой минуты введения. При передозировке этих средств у отравленного морфином может быстро развиться синдром отмены.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПОМОЩИ связаны с удалением невсосавшегося яда. Причем промывание желудка нужно делать даже при парентеральном введении морфина, так как происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника. Необходимо согревание больного, если возникают судороги, используют противосудорожные.

При глубоком угнетении дыхания производят искусственную вентиляцию легких.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ, как правило, связано с развитием к нему зависимости. Развитие пристрастия, наркомании закономерно сопровождается повторным введением наркотических анальгетиков. Различают физическую и психическую зависимость.

Проявлением сформировавшейся ФИЗИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ от наркотических анальгетиков является возникновение синдрома отмены или абстиненции при прекращении повторного введения морфина. Абстинентный синдром складывается из ряда характерных признаков: через 6-10-12 часов после последней инъекции морфина у морфиниста возникают ринорея, слезотечение, страшная зевота, озноб, появляется гусиная кожа, гипервентиляция, гипертермия, мириаза, мышечные боли, рвота, диарея, тахикардия, слабость, потливость, расстройство сна, галлюцинации, тревожность, беспокойство, агрессивность. Эти симптомы продолжаются в течение 2-3 суток. Для предупреждения или ликвидации этих явлений наркоман готов пойти на все, даже на преступление. Постоянный прием препарата приводит человека к физической и психической деградации.

Механизм развития абстиненции связывают с тем, что наркотические анальгетики, активируя опиатные рецепторы по принципу обратной связи (как в эндокринологии), тормозят освобождение, а может быть и синтез эндогенных опиатных пептидов, постепенно заменяя их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность и вводимого ранее анальгетика и эндогенного пептида. Развивается синдром абстиненции.

Ранее физической зависимости развивается психическая зависимость. Основой возникновения психической зависимости являются эйфория, седативный эффект и индифферентное отношение к беспокоящим человека воздействиям внешней среды. Кроме того, повторное введение морфина вызывает очень приятные для морфиниста ощущения в брюшной полости, ощущения необычного тепла в эпигастральной области и нижней части живота, напоминающие таковые при интенсивном оргазме.

Помимо психической и физической зависимости имеется 3-ий признак наркомании - развитие толерантности, устойчивости, привыкания. В этой связи наркоман все время вынужден повышать дозу анальгетика.

Лечение зависимости к морфину принципиально не отличается от лечения зависимости к алкоголю или барбитуратам. Лечение наркоманов осуществляют в специальных учреждениях, но результаты пока не обнадеживают (единицы процентов). Часты развитие синдрома лишения (абстиненции), рецидивы пристрастия.

Нет ни одного специального средства. Используют общеукрепляющие, витамины. Легче профилактировать наркоманию, чем лечить. Опасность развития наркомании и является главной причиной ограничения применения данных препаратов в медицине. Из аптек их отпускают только по специальным рецептам, препараты хранятся по списку "А".

"); // -->

"); // -->

"); // -->

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ - это обезболивающие, анализирующие средства, не оказывающие существенного влияния на ЦНС, не вызывающие наркомании и наркоза. Другими словами, в отличие от наркотических анальгетиков они не обладают седативным и снотворным эффектом; эйфория, привыкание и лекарственная зависимость при их применении не возникают.

В настоящее время синтезирована большая группа препаратов, среди которых выделяют так называемые:

1) старые или классические ненаркотические анальгетики

2) новые, более современные и в большей мере обладающие противовоспалительным действием - так называемые нестероидные противовоспалительные средства - НПВС.

По химическому строению старые или классические ненаркотические анальгетики делятся на 3 основные группы:

1) производные салициловой кислоты (орто-оксибензойной кислоты) - салицилаты:

а) Кислота ацетилсалициловая - (аспирин, *Acidum acetylsalicylicum*);

б) натрия салицилат (*Natrii salicylas*).

Еще препараты этой группы: салициламид, метилсалицилат, а также дифлунизал, бенортан, тосибен.

2) производные пиразолона:

а) амидопирин (*Amidopyrinum*, в табл. по 0, 25) - снят с производства как монопрепарат, используется в комбинированных средствах;

б) анальгин (*Analginum*, в табл. по 0, 5; амп. по 1; 2 мл - 25% и 50% раствор);

в) бутадиион (*Butadionum*, в табл. по 0, 15);

3) производные анилина:

а) фенацетин (*Phenacetinum* - в комбинированных таблетках);

б) парацетамол (*Paracetamolum*, в табл. по 0, 2).

Ненаркотические анальгетики обладают 3-мя основными фармакологическими эффектами.

1) Анальгезирующим или обезболивающим воздействием. Анальгезирующая активность ненаркотических анальгетиков проявляется при определенных видах болевых ощущений: главным образом при невралгических, мышечных, суставных болях, а также при головной и зубной боли.

При сильной боли, связанной с травмами, полостными оперативными вмешательствами, злокачественными образованиями они практически неэффективны.

2) Жаропонижающим или антипиретическим действием, проявляющимся при лихорадочных состояниях.

3) Противовоспалительным, действием, выраженным в разной степени у различных соединений этой группы.

Начнем с салицилатов. Основным препаратом этой группы является кислота ацетилсалициловая или АСПИРИН (*Acidum acetylsalicylicum* в табл. по 0, 1 - детская; 0, 25; 0, 5) (AA).

Салицилаты известны давно, им уже более 130 лет, они явились первыми препаратами, оказывающими специфическое противовоспалительное действие, сочетающееся с болеутоляющим и жаропонижающим эффектом. Полный синтез ацетилсалициловой кислоты был осуществлен в 1869 году. Салицилаты с тех пор получили широкое распространение в медицинской практике.

Салицилатам, в том числе AA (аспирину), присущи 3 основных фармэффекта.

1) Обезболивающий или анальгетический эффект. Этот эффект выражен несколько в меньшей степени, особенно при висцеральной боли, чем у морфина. AA кислота оказывается эффективным препаратом при следующих видах боли: при головной боли; зубной боли; боли, исходящей из мышечной и нервной тканей (миалгии, невралгии), при суставной боли (артралгии), а также при болях, исходящих из малого таза.

Особенно выражен анальгетический эффект ненаркотических анальгетиков, в частности салицилатов, при воспалении.

2) Вторым эффектом AA, является жаропонижающий (антипиретический). Этот эффект заключается в снижении лихорадочной, но не нормальной температуры тела. Обычно в качестве жаропонижающих препаратов салицилаты показаны начиная с температуры 38, 5-39 градусов, то есть при температуре, нарушающей общее состояние больного. Это положение особенно касается детей.

При более низких цифрах температуры тела салицилаты в качестве жаропонижающих не рекомендуются, так как лихорадка - это одно из проявлений защитной реакции организма на инфекцию.

3) Третий эффект салицилатов, а значит и AA - это противовоспалительный. Противовоспалительный эффект проявляется в случае наличия воспаления в соединительной ткани, то есть при различных диссеминированных системных заболеваниях ткани или коллагенозах (ревматизм, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, артралгии, системная красная волчанка).

Начинается противовоспалительный эффект АА после достижения в тканях постоянного уровня салицилатов, а это происходит через 1-2 дня. У больного уменьшаются интенсивность болевой реакции, снижаются экссудативные явления, что клинически проявляется уменьшением припухлости, отечности. Обычно эффект сохраняется в период применения препарата. Уменьшение явлений воспаления, связанных с ограничением (ингибированием) салицилатами экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, является причинным элементом болеутоляющего эффекта, то есть противовоспалительный эффект салицилатов усиливает и их анальгетическое действие.

Следует сказать, что у салицилатов все 3 перечисленных фармакологические эффекта по степени выраженности примерно равны.

Помимо перечисленных эффектов для салицилатов характерно также антиагрегационное действие в отношении тромбоцитов крови, а при длительном приеме салицилаты оказывают также десенсебилизирующее действие.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ САЛИЦИЛАТОВ

Действие салицилатов связывают с ингибированием (торможением) синтеза простагландинов различных классов. Эти высокоактивные соединения были открыты в 1930 году шведскими учеными. Простагландины в норме в тканях присутствуют в следовых количествах, однако уже при незначительных воздействиях (токсические вещества, некоторые гормоны) их концентрация в тканях резко возрастает. В своей основе простагландины - циклические жирные кислоты с 20-ю атомами углерода в цепочке. Они возникают из свободных жирных кислот, прежде всего из арахидоновой кислоты, попадающих в организм с пищей. Образуются они и из линолевой и линоленовой кислот после их превращения в арахидоновую кислоту. Эти ненасыщенные кислоты входят в состав фосфолипидов. Из фосфолипидов они освобождаются под действием фосфолипазы 2 или фосфолипазы А, после чего становятся субстратом биосинтеза простагландинов. В активации синтеза простагландинов принимает участие ионы кальция.

Простагландины - это клеточные, локальные гормоны.

Первым этапом биосинтеза простагландинов (PG) является окисление арахидоновой кислоты, осуществляемое комплексом PG-циклогеназы-пероксидазы, связанного с микросомальными мембранами. Возникает круговая структура PGG₂, которая под действием пероксидазы переходит в PGH₂. Из полученных продуктов - циклических эндопероксидов - под влиянием PG-изомеразы образуются "классические" простагландины - PGD₂ и PGE₂ (двойка в индексе означает наличие двух двойных связей в цепи; буквы означают вид и положение боковых радикалов циклопентанового кольца).

Под влиянием PG-редуктазы образуется PGF₂.

Обнаружены ферменты, катализирующие синтез других PG; имеющих особые биологические свойства: PG-I-изомеразы, - оксциклаза, катализирующая образование простагландина (PG I-2) и PG-тромбоксан -A-изомеразы, катализирующая синтез тромбоксана A-2 (TxA-2).

Снижение, подавление синтеза простагландинов под действием салицилатов связывают прежде всего с ингибированием ферментов синтеза PG, а именно ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). Последнее и ведет к снижению синтеза из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов (особенно PGE₂), потенцирующих активность медиаторов воспаления - гистамина, серотонина, брадикинина. Простагландины, как известно, вызывают гипералгезию, то есть повышают чувствительность болевых рецепторов к химическим и механическим стимулам.

Таким образом, салицилаты, угнетая синтез простагландинов (PGE₂, PGF₂, PGI₂), предупреждают развитие гипералгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается. Анальгетический эффект наиболее выражен при воспалении. В этих условиях в очаге воспаления происходят освобождение и взаимодействие простагландинов и других "медиаторов воспаления". Простагландины вызывают расширение артериол в очаге воспаления и гиперемии, PGF₂ и TxA-2 - сужение венул - стаз, те и другие простагландины повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуя экссудации жидкости и элементов белой крови, усиливают влияние на сосудистую стенку и других медиаторов воспаления. TxA-2 способствует образованию тромбоцитарных тромбов, эндоперекиси инициируют свободнорадикальные реакции, повреждающие ткани. Таким образом, PG способствуют реализации всех фаз воспаления: альтерации, экссудации, пролиферации.

Подавление ненаркотическими анальгетиками, в частности, салицилатами, участия медиаторов воспаления в развитии патологического процесса приводит к утилизации арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути и к повышенному образованию лейкотриенов (ЛТД-4, ЛТС-4), в том числе медленно реагирующей субстанции анафилаксии, вызывающей сужение сосудов и ограничение экссудации. Угнетением синтеза простагландинов салицилатами объясняется их способность подавлять боль, снижать воспалительную реакцию, а также лихорадочную температуру тела. Жаропонижающий эффект салицилатов заключается в снижении лихорадочной, но не нормальной температуры тела. Лихорадка - одно из проявлений защитной реакции организма на инфекцию. Лихорадка является следствием повышения концентрации в церебральной жидкости PGE₂, что проявляется возрастанием теплопродукции и уменьшением теплоотдачи. Салицилаты, тормозя образование PGE₂, восстанавливают нормальную активность нейронов центра терморегуляции. В итоге увеличивается теплоотдача путем излучения тепла с поверхности кожи и испарения обильных количеств пота. Теплообразование при этом практически не изменяется. Гипотермический эффект салицилатов достаточно отчетлив только при условии их применения на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют температуру тела.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ салицилатов и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин)

1) АА применяют в качестве анальгетического средства при невралгиях, миалгиях, артралгиях (суставных болях). Обычно ацетилсалициловая кислота используется для симптоматического лечения ноющих и хронической болей. Препарат эффективен при болях многих типов (при неглубоких, умеренной интенсивности послеоперационных и послеродовых болях, а также при болях, вызванных ранением мягких тканей, при тромбофлебитах поверхностных вен, при головной боли, при дисменорее, альгоменорее).

2) Как жаропонижающее средство при лихорадке, например, ревматической этиологии, при лихорадке инфекционно-воспалительного генеза. Назначение салицилатов с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая сказывается неблагоприятно на состоянии больного (39 и больше градусов); т. е. при фебрильной лихорадке.

3) В качестве противовоспалительного средства для лечения больных с воспалительными процессами, в частности при артрите и миозите, используется главным образом ацетилсалициловая кислота. Она уменьшает воспалительную реакцию, но не прерывает ее.

4) В качестве противоревматического средства, при коллагенозах (ревматизм, ревматоидный артрит, СКВ и др.), т. е. при системных диффузных заболеваниях соединительной ткани. В данном случае используются все эффекты, включая десенсибилизирующее действие.

При использовании в высоких дозах салицилаты в течение 24-48 часов резко уменьшают признаки воспаления. Уменьшаются боль, припухлость, неподвижность, повышенная локальная температура, покраснение сустава.

5) В качестве противотромботического средства для профилактики образования тромбоцитов-фибриновых тромбов. С этой целью аспирин используют в небольших дозах, примерно 150-300 мг/сутки. Ежедневный прием таких доз препарата хорошо зарекомендовал себя для профилактики и лечения внутрисосудистого свертывания крови, для профилактики инфаркта миокарда.

6) Небольшие дозы АСК (600-900 мг) - при профилактическом использовании предупреждают симптомы непереносимости пищевых продуктов. Кроме того АА эффективна при диарее, а также при лучевой болезни.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1) Наиболее частым осложнением при применении АСК является раздражение слизистой оболочки желудка (следствие подавления синтеза цитопротекторных простагландинов, в частности PGI-2 простаглицлина), развитие эрозий, иногда с кровотечением. Двойная природа данного осложнения: АА - кислота, значит сама раздражает слизистую; угнетение синтеза простагландинов в слизистой, - простаглицлина, второй способствующий фактор.

У больного салицилаты вызывают диспепсию, тошноту, рвоту, а при длительном применении - могут оказать язвенно-эрозивный эффект.

2) Частым осложнением при приеме салицилатов являются геморрагии (кровоизлияния и кровотечения), являющиеся следствием ингибирования салицилатами агрегации тромбоцитов и антагонизма по отношению к витамину К, необходимому для активации протромбина, проконвертина, IX и X факторов свертывания крови, а также для поддержания нормальной структуры сосудистой стенки. Поэтому при применении салицилатов не только нарушается свертывание крови, но возрастает и ломкость сосудов. Для предупреждения или устранения названного осложнения применяют препараты витамина К. Наиболее часто - викасол, но лучше назначить фитоменадион - аналог витамина К, быстрее всасываемого, более эффективного и менее токсичного.

3) В больших дозах АА вызывает церебральные симптомы, проявляющиеся шумом в ушах, звоном в ушах, ослаблением слуха, беспокойством, а в более тяжелом случае - галлюцинациями, потерей сознания, судорогами, нарушением дыхания.

4) У лиц, страдающих бронхиальной астмой или обструктивными бронхитами, салицилаты, могут вызывать учащение приступов бронхоспазмов (что является следствием подавления синтеза спазмолитических простагландинов и преимущественного образования лейкотриенов, в том числе медленно реагирующей субстанции анафилаксии из их общего предшественника - арахидоновой кислоты).

5) У отдельных больных могут быть гипогликемические состояния - следствие подавления синтеза ПГЕ-2 и устранения этим его тормозящего влияния на освобождение инсулина из бета-клеток островковой ткани поджелудочной железы.

6) При использовании АА в конце беременности роды могут задерживаться на 3-10 дней. У новорожденных, матери которых по показаниям принимали в конце беременности салицилаты (АА), могут развиваться тяжелые сосудистые заболевания легких. Кроме того, салицилаты (АА), принимаемые во время беременности, могут нарушать ход нормального органогенеза, в частности приводить к незаращению боталового протока (вследствие ингибирования синтеза простагландинов, необходимых для нормального органогенеза).

7) Редко (1: 500), но встречаются аллергические реакции на салицилаты. Непереносимость может проявляться кожными сыпями, крапивницей, зудом, ангионевротическим шоком, тромбоцитопенической пурпурой.

Салициловая кислота - ингредиент многих веществ, в том числе фруктов (яблоки, виноград, апельсины, персики, сливы), входит в состав некоторых сортов мыла, ароматизирующих средств и напитков (особенно березового сока).

Из салицилатов, помимо АА, находит применение НАТРИЯ САЛИЦИЛАТ - этот препарат дает анальгетический эффект, составляющий лишь 60% от такового Аспирина; еще слабее его анальгетический и противовоспалительный эффекты, поэтому его применяют относительно редко. Используют в основном при системных диффузных заболеваниях тканей, при коллагенозах (РА, ревматизм). Аналогичный препарат - метилсалицилат.

Вторая группа ненаркотических анальгетиков - производные пиразолона. К этой группе средств относятся АМИДОПИРИН, БУТАДИОН, а также АНАЛЬГИН.

АМИДОПИРИН (ПИРАМИДОН) (Amidopyrinum порошок; табл. 0, 25). Pyros - огонь. Является мощным анальгетиком и жаропонижающим средством.

Препарат полностью и быстро абсорбируется из кишечника и почти полностью метаболизируется в организме. Однако в связи с высокой токсичностью, в частности выраженным угнетающим влиянием на кроветворение, амидопирин практически не применяют в клинике; исключен из применения как самостоятельное средство и входит лишь в состав некоторых комбинированных препаратов.

АНАЛЬГИН (Analginum; порошок; в табл. по 0, 5; в амп. по 1 и 2 мл - 25% и 50% раствор). Анальгин химически и фармакологически сходен с амидопирином. Анальгин хорошо растворим в воде, поэтому может вводиться и парентерально. Также как и у амидопирина, у данного препарата анальгетическое действие выражено больше, чем жаропонижающее, а особенно противовоспалительные эффекты.

Применяют анальгин для кратковременного получения анальгетического и жаропонижающего эффектов при невралгиях, миозитах, головной боли, зубной боли. В данном случае используют, как правило, таблетированную форму. В более выраженных случаях, когда надо быстро оказать эффект, используют инъекции анальгина. При этом анальгин быстро снижает повышенную температуру тела. Назначают анальгин как жаропонижающее только в случае фебрильной лихорадки, когда препарат является первейшим средством скорой помощи. Вводят внутримышечно. Ребенку, надо хорошо помнить, нельзя вводить 1 мл и более, так как может быть литическое падение температуры, что приведет к температурному коллапсу. Ребенку вводят 0, 3-0, 4 мл. Как правило в этом случае к раствору анальгина добавляют димедрол. Лечение анальгином связано с риском развития осложнений (прежде всего со стороны крови) и поэтому не оправдано его применение в качестве анальгетика и жаропонижающего, когда в равной мере эффективны салицилаты или другие средства.

БАРАЛГИН (Baralginum) - разработан в ФРГ. Очень близкий к анальгину препарат. В таблетированной форме поступает из Болгарии как СПАЗМОЛГОН. Баралгин состоит из анальгина, к которому добавлено еще 2 синтетических вещества (одно из которых обладает папавериноподобным действием, второе слабым ганглиоблокирующим действием). Отсюда понятно, что баралгин показан, прежде всего, при почечной, печеночной, кишечной коликах. Используют его также при спазмах сосудов головного мозга, при головной боли, при мигрени. Выпускают как в таблетках, так и в инъекционной форме.

В настоящее время на лекарственный рынок России поступает целая серия комбинированных препаратов, содержащих анальгин (Максиган, Спазмалгин, Спазган, Вералган и др.)

БУТАДИОН (Butadionum; в табл. по 0, 15). Считают, что бутадиион по анальгетической активности примерно равен анальгину, а по противовоспалительной активности существенно выше его. Его и используют поэтому как противовоспалительный препарат. По данному показанию бутадиион назначают при поражениях внесуставных тканей (бурситы, тендиниты, синовиты) ревматического и неревматического происхождения. Показан при анкилозирующем спондилите, ревматоидном артрите, остеоартрите.

Максимальная концентрация бутадииона в крови, также как и других производных пиразолона, достигается примерно через 2 часа. Препарат активно связывается с белками плазмы (на 98%). Длительное лечение бутадиионом приводит к стимулированию печеночных микросомальных ферментов. Благодаря этому, иногда бутадиион в малых дозах используют (0, 005 г/кг в сутки) у детей при гипербилирубинемии. Бутадиион снижает реабсорбцию уратов в конечных канальцах, что способствует выведению из организма этих солей. В этой связи используют при подагре.

Препарат токсичен, отсюда побочные эффекты:

1) как и все производные пиразолона, при длительном использовании может вызвать анорексию, ощущения тяжести в эпигастрии, изжогу, тошноту, рвоту, диарею, образование пептических язв. Может вызвать гепатит, поэтому назначают лишь в течение 5-7 дней;

2) как и все пиразолоновые препараты, бутадиион угнетает кроветворение (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) до агранулоцитоза;

3) при лечении бутадиионом может развиваться отечность, так как он задерживает в организме ионы натрия, а значит и воду (снижает натрийурез); это может приводить к застойной недостаточности сердца или даже отеку легких.

РЕОПИРИН (Rheopyrinum)- препарат, представляющий сочетание амидопирина и бутадииона, обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью. Используется только как противовоспалительное средство при артритах, ревматических поражениях, люмбаго, аднекситах, параметритах, невралгиях. Кроме того, он, способствуя выведению из организма солей уратов, назначается при подагре. Выпускается как в таблетированной, так и в инъекционной лекарственных формах (Gedeon Rihter).

В последнее время синтезирована группа новых анальгетиков, которые получили название нестероидных противовоспалительных средств - НПВС.

ПРОИЗВОДНЫЕ АНИЛИНА (или более точно - парааминофенола).

Здесь следует указать на два препарата : фенацетин и парацетамол.

Парацетамол как активное анальгезирующее средство и антипиретическое вещество открыто в 1893 году фон Мерингом. В 1995 году было высказано предположение, что парацетамол является метаболитом фенацетина, а в 1948 году Броуди и Аксельрод

доказали роль парацетамола как основного метаболита фенаcetина. В наше время парацетамол получил широкое распространение как жаропонижающее и анальгезирующее средство на этапе доврачебной фармакологической помощи больному. В этой связи парацетамол является одним из характерных препаратов ОТС-рынка (ОТС - over the counter) т. е. препаратов, продаваемых без рецепта врача. Одной из первых фармакологических компаний, официально представляющей препараты ОТС, и в частности парацетамол (панadol в различных лекарственных формах), является компания "Стерлинг хелз". Несмотря на то, что в настоящее время препарат парацетамол выпускается многими фармацевтическими фирмами под различными названиями (Ацетаминофен, Watsou, USA; Долипран, США-Франция; Миралган, Югославия; Калпол, Wellcome Англия; Дофалган, Франция и пр.), требуются определенные условия для получения чистого продукта. В противном случае лекарственное средство будет содержать фенацетин и 4-р-аминофенол. Именно эти токсические составляющие и не позволяли парацетамолу длительное время занять достойное место в лекарственном арсенале врачей. Западными фирмами, в частности компанией "Sterling Health", парацетамол (панadol) производится в условиях GMP и содержит действующее вещество высокой степени очистки.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА.

Установлено, что парацетамол является слабым ингибитором простагландинового биосинтеза, причем блокирующее действие его на синтез простагландинов - медиаторов боли и температурной реакции - происходит в большей степени в ЦНС, чем на периферии. Этим и объясняется наличие выраженного болеутоляющего и антипиретического действия парацетамола и очень слабого противовоспалительного эффекта. Парацетамол практически не связывается с белками плазмы, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, практически равномерно распределяется в головном мозге. Препарат начинает быстрое жаропонижающее и анальгетическое действие примерно через 20-30 минут и продолжает действовать в течение 4 часов. Период полного выведения препарата составляет в среднем 4, 5 часа.

Препарат преимущественно выводится почками (98%), основная часть введенной дозы биотрансформируется в печени. В связи с тем, что парацетамол практически не оказывает влияние на слизистую оболочку желудка, т. е. не вызывает ulcerогенного эффекта. Этим же объясняется отсутствие бронхоспазма при использовании парацетамола даже у лиц, страдающих бронхиальной астмой. Препарат не воздействует, в отличие от аспирина, на систему кроветворения и свертывающую систему крови.

Указанные преимущества, а также большая широта терапевтического действия парацетамола, позволили ему в настоящее время занять достойное место среди других ненаркотических анальгетиков. Препараты, содержащие парацетамол, используются по следующим показаниям :

1) Болевой синдром малой и средней интенсивности различного генеза (головная боль, зубная боль, невралгия, миалгия, боль при травмах, ожогах).

2) Лихорадка фебрильная при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Наиболее хорош в качестве жаропонижающего средства в детской практике, в педиатрии.

Иногда производные анилина (фенацетин, например) сочетают в одной таблетке с другими ненаркотическими анальгетиками, получая, таким образом, комбинированные средства. Чаще всего комбинируют фенацетин с АА и кодеином. Известны следующие комбинированные препараты : асфен, седалгин, цитрамон, пиркофен, панадеин, солпадеин.

Побочные эффекты немногочисленны и в большей мере обусловлены введением фенацетина, чем парацетамола. Сообщения о серьезных неблагоприятных реакциях на парацетамол встречаются редко и связаны они, как правило, либо с передозировкой лекарства (более 4, 0 в день), либо с длительным (более 4-х дней) их использованием. Описано всего несколько случаев тромбоцитопении и гемолитической анемии, связанных с приемом лекарства. Наиболее же часто сообщалось о развитии метгемоглобинемии при использовании фенацетина, а также о гепатотоксическом эффекте.

Как правило, современные ненаркотические анальгетики, обладают прежде всего выраженным противовоспалительным эффектом, поэтому их называют чаще всего НПВС.

Это химические соединения различных групп, главным образом соли различных кислот:

- а) производные уксусной кислоты: индометацин, сулиндак, ибупрофен, софенак, пранопрофен;
- б) производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен, кетопрофен, сургам и др.;
- в) производные антралиновой кислоты: флуфенамовая кислота, мефенамовая кислота, вольтарен;
- г) производные никотиновой кислоты: нифлумовая кислота, клониксин;
- д) оксикамы (энолиновые кислоты): пироксикам, изоксикам, судоксикам.

Индометацин (Indometacinum; капсулы и драже по 0, 025; суппозитории - 0, 05) - это нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), являющееся производным индолуксусной кислоты (индола). Обладает противовоспалительной, анальгезирующей и жаропонижающей активностью. Это один из самых сильных НПВС, является эталонным НПВС. НПВС - в отличие от салицилатов, вызывают обратимое ингибирование синтетазы простагландинов (ЦОГ).

Используют его противовоспалительный эффект при экссудативных формах воспаления, ревматизме, диссеминированных (системных) заболеваниях соединительной ткани (СКВ, склеродермия, узелковый периартрит, дерматомиозит). Препарат наиболее хорош при воспалительном процессе, сопровождающемся дегенеративными изменениями в суставах позвоночника, при

деформирующем остеоартрозе, при псориатической артропатии. Используют при хроническом гломерулонефрите. Очень эффективен при острых атаках подагры, анальгетический эффект длится в течение 2 часов.

У недоношенных детей используют (1-2 раза) для закрытия функционирующего артериального боталлова протока.

Токсичен, поэтому в 25-50% случаев возникают выраженные побочные эффекты (церебральные: головная боль, головокружения, звон в ушах, спутанность сознания, расплывчатость зрительных восприятий, депрессии; со стороны ЖКТ: язвы, тошнота, рвота, диспепсия; кожа: сыпи; кровь: дискразия; задержка ионов натрия; гепатотоксичен). Детям до 14 лет - не рекомендуют.

Следующий НПВС - ИБУПРОФЕН (Ibuprofenum; в табл. по 0, 2) - синтезирован в 1976 году в Англии. Ибупрофен производное фенилпропионовой кислоты. По противовоспалительной активности, анальгетическому и жаропонижающему эффекту близок к салицилатам и даже активнее. Хорошо всасывается из ЖКТ. Лучше переносится больными, чем АА. При приеме внутрь ниже частота побочных реакций. Однако также раздражает ЖКТ (до язвы). Кроме того, при аллергии к пеницилину - больные будут чувствительны и к брufenу (ибупрофен), особенно больные СКВ.

На 92-99% связывается с белками плазмы. Медленно проникает в полость суставов, но задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме крови и медленно исчезая из нее после отмены. Быстро выводится из организма (Т 1/2 = 2-2, 5 часа), а потому необходимо частое введение препарата (3-4 раза в день - первую дозу до еды, а остальные - после еды, чтобы удлинить эффект).

Показан при: лечении больных с РА, деформирующем остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом, с ревматизмом. Наибольший эффект дает в начальной стадии болезни. Кроме того, ибупрофен используют как сильное жаропонижающее средство.

Близкий препарат к брufenу - НАПРОКСЕН (напросин; табл. по 0, 25) - производное нафтилпропионовой кислоты. Быстро всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови - через 2 часа. На 97-98% связан с белками плазмы. Хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость. Обладает хорошим анальгезирующим эффектом. Противовоспалительный эффект приблизительно как у бутадиона (даже выше). Жаропонижающий эффект выше, чем у аспирина, бутадиона. Отличается длительным действием, поэтому его назначают лишь 2 раза в сутки. Хорошо переносится больными.

Применяют его:

- 1) как жаропонижающее средство; в этом плане он более эффективнее аспирина;
- 2) как противовоспалительное и анальгезирующее средство при РА, хронических ревматических заболеваниях, при миозитах.

Нежелательные реакции редки, реализуются в форме диспепсических явлений (изжога, боли в животе), головной боли, потливости, аллергических реакций.

Следующий современный НПВС - СУРГАМ или тиопрофеновая кислота (табл. по 0, 1 и 0, 3) - производное пропионовой кислоты. Обладает анальгетическим и противовоспалительным эффектами. Отмечено и жаропонижающее действие препарата. Показания и побочные эффекты те же.

ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ (вольтарен, ортофен) - производное фенилуксусной кислоты. Это сегодня одно из самых активных противовоспалительных средств, по силе действия примерно равен индометацину. Кроме того, обладает выраженным анальгетическим, а также и жаропонижающим влиянием. По противовоспалительному и анальгетическому эффекту активнее аспирина, бутадиона, ибупрофена.

Хорошо всасывается в ЖКТ, при приеме через рот максимальная концентрация в крови происходит через 2-4 часа. Интенсивно подвергается пресистемной элиминации, и только 60% принятой дозы попадает в систему кровообращения. На 99% связывается с белками плазмы. Быстро проникает в синовиальную жидкость.

Обладает низкой токсичностью, но значительной широтой терапевтического действия. Хорошо переносится, иногда лишь вызывая диспепсические и аллергические реакции.

Показан при воспалении любой локализации и этиологии, но преимущественно его используют при ревматизме, РА и других заболеваниях соединительной ткани (при болезни Бехтерева).

ПИРОКСИКАМ (изоксикам, судоксикам) - новый нестероидный противовоспалительный препарат, отличающийся от других НПВС, производное оксикамов.

Удовлетворительно всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови возникает через 2-3 часа. При приеме внутрь он хорошо абсорбируется, период полужизни его около 38-45 часов (это при кратковременном приеме, а при длительном применении - до 70 часов), поэтому он может быть использован один раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: диспепсия, изредка геморрагии.

Пироксикам ингибирует образование интерлейкина-1, который стимулирует пролиферацию синовиальных клеток и продукцию ими нейтральных протеолитических ферментов (коллагеназы, эластазы) и простагландина Е. ИЛ-1 активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, фибробластов и синовиальных клеток.

В плазме крови на 99% связан с белками. У больных ревматоидным артритом хорошо проникает в синовиальную жидкость. Дозы от 10 до 20 мг (1 или 2 таблетки) вызывают анальгетический (через 30 минут после приема) и жаропонижающий эффекты, а более высокие дозы (20-40 мг) - противовоспалительный (к концу 1 недели постоянного приема). В отличие от аспирина он меньше раздражает ЖКТ.

Препарат используют при РА, анкилозирующем спондилите, остеоартрите и при обострении подагры.

Все названные выше средства, за исключением салицилатов, имеют более выраженное противовоспалительное действие, чем другие средства.

Они хорошо подавляют экссудативное воспаление и сопровождающий его болевой синдром и существенно менее активно воздействуют на альтернативную и пролиферативную фазы.

Эти препараты лучше переносятся больными, чем аспирин и салицилаты, индометацин, бутадион. Данные препараты именно поэтому стали в основном использоваться как противовоспалительные средства. Отсюда они получили и название - НПВС (нестероидные противовоспалительные средства). Однако, кроме этих новых НПВС, к нестероидным ПВС по большому счету относят сейчас и старые средства - ненаркотические анальгетики.

Все новые НПВС менее токсичны, чем салицилаты и индометацин.

На деструктивные процессы в хрящевой и костной тканях НПВС не только не оказывают тормозящего влияния, но в ряде случаев могут даже их провоцировать. Они нарушают способность хондроцитов синтезировать ингибиторы протеаз (коллагеназы, эластазы) и этим усиливают повреждение хряща и костей. Ингибируя синтез простагландинов, НПВС тормозят синтез гликопротеинов, гликозаминогликанов, коллагена и других протеинов, необходимых для регенерации хрящей. К счастью, ухудшение наблюдается лишь у некоторых больных, у большинства же ограничение воспаления может предотвратить дальнейшее развитие патологического процесса.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ И ИХ АНАЛОГОВ. Часть 1

Гормоны - это химические субстанции, являющиеся биологически активными веществами, продуцируемые железами внутренней секреции, поступающие в кровь и действующие на органы или ткани-мишени.

Термин "гормон" происходит от греческого слова "hormao" - возбуждать, заставлять, побуждать к активности. В настоящее время удалось расшифровать структуру большинства гормонов и синтезировать их.

По химическому строению гормональные препараты, как и гормоны классифицируются:

а) гормоны белковой и пептидной структуры (препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, парашитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин);

б) производные аминокислот (йодсодержащие производные тиронина - препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников);

в) стероидные соединения (препараты гормонов коры надпочечников и половых желез) .

В целом, эндокринология сегодня изучает уже более 100 химических веществ, синтезируемых в различных органах и системах организма специализированными клетками.

Различают следующие виды гормональной фармакотерапии:

1) заместительная терапия (например, введение инсулина больным сахарным диабетом);

2) ингибирующая, угнетающая терапия с целью подавления продукции собственных гормонов при их избытке (например, при тиреотоксикозе);

3) симптоматическая терапия, когда у больного никаких гормональных нарушений в принципе нет, а гормоны врач назначает по другим показаниям - при тяжелом течении ревматизма (как противовоспалительные средства), тяжелые воспалительные заболевания глаз, кожи, аллергические заболевания и т. д.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ГОРМОНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Эндокринная система вместе с ЦНС и иммунной и под их влиянием регулируют гомеостаз организма. Взаимосвязь ЦНС и эндокринной системы осуществляется через гипоталамус, нейросекреторные клетки которого (реагирующие на ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин) синтезируют и выделяют различные релизинг-факторы и их ингибиторы, так называемые либерины и статины, усиливающие или блокирующие высвобождение соответствующих тропных гормонов из передней доли гипофиза (то есть аденогипофиза). Таким образом, релизинг-факторы гипоталамуса, воздействуя на аденогипофиз, изменяют синтез и выделение гормонов последнего. В свою очередь, гормоны передней доли гипофиза стимулируют синтез и выделение гормонов органов-мишеней.

В аденогипофизе (передней доле) синтезируются соответственно следующие гормоны:

- аденокортикотропный (АКТГ);
- соматотропный (СТГ);
- фолликулостимулирующий и лютеотропный гормоны (ФСГ, ЛТГ);
- тиреотропный гормон (ТТГ).

В отсутствие гормонов аденогипофиза железы-мишени не только прекращают функционировать, но и атрофируются. Напротив, при повышении в крови уровня гормонов, выделяемых железами-мишенями, изменяется скорость синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе и снижается чувствительность к ним гипофиза, что ведет к снижению секреции соответствующих тропных гормонов аденогипофиза. С другой стороны, при снижении в плазме крови уровня гормонов желез-мишеней, усиливается выделение рилизинг-фактора и соответствующего тропного гормона. Таким образом, продукция гормонов регулируется по принципу обратной связи: чем меньше концентрация гормонов желез-мишеней в крови, тем больше выработка гормонов-регуляторов гипоталамуса и гормонов передней доли гипофиза. Об этом очень важно помнить при проведении гормональной терапии, так как гормональные препараты в организме больного тормозят синтез его собственных гормонов. В этой связи, назначая гормональные препараты, следует произвести полную оценку состояния больного во избежание непоправимых ошибок.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ (ПРЕПАРАТОВ)

Гормоны, в зависимости от химического строения, могут оказывать действие на генетический материал клетки (на ДНК ядра), или на специфические рецепторы, расположенные на поверхности клетки, на ее мембране, где они нарушают активность аденилатциклазы или изменяют проницаемость клетки для мелких молекул (глюкозы, кальция), что ведет к изменению функционального состояния клеток.

Стероидные гормоны, связавшись с рецептором, мигрируют в ядро, связываются со специфическими участками хроматина и, таким образом, увеличивают скорость синтеза специфической м-РНК в цитоплазму, где увеличивается скорость синтеза специфического белка, например, фермента.

Катехоламины, полипептиды, белковые гормоны изменяют активность аденилатциклазы, повышают содержание цАМФ, в результате чего меняется активность ферментов, мембранная проницаемость клеток и пр.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В поджелудочной железе человека, преимущественно в хвостовой ее части, содержится примерно 2 млн. островков Лангерганса, составляющих 1% от ее массы. Островки состоят из альфа-, бета- и дельта-клеток, вырабатывающих соответственно глюкагон, инсулин и соматостатин (ингибирующий секрецию гормона роста).

В данной лекции нас интересует секрет бета-клеток островков Лангерганса - ИНСУЛИН, так как в настоящее время препараты инсулина являются ведущими противодиабетическими средствами.

Инсулин впервые был выделен в 1921 году Banting, Best - за что они в 1923 году получили Нобелевскую премию. Изолирован инсулин в кристаллической форме в 1930 году (Abel).

В норме инсулин является основным регулятором уровня глюкозы в крови. Даже небольшое повышение содержания глюкозы в крови вызывает секрецию инсулина и стимулирует его дальнейший синтез бета-клетками.

Механизм действия инсулина связан с тем, что гормон усиливает усвоение тканями глюкозы и способствует ее превращению в гликоген. Инсулин, повышая проницаемость мембран клеток для глюкозы и снижая тканевый порог к ней, облегчает проникновение глюкозы в клетки. Помимо стимуляции транспорта глюкозы в клетку, инсулин стимулирует транспорт в клетку аминокислот и калия.

Клетки очень хорошо проницаемы для глюкозы; в них инсулин увеличивает концентрацию глюкокиназы и гликогенсинтетазы, что приводит к накоплению и откладыванию глюкозы в печени в виде гликогена. Помимо гепатоцитов, депо гликогена являются также клетки поперечно-полосатой мускулатуры.

При недостатке инсулина глюкоза не будет в должной мере усваиваться тканями, что выразится гипергликемией, а при очень высоких цифрах глюкозы в крови (более 180 мг/л) и глюкозурией (сахар в моче). Отсюда и латинское название сахарного диабета: "Diabetes mellitus" (сахарное мочеизнурение).

Потребность тканей в глюкозе различна. В ряде тканей - головной мозг, клетки зрительного эпителия, семяпродуцирующий эпителий - образование энергии происходит только за счет глюкозы. В других тканях для выработки энергии, помимо глюкозы, могут использоваться жирные кислоты.

При сахарном диабете возникает ситуация, при которой среди "изобилия" (гипергликемия) клетки испытывают "голод".

В организме больного, помимо углеводного обмена, извращаются и другие виды обмена. При дефиците инсулина наблюдается отрицательный азотистый баланс, когда аминокислоты преимущественно используются в глюконеогенезе, этом расточительном превращении аминокислот в глюкозу, когда из 100 г белка образуется 56 г глюкозы.

Жировой обмен также нарушен, и это, прежде всего, связано с повышением в крови уровня свободных жирных кислот (СЖК), из которых образуются кетоновые тела (ацетоуксусная кислота). Накопление последних ведет к кетоацидозу вплоть до комы (кома - крайняя степень нарушения метаболизма при сахарном диабете). Кроме того, в этих условиях развивается резистентность клеток к инсулину.

По данным ВОЗ, в настоящее время число больных сахарным диабетом на планете достигло 1 млрд. человек. По смертности диабет занимает третье место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований, поэтому сахарный диабет - острейшая медико-социальная проблема, требующая чрезвычайных мер для решения.

По современной классификации ВОЗ популяция больных сахарным диабетом делится на два основных типа :

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ранее называвшийся юношеским) - ИЗСД (СД-I) развивается в результате прогрессирующей гибели бета-клеток, а значит связан с недостаточностью секреции инсулина. Этот тип дебютирует в возрасте до 30 лет и связан с мультифакториальным типом наследования, так как ассоциируется с наличием ряда генов гистосовместимости первого и второго классов, например, HLA-DR4 и

HLA-DR3. Лица с наличием обоих антигенов -DR4 и

-DR3 подвержены наибольшему риску развития инсулинзависимого сахарного диабета.

Доля больных инсулинзависимым сахарным диабетом составляет 15-20% от общего числа.

2. Инсулиннезависимый сахарный диабет - ИНЗСД - (СД-II). Эта форма диабета называется диабетом взрослых, так как дебютирует обычно после 40 лет.

Развитие этого типа сахарного диабета не связано с главной системой гистосовместимости человека. У больных этим типом диабета в поджелудочной железе обнаружено нормальное или умеренно сниженное количество инсулинпродуцирующих клеток и в настоящее время считается, что ИНСД развивается в результате сочетания резистентности к инсулину и функционального нарушения способности бета-клеток больного секретировать компенсаторное количество инсулина. Доля больных этой формой диабета составляет 80-85%.

Помимо двух основных типов выделяют :

3. Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.

4. Вторичный, симптоматический сахарный диабет (эндокринного генеза: зоб, акромегалия, заболевания поджелудочной железы).

5. Диабет беременных.

В настоящее время сложилась определенная методология, то есть система принципов и взглядов на лечение больных сахарным диабетом, ключевыми из которых являются :

1) компенсация дефицита инсулина;

2) коррекция гормонально-метаболических нарушений;

3) коррекция и профилактика ранних и поздних осложнений.

Согласно последним принципам лечения, главными методами терапии больных сахарным диабетом остаются следующие три традиционных компонента :

1) диета;

2) препараты инсулина для больных инсулинзависимым сахарным диабетом;

3) сахароснижающие пероральные средства для больных инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Кроме того, важным является соблюдение режима и степени физических нагрузок. Среди фармакологических средств, используемых для лечения больных сахарным диабетом, имеются две основные группы препаратов :

I. Препараты инсулина.

II. Синтетические пероральные (таблетированные) противодиабетические средства.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Все препараты инсулина, выпускаемые мировыми фармацевтическими фирмами, различаются в основном по трем основным признакам :

- 1) по происхождению;
- 2) по скорости наступления эффектов и их продолжительности;
- 3) по способу очистки и степени чистоты препаратов.

I. По происхождению различают :

а) природные (биосинтетические), естественные, препараты инсулинов, изготавливаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота, например, инсулин ленте GPP, ультраленте МС а чаще свиней (например, актрапид, инсулрап СПП, монотард МС, семиленте и др.);

б) синтетические или, более точно, видоспецифические, человеческие инсулины. Эти препараты получают с помощью методов генной инженерии путем ДНК-рекомбинантной технологии, а потому чаще всего их называют ДНК-рекомбинантными препаратами инсулина (актрапид НМ, хомофан, изофан НМ, хумулин, ультратард НМ, монотард НМ и др.).

II. По способу очистки и чистоте препаратов различают :

а) кристаллизованные (плохо очищенные), но не хроматографированные - это большинство так называемых "традиционных" препаратов инсулина, выпускаемых ранее в нашей стране (инсулин для инъекций), но снятых с производства;

б) кристаллизованные и фильтрованные через гели ("молекулярное сито") - так называемые одноили монопиковые инсулины (актрапид, инсулрап и др.);

в) кристаллизованные и очищенные посредством "молекулярного сита" и ионообменной хроматографии

- так называемые монокомпонентные инсулины (актрапид МС, семиленте МС, монотард МС, ультраленте МС).

Кристаллизованные, но нехроматографированные инсулины, являются как правило, препаратами инсулинов естественного происхождения. Они содержат различные примеси в виде молекул проинсулина, глюкагона, С-пептида (связывающего Аи В-цепи проинсулина), соматостатина и других белков. В этих препаратах содержание проинсулина составляет более 10000 частиц на миллион.

Высокоочищенные препараты инсулина (путем фильтрации через гели), называемые монопиковыми, так как на хроматограмме виден только один пик, содержат примесей менее 3000 (от 50 до 3000), а еще более улучшенные - монокомпонентные - менее 10 частиц на миллион частиц инсулина. Монокомпонентные препараты приобретают все большее значение. III. По скорости наступления эффектов и их продолжительности различают :

а) препараты быстрого короткого действия (актрапид, актрапид МС, актрапид НМ, инсулрап, хоморап 40, инсуман рапид и др.). Начало действия этих препаратов - через 15-30 минут, длительность действия составляет 6-8 часов;

б) препараты средней продолжительности действия (начало действия через 1-2 часа, общая продолжительность эффекта - 12-16 часов); - семиленте МС; - хумулин Н, хумулин ленте, хомофан; - ленте, ленте МС, монотард МС (2-4 часа и 20-24 часов соответственно);

- илетин I НПХ, илетин II НПХ;

- инсулонг СПП, инсулин ленте GPP, SPP и др.

в) препараты средней продолжительности в смеси с инсулином короткого действия: (начало действия 30 минут; длительность - от 10 до 24 часов);

- актрафан НМ;

- хумулин М-1; М-2; М-3; М-4 (продолжительность действия до 12-16 часов);

- инсуман комб. 15/85; 25/75; 50/50 (действует в течение 10-16 часов).

г) препараты длительного действия :

- ультраленте, ультраленте МС, ультраленте НМ (до 28 часов);
- инсулин суперленте СПП (до 28 часов);
- хумулин ультраленте, ультратард НМ (до 24-28 часов).

АКТРАПИД, получаемый из бета-клеток островков поджелудочной железы свиньи, выпускается как официальный препарат во флаконах по 10 мл, чаще всего с активностью по 40 ЕД в 1 мл. Вводят его парентерально, чаще всего под кожу. Этот препарат (как и все препараты подгруппы инсулинов быстрого короткого действия) оказывает быстрое сахаропонижающее действие. Эффект развивается через 15-20 минут, а пик действия отмечается через 2-4 часа. Общая продолжительность сахароснижающего влияния - 6-8 часов у взрослых, а у детей до 8-10 часов.

Достоинства препаратов инсулина быстрого короткого действия (актрапида) :

- 1) действуют быстро;
- 2) дают физиологический пик концентрации в крови;
- 3) действуют кратковременно.

Основной недостаток - кратковременность действия, что требует повторных инъекций . Показания для использования препаратов инсулина быстрого короткого действия :

1. Лечение больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Препарат вводят под кожу.
2. При самых тяжелых формах инсулиннезависимого сахарного диабета у взрослых.
3. При диабетической (гипергликемической) коме. В этом случае препараты вводят как под кожу, так и в вену.

Дозирование инсулина - вопрос чрезвычайно сложный, так как нужен индивидуальный подбор доз.

Один из самых примитивных способов расчета дозы инсулина - на один грамм сахара в моче больного необходимо ввести 1 ЕД инсулина. Первые инъекции инсулина и подбор оптимальной дозы желателно производить в условиях стационара. При этом стараются подобрать не абстрактную дозу, а конкретную. Больному расписывают всю диету на неделю вперед.

4. Очень редко препараты используются в качестве анаболического средства у детей с ослабленным питанием. В этом случае препарат вводят под кожу для повышения аппетита.

По данному показанию препараты используют у больных при общем упадке питания, истощении, фурункулезе, тиреотоксикозе, рвоте, хронических гепатитах.

5. Препараты могут входить в состав поляризующей смеси (калий, глюкоза и инсулин) для поддержания работы миокарда при сердечных аритмиях (когда регистрируется явление гипокалигемии, например, при интоксикации сердечными гликозидами).

6. В психиатрической клинике препараты ранее использовались при проведении у больных шизофренией шоковой терапии (путем достижения гипогликемической комы). Сейчас данного показания практически нет, так как существует масса хороших психотропных средств.

7. Препараты показаны больным инсулиннезависимым сахарным диабетом при беременности, так как сахароснижающие средства не оказывают тератогенного действия.

8. Лицам с инсулиннезависимым сахарным диабетом при проведении полостных и других больших оперативных вмешательств, при инфекционных заболеваниях.

Кроме препаратов инсулина короткого и быстрого действия, выделяют инсулины пролонгированного действия. Наличие в этих препаратах основных белков - протамина и глобина, цинка, а также солевого буфера изменяет скорость наступления сахароснижающего эффекта, время максимального действия, то есть пик действия и общую продолжительность действия. В результате такой смеси получается суспензия, которая медленно всасывается, поддерживая невысокую дозу препарата в крови в течение длительного времени. Сейчас препаратов инсулина пролонгированного действия очень много (см. классификацию). Вводятся все эти препараты только подкожно.

Достоинства пролонгированных препаратов инсулина :

- 1) препараты вводятся всего два или один раз в сутки;
- 2) препараты имеют высокий рН, что делает их инъекции менее болезненными и инсулин действует быстрее.

Недостатки :

1) отсутствие физиологического пика, из чего следует, что эти препараты нельзя вводить больным с тяжелой формой сахарного диабета и их следует использовать при относительно легких и среднетяжелых формах;

2) препараты категорически нельзя вводить в вену (во избежание эмболии);

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

1. Самое частое, грозное и опасное - это развитие ГИПОГЛИКЕМИИ. Этому способствуют :

- передозировка;
- несоответствие введенной дозы и принятой пищи;
- большая физическая нагрузка;
- заболевания печени и почек;
- прочее (алкоголь).

Первые клинические симптомы гипогликемии (вегетотропные эффекты "быстрых" инсулинов): раздражительность, беспокойство, мышечная слабость, депрессия, изменение остроты зрения, тахикардия, потливость, тремор, бледность кожных покровов, "гусиная кожа", чувство страха. Снижение температуры тела при гипогликемической коме имеет диагностическое значение.

Препараты пролонгированного действия обычно вызывают гипогликемию ночью (кошмарные сны, потливость, беспокойство, головная боль при пробуждении - церебральная симптоматика).

Больному при использовании препаратов инсулина всегда необходимо иметь при себе небольшое количество сахара, кусочек хлеба, которые, при наличии симптомов гипогликемии, необходимо быстро съесть. Если больной в коме, то следует вводить в вену глюкозу. Обычно бывает достаточно 20-40 мл 40% раствора. Можно также ввести 0, 5 мл адреналина под кожу или 1 мг глюкагона (в растворе) в мышцу.

В последнее время, во избежание этого осложнения, на Западе появились и внедрены в практику новые достижения в области техники и технологии инсулинотерапии. Это связано с созданием и использованием технических устройств, осуществляющих непрерывное введение инсулина с помощью аппарата закрытого типа, который регулирует скорость инфузии инсулина в соответствии с уровнем гликемии, либо способствует введению инсулина по заданной программе с помощью дозаторов или микронасосов. Внедрение этих технологий позволяет проводить интенсивную инсулинотерапию с приближением, в какой-то степени, уровня инсулина в течение суток к физиологическому. Это способствует достижению в короткое время компенсации сахарного диабета и поддержанию ее на стабильном уровне, нормализации других метаболических показателей.

Наиболее простым, доступным и безопасным способом осуществления интенсивной инсулинотерапии является введение инсулина в виде подкожных инъекций с помощью специальных устройств типа "шприц-ручка" ("Новопен" - Чехословакия, "Ново" - Дания и др.). С помощью этих аппаратов можно легко дозировать и проводить практически безболезненные инъекции. Благодаря автоматической регулировке пользоваться шприцом-ручкой очень просто даже для больных со сниженным зрением.

2. Аллергические реакции в виде зуда, гиперемии, болевых ощущений в месте введения; крапивница, лимфаденопатия.

Аллергия может быть не только на инсулин, но и на протамин, так как последний также является белком. Поэтому лучше использовать препараты, не содержащие белка, например, инсулин ленте. При аллергии на бычий инсулин его заменяют на свиной, антигенные свойства которого менее выражены (так как этот инсулин отличается от человеческого на одну аминокислоту). В настоящее время в связи с этим осложнением инсулинотерапии созданы высокоочищенные препараты инсулина: монопиковые и монокомпонентные инсулины. Высокая чистота монокомпонентных препаратов обеспечивает снижение выработки антител к инсулину, и поэтому перевод больного на монокомпонентный инсулин способствует снижению концентрации в крови антител к инсулину, увеличению концентрации свободного инсулина, а значит, способствует снижению дозы инсулина.

Еще большими преимуществами обладает видоспецифический человеческий инсулин, полученный ДНК-рекомбинантным способом, то есть методом генной инженерии. Этот инсулин обладает еще меньшими антигенными свойствами, хотя полностью от этого не освобожден. Поэтому рекомбинантный монокомпонентный инсулин используется при аллергии на инсулин, при инсулинрезистентности, а также у больных с впервые выявленным сахарным диабетом, особенно у молодежи и детей.

3. Развитие резистентности к инсулину. Данный факт связывают с выработкой антител к инсулину. В этом случае дозу требуется повысить, а также использовать человеческий или свиной монокомпонентный инсулин.

4. Липодистрофия в месте инъекций. В этом случае следует изменить место введения препарата.

5. Снижение концентрации калия в крови, что необходимо регулировать при помощи диеты.

Несмотря на наличие в мире хорошо разработанных технологий получения высокоочищенных инсулинов (монокомпонентных и человеческих, полученных с помощью ДНК-рекомбинантной технологии), в нашей стране сложилась драматическая ситуация с отечественными инсулинами. После серьезного анализа их качества, включая и международную экспертизу, производство остановлено. В настоящее время идет модернизация технологий. Это вынужденная мера и образовавшийся дефицит компенсируется закупками за рубежом, в основном у фирм "Ново", "Плива", "Эли Лилли" и "Хехст".

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ (ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ) ПЕРОРАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

I. Стимулирующие секрецию эндогенного инсулина (препараты сульфонилмочевины) : 1. Препараты первой генерации :

а) хлорпропамид (син.: диабинеф, катанил и др.);

б) букарбан (син.: оранил и др.);

в) бутамид (син.: орабет и др.);

г) толиназе.

2. Препараты второй генерации :

а) глибенкламид (син.: манинил, орамид и др.);

б) глипизид (син.: минидиаб, глибинеф);

в) гликвидон (син.: глюренорм);

г) гликлазид (син.: предидан, диабетон).

II. Влияющие на метаболизм и всасывание глюкозы (бигуаниды) :

а) буформин (глибутид, адебит, силубин ретард, диметил бигуанид);

б) метформин (глиформин). III. Замедляющие всасывание глюкозы :

а) глюкобай (акарбоза);

б) гуарем (гуаровая смола).

Идея использования таблетированных сахароснижающих средств зародилась в 1942 году, когда при использовании антимикробных сульфаниламидов было обращено внимание на снижение при этом уровня сахара в крови. Позднее были разработаны сульфаниламидные препараты, обладающие гипогликемической активностью, но без антимикробного эффекта.

БУТАМИД (Butamidum; вып. в таб. по 0, 25 и 0, 5) - препарат первой генерации, производное сульфонилмочевины. Механизм его действия связывают со стимулирующим действием на бета-клетки поджелудочной железы и усиленной секрецией ими инсулина. Начало действия через 30 минут, его продолжительность - 12 часов. Назначают препарат 1-2 раза в сутки. Выделяется бутамид почками. У этого препарата хорошая переносимость.

Побочные эффекты :

1. Диспепсия.

2. Аллергия.

3. Лейкоцитопения, тромбоцитопения.

4. Гепатотоксичность.

5. Возможно развитие толерантности.

ХЛОПРОПАМИД (Chlorpropamidum; вып. в таб. по 0, 25 и 0, 1) отличается от бутамида более высокой активностью и более длительным действием. После однократного приема, действие длится около 36 часов. Вместе с тем, этот препарат токсичнее, а побочные эффекты более выражены и наблюдаются чаще.

Эти два препарата применяются при СД-II легкой и средней тяжести. Препараты производных сульфонилмочевины первой генерации дозируются как правило в десятых долях грамма.

Противодиабетические препараты, производные сульфонилмочевины второго поколения, более активны, менее токсичны, дозируются в миллиграммах.

ГЛИБЕНКЛАМИД (Glibenclamidum; вып. в таб. по 0, 005) - основной препарат второй генерации. Механизм действия до конца неясен. Препарат стимулирует бета-клетки поджелудочной железы, отличается большой активностью, быстрой всасываемостью, хорошей переносимостью, и помимо гипогликемического эффекта, обладает гиполипидемическим эффектом, снижает тромбогенные свойства крови. Применяется глибенкламид у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом легкой и средней степеней тяжести. Назначают препарат 1-2 раза после еды.

ГЛИКЛАЗИД (диабетон, преиан) обладает сахароснижающим, ангиопротекторным эффектом, так как противодействует развитию микротромбозов, тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, восстанавливает процесс физиологического пристеночного фибринолиза. Это очень важно, так как у больных с сахарным диабетом очень часты ангиопатии. Эти оригинальные антитромботический и профибринолитический эффекты позволяют снизить риск самого грозного осложнения сахарного диабета - ретинопатии. Этот препарат предназначен для лечения больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с микроангиопатиями.

ГЛИКВИДОН (син.: глюренорм) интересен тем, что обладает не только хорошим сахароснижающим эффектом. Около 95% препарата выводится через печень (ЖКТ), что весьма ценно при почечной недостаточности.

Препарат назначают больным с инсулиннезависимым сахарным диабетом с патологией почек. Возможные осложнения при терапии препаратами первой группы :

1. Гипогликемия (самое частое и грозное) вследствие :

а) взаимодействия производных сульфонилмочевины с другими лекарственными средствами, такими как противомикробные сульфаниламиды, антикоагулянты непрямого действия, ненаркотические анальгетики (бутадиион, салицилаты), левомицетин (в результате более сильного аффинитета к белкам плазмы эти средства могут вытеснять антидиабетические препараты, что может вызвать явления гипогликемической комы);

б) передозировки;

в) физической нагрузки;

г) несоответствия пищевого рациона дозе препарата;

д) снижения функциональной активности печени, почек.

2. Аллергические реакции.

3. Лейкопении.

4. Желтуха.

5. Извращение обмена алкоголя (тетурамоподобный эффект).

6. Тератогенность.

БИГУАНИДЫ - производные гуанидина. Наиболее известны два препарата:

- буформин (глибутид, адебит);

- метформин.

ГЛИБУТИД (Glibutidum; вып. в таб. по 0, 05) - наиболее известный и широко применяемый препарат этой группы. Механизм действия до конца неясен. Считается, что препарат :

1) способствует поглощению глюкозы мышцами, в которых накапливается молочная кислота;

2) увеличивает липолиз;

3) снижает аппетит и массу тела;

4) нормализует белковый обмен (в этой связи препарат назначают при избытке веса).

Однако бигуаниды становятся все менее популярными среди больных, страдающих сахарным диабетом, так как вызывают молочнокислый ацидоз. Наиболее часто они применяются у больных СД-II, сопровождающимся ожирением.

ГЛЮКОБАЙ (акарбоза; вып. в таб. по 0, 05, 0, 1) - гипогликемическое средство, замедляющее всасывание глюкозы в кишечнике. Препарат угнетает интестинальные альфа-глюкозидазы, замедляет усвоение углеводов и тем самым снижает поглощение глюкозы из сахаридов. Не вызывает изменения массы тела.

Показание к применению :

Инсулинзависимый сахарный диабет (режим дозирования индивидуален: начинают с 50 мг 3 раза в сутки, через неделю дозу повышают до 100 мг три раза в сутки. Максимальная суточная доза

- 200 мг три раза в сутки. Средняя доза - 300 мг в сутки).

Побочные эффекты : тошнота, диарея, метеоризм, боли в эпигастрии.

Противопоказания :

1. Повышенная чувствительность к акарбозе, хронические заболевания ЖКТ, протекающие с нарушением всасывания в кишечнике.

2. Беременность.

3. Лактация.

Ввиду особенностей действия на ЖКТ препарат нельзя применять совместно с антацидами, холестирамином, ферментами ЖКТ.

ГУАРЕМ (Guarem; вып. в гранулах в пакетиках по 5, 0). Фармакологические эффекты :

1. Снижение всасывания углеводов, уменьшение гипергликемии;

2. Гипохолестеринемический эффект (снижение концентрации холестерина и липопротеидов низкой плотности).

Показания к применению :

1. Сахарный диабет.

2. Гиперхолестеринемия.

3. Ожирение.

Режим назначения: первую неделю - по половине пакетика 3 раза в сутки во время еды, запивая водой. Затем дозу увеличивают до 1 пакетика три раза в сутки.

Побочное действие : тошнота, метеоризм, диарея (в начале курса лечения).

Противопоказание - повышенная чувствительность к препарату.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ И ИХ АНАЛОГОВ. Часть 2

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ)

Это очень важная группа препаратов, которая широко используется в клинической практике.

Выделяют две основные группы гормонов :

1. Минералокортикоидные гормоны (кортикостероиды, вызывающие преимущественно натрий-задерживающий эффект) : а) альдостерон; б) 11-дезоксикортикостерон.

2. Глюкокортикоидные гормоны (кортикостероиды, влияющие на отложение гликогена в печени) : а) кортизол (гидрокортизон); б) кортизон; в) 11-дезоксикортизол; г) 11-дегидрокортикостерон.

Помимо этих групп выделяют группу половых гормонов :

- андростерон;

- андростендиол;
- эстрон и прогестерон.

Перечисленные гормоны являются натуральными, естественными. В настоящее время синтезированы фармакологические препараты - полные аналоги этих гормонов.

ПРЕПАРАТЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ ГОРМОНОВ - ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Следует сказать, что синтетические препараты - аналоги естественных глюкокортикоидных гормонов имеют еще и слабую минералокортикоидную активность (задержка ионов натрия, воды, потеря ионов калия и кальция). В последние годы была создана целая серия синтетических гормональных препаратов, имеющих, в основном, только глюкокортикоидную активность :

- 1) преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, мазипредон;
- 2) дексаметазон (наиболее активен при ревматизме);
- 3) триамцинолон;
- 4) беклометазон (бекотид), флунизолит (ингакорт);
- 5) бетаметазон;
- 6) флуметазон, флукортолон, флуоцинолон.
- 7) будесонид и др.

Новые препараты практически полностью лишены минералокортикоидной активности. Фармакологические эффекты синтетических средств совпадают с физиологическими. При этом фармакологическое действие всех глюкокортикоидов по направленности практически одинаково. Они выделяются в ответ на стресс, адаптируя организм, мобилизуя и повышая его резистентность. Поэтому глюкокортикоиды оказывают многообразное действие на все виды обмена : белковый, углеводный, жировой.

I. Влияние глюкокортикоидов на углеводный обмен :

- в периферических тканях, например в мышцах, ингибируется синтез белка из аминокислот (антиметаболическое действие), уровень аминокислот в крови значительно возрастает;
- в печени стимулируется синтез глюкозы из аминокислот (глюконеогенез), синтез белка в печени и почках уменьшается;
- снижается поглощение, усвоение и утилизация глюкозы тканями, что ведет к повышению уровня глюкозы в крови (гипергликемия), снижается резорбция углеводов в ЖКТ.

II. Влияние глюкокортикоидов на белковый обмен :

- глюкокортикоиды усиливают мобилизацию аминокислот из тканей, в частности из скелетных мышц, и тормозят синтез белка, в частности в костях (остеопороз).

III. Влияние глюкокортикоидов на жировой обмен :

- глюкокортикоиды играют "разрешающую" роль в мобилизации жиров из депо (что происходит также под действием адреналина и гормона роста). При длительном применении гормонов происходит перераспределение жира. В одних тканях происходит усиление процессов липолиза (конечности), при этом возрастает количество свободных жирных кислот в плазме крови, а в других тканях происходит усиление процессов липогенеза (верхняя часть туловища, лицо - "лунообразное лицо", шея - "горб буйвола"). В крови возникает гиперхолестеринемия.

IV. Влияние глюкокортикоидов на водно - электролитный обмен :

- природные и первые синтетические глюкокортикоиды оказывают слабое натрий-задерживающее, а также кальций- и калий-выводящее действие. Поэтому при назначении больному больших доз (более 300 мг/сут) наблюдается достаточная задержка натрия.

Новые синтетические аналоги естественных глюкокортикоидов этой активностью не обладают и даже, наоборот, могут вызывать значительную потерю ионов натрия с мочой.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ВОСПАЛЕНИЕ

Глюкокортикоидные гормоны угнетают все основные фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию. В этой связи существует много гипотез.

Наиболее приемлемы следующие :

1. Глюкокортикоиды стабилизируют мембраны клеток и лизосом (мембраностабилизирующий эффект), ограничивая тем самым выход из них ферментов и, в результате, повреждение тканей (при воспалении, гипоксии, шоке, ожогах). Глюкокортикоиды способствуют поддержанию целостности клеточной мембраны даже в присутствии токсинов, что снижает отечность клеток.

2. Глюкокортикоиды усиливают синтез липомодулина - эндогенного ингибитора фосфолипазы А-2, угнетая этим ее активность. Фосфолипаза А-2 способствует мобилизации арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран и образованию метаболитов этой кислоты (простагландины и лейкотриены), которые играют ключевую роль в процессе воспаления.

Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют синтез межклеточного вещества - гиалуроновой кислоты, понижающей проницаемость сосудистой стенки. Уменьшение экссудации связывают также со снижением секреции гистамина, а также с изменением чувствительности адренорецепторов к катехоламинам (адреналин). Тонус сосудов повышается, а проницаемость снижается.

Угнетение глюкокортикоидами пролиферации связывают со снижением синтеза белка и уменьшением поступления лейкоцитов в ткани. Происходит ограничение хемотаксиса, спонтанной миграции.

Таким образом кортикостероиды не влияют на причину воспаления, поэтому их противовоспалительная активность неспецифична и наблюдается как при системном, так и при местном их применении.

АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ И ИММУНОДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Глюкокортикоиды вызывают как абсолютную, так и относительную Т-лимфоцитопению, то есть угнетают клеточный иммунитет.

Глюкокортикоиды тормозят реакцию отторжения трансплантата, так как подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

При этом гормоны этой группы не изменяют выработку антител В-лимфоцитами, а также образование иммунных комплексов.

Глюкокортикоиды угнетают фагоцитоз и переваривающую функцию микрофагов и макрофагов.

Кроме того, глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецеп-

торов к катехоламинам (пермиссивный эффект).

Таким образом, учитывая то, что глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивным влиянием, связанным с действием на различные этапы иммунного ответа, становится понятным, почему глюкокортикоиды повышают подверженность организма к различным бактериальным, грибковым, вирусным и паразитарным инфекциям.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Глюкокортикоидные гормоны вызывают быстрый лизис лимфоидной ткани и лимфопению на фоне общего лейкоцитоза. Происходит снижение числа эозинофилов.

Однако, в то же время, глюкокортикоиды способствуют повышению уровня тромбоцитов и эритроцитов.

Следует помнить, что помимо всех перечисленных эффектов глюкокортикоиды обладают еще одним чисто фармакологическим эффектом - они воспроизводят эффекты естественных гормонов при их дефиците в организме.

Показания к применению препаратов глюкокортикоидных гормонов :

1. Как средство заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности (при болезни Аддисона) в комбинации с минералокортикоидами).

2. Как средство противовоспалительной терапии :

- при коллагенозах (диффузных заболеваниях соединительной ткани, например, ревматизм, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка); Обычно по этому показанию глюкокортикоиды назначают в комбинации с другими средствами при самых тяжелых случаях :

- при тяжелых формах гломерулонефрита;

- при тяжелых формах гепатита;
- при заболеваниях глаз воспалительной этиологии (интерстициальный кератит, конъюнктивиты, ириты, иридоциклиты, симпатическая офтальмия и т. д.);

- при заболеваниях кожи (воспалительные дерматозы, экзема, псориаз и др.).

3. Как средство противоаллергической терапии :

- при бронхиальной астме;
- при аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении.

4. С целью снижения проницаемости сосудистой стенки, мембран вообще :

- при остром отеке мозга и легких;
- при токсических и токсикосептических формах пневмоний (особенно у детей);
- токсические, токсикосептические поражения ЖКТ стафилококковой и вирусной этиологии;
- при комплексной терапии шока (любого).

5. С целью влияния на систему крови :

- при анемиях, тромбоцитопениях;
- при лимфоидных лейкозах, лимфоме;
- для подавления реакции отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей.

При всех показаниях следует помнить о том, что глюкокортикоиды не действуют на основные пусковые механизмы развития перечисленных патологий, а только подавляют симптоматику. В этой связи глюкокортикоиды - средства паллиативной (поддерживающей) терапии.

ТАКТИКА ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Глюкокортикостероидная терапия различается в зависимости от клинических задач, способов введения препаратов, величины применяемых доз, длительности и схем лечения. Оптимальные режимы дозирования и выбор пути введения направлены на повышение эффективности терапии и на снижение риска развития нежелательных эффектов.

Среди способов введения препаратов наиболее частый - пероральный. При ургентной терапии применяется внутривенное введение препаратов. Внутримышечно применяются специальные формы пролонгированных препаратов, однако, необходимо учитывать нежелательные эффекты, часто возникающие при данном виде введения препаратов :

- 1) атрофия мышечной ткани;
- 2) атрофия жировой ткани в месте инъекции.

Кроме того, данный вид введения не позволяет модулировать циркадные ритмы организма, что повышает риск супрессии гипоталамо-гипофизарной системы.

При лечении больных бронхиальной астмой используется ингаляционный вид введения аэрозольных препаратов (бекотид, ингакорт). В этом случае препараты оказывают мощный местный эффект при незначительном системном влиянии. Отсутствие системного действия обусловлено тем, что всасывания практически не происходит. Таким образом появляется возможность избежать многих побочных эффектов, свойственных системной кортикостероидной терапии.

Таким образом, использование гормональных препаратов в случае острой необходимости позволяет рассматривать их как обычные препараты. Использование лекарственных форм глюкокортикоидов для местного применения (мази, кремы, аэрозоли) также практически не опасно. Длительное же использование глюкокортикоидов оправдано лишь в случае тяжелой патологии. При назначении таблетированных лекарственных форм необходимо учитывать хронобиологические особенности и закономерности. Нужно стремиться к назначению препаратов через день, что уменьшает опасность угнетения коры надпочечников и неспецифической резистентности организма к инфекции. В случае непереносимости такого метода введения, лучше всего суточную дозу вводить однократно утром.

По срокам лечения различают два вида терапии глюкокортикоидами :

1. Кратковременная (интенсивная) глюкокортикостероидная терапия. Препараты вводятся однократно или в течение нескольких суток.

Этот вид терапии применяется по жизненным показаниям (шок любой этиологии, системные аллергические реакции, интоксикации). При этом необходимы максимальные дозировки. Синдрома отмены в этом случае не отмечается.

2. Длительная (поддерживающая) глюкокортикостероидная терапия.

Данный вид терапии применяется при лечении больных с подострым или хроническим течением заболевания, при обострении хронической патологии.

ОСОБЕННОСТИ СНИЖЕНИЯ ДОЗИРОВКИ И ОТМЕНЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Применение преднизолона в дозе более 10 мг уже через одну неделю вызывает функциональную недостаточность коры надпочечников, продолжающуюся 1-2 дня, а многомесячная терапия в дозах более 5 мг у половины больных ведет к структурной атрофии коры надпочечников.

При снижении суточной дозы глюкокортикоидов необходимо учитывать, что полным заместительным эффектом эндогенных гормонов обладают дозы препаратов (например, преднизолона), превышающие 10 мг. Поэтому снижение дозы преднизолона до 10-15 мг/сут с более высокой можно проводить быстро. Однако в дальнейшем все необходимо делать медленно, обычно не быстрее, чем на 2, 5-5 мг в течение 5-7 дней.

В течение полугода с момента отмены длительной глюкокортикостероидной терапии в случаях стрессов, присоединения инфекционных заболеваний следует вновь назначать гормональные препараты.

Перед хирургической операцией (даже при экстракции зуба, эндоскопических исследованиях) больному нужно дать 25-30 мг преднизолона, повторить за час до операции и далее через каждые шесть часов в течение суток.

ОСЛОЖНЕНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Количество осложнений и побочных эффектов очень велико, около 20-100%, в том числе :

1. Явления гипергликемии ("стероидный диабет").

В этой связи необходима диета, с ограничением углеводов, при необходимости применяют инсулин.

2. Снижение белкового синтеза, что реализуется в виде

- мышечных болей, повышенной мышечной утомляемости;
- остеопороза;
- задержки заживления ран;
- тератогенного действия;
- отставания детей в развитии и росте (при применении глюкокортикоидов в течении шести месяцев и более);
- снижения всасываемости (страдает слизистая желудка) ионов кальция и фосфора, что у детей приводит к рахиту;
- обострения или даже появления новых изъязвлений слизистой кишечника (торможение процессов пролиферации);
- помутнения хрусталика и развития катаракты. Особенно при длительном использовании глюкокортикоидов у детей;
- повышенной раздражительности у детей;
- повышения АД, задержки соли и жидкости, особенно у подростков;
- перераспределения жира ("лунообразное лицо", "горб буйвола");
- снижения иммунитета, иммунодепрессивного эффекта, что реализуется учащением простудных заболеваний.

3. Возможно развитие синдрома отмены, особенно при резкой отмене препаратов (надпочечниковая недостаточность). Поэтому, после длительного приема глюкокортикоидов, дозировки следует снижать крайне медленно. Можно провести стимуляцию коры надпочечников с помощью введения АКТГ или его синтетического аналога - кортикотропина.

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов :

1. Сахарный диабет.
2. Остеопороз.
3. Беременность.
4. Язвенная болезнь.
5. Наличие раневого процесса.
6. Гипертоническая болезнь.
7. Эпилепсия.

Все перечисленные противопоказания являются относительными.

В настоящее время с целью предупреждения осложнений, связанных с резорбтивным действием глюкокортикоидов, создано большое количество их лекарственных форм для местного применения. Например, выпускаемые фирмой "Гедеон Рихтер" (Венгрия) мази : апулеин (будесонид), ауробин, дермозолон, деперзолон (мазипредон), гидрокортизон, преднизолон, фторокорт (триамцинолон), микозолон; глазные капли : преднизолон; глазная мазь : гидрокортизон и др.

Большое распространение получают комбинированные мази, содержащие не только глюкокортикоиды, но и вещества, оказывающие антисептическое действие (например, "Ауробин"); антифунгальное и антимикробное действие ("Микозолон" и "Дермозолон") и др.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Под влиянием тиреотропного гормона аденогипофиза фолликулярными клетками щитовидной железы вырабатываются и поступают в кровь два основных йодсодержащих гормона :

- 1) тироксин (Т4);
- 2) трийодтиронин (Т3).

В интерстициальных клетках щитовидной железы вырабатывается гормон тирокальцитонин (кальцитонин). В молекуле тироксина содержится четыре атома йода, а в молекуле трийодтиронина - три. Т4 и Т3 находятся в плазме, частично, в связанном с белками и частично, в свободном состоянии. Содержание в плазме крови Т4 отражается количеством связанного с белками плазмы йода. Свободные гормоны являются физиологически активными, в то время как связанная фракция служит в качестве резерва. Несмотря на то, что в щитовидной железе тироксин синтезируется в большем количестве, чем трийодтиронин, последний обладает большей (в пять раз) активностью в отношении большинства тканей организма. В периферических тканях около 30% Т4 переходит в Т3.

В жизни этих гормонов выделяют три основных этапа, которые контролируются ТТГ аденогипофиза :

1. Захват железой йодидов.
2. Соединение йода с аминокислотой тирозином, которая содержится в молекуле тиреоглобулина, с образованием последовательно моно- и дийодтирозина.
3. При соединении двух молекул дийодтирозина образуется тироксин (Т4), а при соединении моноидтирозина и дийодтирозина образуется трийодтиронин (Т3).

На последнем этапе происходит освобождение гормонов в кровь.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИХ ПРЕПАРАТОВ

1. Влияние на терморегуляцию :

- повышение потребления кислорода и продукции тепла всеми тканями, за исключением головного мозга, половых органов и лимфоидной ткани.

2. Влияние на рост и дифференцировку тканей.

3. Влияние на процессы метаболизма :

- помимо того, что данные гормоны способствуют росту, они также способствуют синтезу белков (анаболический эффект);

- в высоких дозах катаболический эффект;

- увеличивается скорость катаболизма холестерина;

- оказывается влияние на водно-электролитный обмен

(например, при гипопункции щитовидной железы - задержка воды и электролитов).

4. Влияние на сердечно-сосудистую систему:

- происходит стимуляция скорости и силы сокращений миокарда, усиление сердечного выброса.

5. Влияние на ЦНС :

- повышается миелинизация нервных волокон.

6. Влияние на кровь :

- при гипопункции щитовидной железы развивается анемия.

В клинике могут встречаться состояния гипо- и гиперфункции щитовидной железы. При гипопункции щитовидной железы (гипотиреозидизм) отмечаются три формы патологии:

1) микседема (у взрослых);

2) кретинизм (у детей);

3) эндемический простой зоб (первичный гипотиреоз).

Для лечения всех трех форм гипотиреозидизма используют следующие препараты :

I. ТИРЕОИДИН (Thyreoidinum; вып. в порошках и таблетках по 0, 05 и в таблетках, покрытых оболочкой по 0, 1 и 0, 2).

Препарат доступен, дешев. Порошок получают из высушенных, обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Действие этого препарата связано с наличием в нем двух гормонов : тироксина и трийодтиронина. Тиреоидин наиболее эффективен при микседеме, когда, благодаря использованию этого препарата, удаётся годами добиваться хорошего клинического эффекта.

Показания к применению :

1. Кретинизм (желательно, чтобы лечение было начато как можно раньше, так как развитие мозга, в основном, заканчивается к третьему году жизни человека).

2. При лечении больных раком щитовидной железы перед удалением опухоли.

3. С большой осторожностью препарат используют у больных с атеросклерозом.

Побочные эффекты :

- аллергические реакции;

- явления тиреотоксикоза (при передозировке): тахикардия, потливость, слабость, ухудшение течения ишемической болезни сердца, ухудшение течения СД и др.

II. ТРИЙОДТИРОНИНА ГИДРОХЛОРИД (выпускается в таб. по 0, 02 и 0, 05).

Этот препарат является синтетическим средством, соответствующим по строению и действию естественному гормону щитовидной железы. Препарат быстрее всасывается, оказывает более быстрый эффект и действует в целом быстро, но коротко.

Начало действия - через 4-8 часов, максимальный эффект развивается через 24 часа. Действие препарата постепенно снижается в течение недели (период полуэлиминации - два дня).

Препарат используется по тем же показаниям, что и тиреоидин, но в основном, при подострых состояниях.

Показания к применению :

1. Первичный гипотиреоз и микседема, кретинизм (более целесообразным является использование препарата в первой стадии лечения).

2. При частичной аденоэктомии щитовидной железы при ее гиперфункции.

3. При резистентности к тиреоидину.

4. При микседематозной коме и психозе (наиболее эффективен).

Побочные эффекты те же, что у тиреоидина.

III. ЛЕВОТИРОКСИН (L-тироксин) - синтетический аналог тироксина. Выпускается в таблетках по 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 мкг.

Отличается от предыдущих препаратов тем, что медленно всасывается, медленно выводится, терапевтический эффект наблюдается через 7-12 дней. Назначают препарат один раз в сутки.

Показания и побочные эффекты те же.

IV. Синтетические комбинированные препараты :

- ТИРЕОКОМБ (содержит Т3, Т4 и калия йодид);

_ ТИРЕОТОМ (содержит Т3 и Т4).

Кроме того, при тиреотоксикозе используют бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол) с целью снижения тахикардии и т. п.

ПРЕПАРАТЫ ПРИ ГИПЕРТИРЕОИДИЗМЕ

При этом состоянии развивается клиническая картина диффузного токсического зоба разной степени тяжести. Тиреотоксикоз реализуется экзофтальмом, тахикардией, потливостью, повышением обмена веществ и т. п.

В целом выделяют две группы антигипертиреоидных препаратов

I. Группа препаратов, используемых при гиперфункции щитовидной железы - ингибиторы синтеза гормонов (тиамазол, синоним: мерказолил).

ТИАМАЗОЛ (Thiamazole; вып. в таб. по 0, 005) - синтетик, легко растворимый в спирте и воде. Препарат вызывает снижение синтеза тироксина в железе путем подавления фермента оксидазы. Снижается основной обмен. Препарат долго накапливается в железе, а поэтому имеет длительный латентный период, и клинический эффект развивается через 1-2 недели, а максимальный эффект - в течение 4-8 недель. Поэтому препарат обычно назначается на длительный период - в среднем на один год и более, так как на меньший срок препарат назначать просто нельзя.

Побочные эффекты :

1. Угнетение кроветворения (лейкопения, анемия, агранулоцитоз).

2. Кожная сыпь (препарат влияет на нуклеиновый обмен).

3. Лимфоаденопатия.

3. Препарат проникает через плаценту, вызывая угнетение развития плода.

4. Легко проникает в грудное молоко матери.

5. Зобогенный эффект (гиперплазия щитовидной железы в ответ на активный синтез ТТГ аденогипофизом - реализация эффекта обратной связи : мерказолил вызывает снижение синтеза гормонов железы, в результате чего увеличивается синтез релизинг-гормонов, что влечет за собой увеличение выброса ТТГ и, как следствие, разрастание щитовидной железы.

II. Вторая группа антииреотидных препаратов, используемых в лечении больных с гиперфункцией щитовидной железы - ПРЕПАРАТЫ ИОДА (йодиды).

Это самая старая группа средств, применяемых для лечения больных с дисфункцией щитовидной железы. Прежде всего, следует сказать о препаратах, содержащих элементарный йод. Это раствор Люголя (5% раствор йода в 10% растворе йодида калия) и неорганические йодиды (йодиды калия и натрия). Идея назначения этих препаратов состоит в том, что содержание в них йода значительно превышает физиологические потребности организма. Однако тканевые рецепторы реагируют не на молекулы гормона, а на йод, входящий в их состав. При больших дозировках йода рецепторы обманываются, что приводит к снижению продукции релизинг-гормонов. Это, в свою очередь, и ведет к снижению продукции ТТГ, железа уменьшается, наступает ее атрофия, резко уменьшается ее васкуляризация.

Препараты действуют быстро, и эффект проявляется, спустя 24 часа с момента начала лечения. Максимальный клинический эффект наблюдается через 10-14 дней. Однако через некоторый промежуток времени лечебный эффект значительно уменьшается. При длительном лечении этими препаратами состояние больного может даже вернуться к исходному или еще более ухудшиться. Таким образом, данные препараты не пригодны для длительного лечения и используются только по одному показанию - при подготовке больных к операции на щитовидной железе, с целью снижения васкуляризации.

Побочные эффекты

- йодизм (насморк, кашель, конъюнктивит);
- раздражение слизистой желудка.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Гипофиз состоит из трех долей - передней, промежуточной и задней, каждая из которых является по-существу, железой внутренней секреции. Переднюю долю, чисто железистую по структуре, называют аденогипофизом. Аденогипофиз состоит из трех типов клеток :

- главные (хромофобные) клетки;
- ацидофильные клетки, продуцирующие соматотропный гормон и пролактин;
- базофильные клетки, продуцирующие адренкортикотропный, тиреотропный и гонадотропные (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий) гормоны.

Гормоном промежуточной доли гипофиза является интермедин или меланоцитстимулирующий гормон.

Препараты передней и промежуточной долей гипофиза, как правило, получают из гипофизов крупного рогатого скота и используют обычно с целью проведения заместительной терапии по соответствующим показаниям.

Большое значение имеют препараты задней доли гипофиза, которую именуют нейрогипофизом. Из задней доли гипофиза выделены два гормона :

- 1) антидиуретический гормон (вазопрессин);
- 2) окситоцин.

Механизм действия антидиуретического гормона связан как с усилением обратного всасывания воды стенками собирательных трубочек почек, так и с сокращением гладкой мускулатуры сосудов, что ведет к повышению артериального давления (имеются в виду большие дозы).

Второй гормон нейрогипофиза - окситоцин, стимулирует сокращение гладких мышц матки, особенно в конце беременности, а также влияет на отделение молока.

В связи с тем, что окситоцин в настоящее время используется в основном в акушерстве, представляется необходимым знание средств, влияющих на тонус матки.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС МАТКИ (МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА)

Классификация маточных средств

I. Средства, стимулирующие миометрий

А: Средства, стимулирующие ритмические сокращения матки

1. Препараты группы окситоцина :

- окситоцин (син.: синтоцинон);
- метилокситоцин;
- сандопарт (демокситоцин);
- питуитрин;
- маммофизин.

2. Препараты простагландинов :

- динопрост (энзапрост F, простин F2-альфа);
- динопростон (простин E2).

Б: Средства, стимулирующие тонические сокращения матки

1. Препараты спорыньи :

- метилэргометрин (син.: метергин, метилэргобревин);
- эргометрин (син.: панэргал);
- эрготамин (син.: гинофорт, корнутамина);
- эрготал.

II. Средства, расслабляющие миометрий (токолитики)

1. Препараты бета-2-адреномиметиков :

- партусистен (син.: фенотерол);
- сальбупарт (сальбутамол);
- гинипрал (гексопреналин);
- бриканил (тербуталин);
- пре-пар (ритодрин).

2. Препараты разных групп :

- средства для наркоза (эфир для наркоза и др.)
- спазмолитики миотропного действия (серноокислая магнезия, но-шпа и др.).

К средствам, стимулирующим миометрий, усиливающим его ритмические сокращения, относятся препараты группы окситоцина.

ОКСИТОЦИН (Oxytocinum; вып. по 1 мл (5 ЕД) в амп., "Гедеон Рихтер", Венгрия) - гормон нейрогипофиза. В настоящее время получен его синтетический аналог. Чувствительность матки в начале беременности к этому гормону и его синтетическим аналогам очень мала, однако, к концу беременности эта чувствительность резко повышается. В этом плане гормон является регулятором родовой деятельности.

При его применении основным фармакологическим эффектом является усиление сокращения маточной мускулатуры, при этом сокращение миометрия связано :

- 1) с повышением амплитуды мышечного сокращения;

2) с повышением частоты сокращений матки.

Таким образом, сокращения матки по-прежнему продолжают оставаться ритмическими, то есть после сокращения миометрия наступает полное его расслабление. Последнее дает возможность для восстановления плацентарного кровообращения, что и сохраняет физиологичность сократительной деятельности миометрия.

Окситоцин также повышает секрецию молока, усиливая выработку лактогенного гормона передней долей гипофиза.

Лекарственный препарат окситоцина выпускают как официальный препарат в ампулах по 1 мл (5 ЕД в 1 мл). Препарат вводят внутривенно, предварительно разведя в 500 мл изотонического раствора, капельно с определенной скоростью.

Показания к применению :

1) вызывание родовой деятельности (2-5 ЕД развести в 500 мл 5% раствора глюкозы, вводить капельно);

2) стимуляция родовой деятельности при затянувшихся родах, их остановке или инертности матки (препарат наиболее эффективен при преждевременном отхождении вод);

3) для остановки гипотонического маточного послеродового кровотечения, так как в больших дозах препарат повышает тонус матки. При этом препарат вводят внутримышечно (либо подкожно), так как в этом случае он оказывает менее резкое действие;

4) при осложненной беременности (II-III триместр) целью искусственного вызывания родов (20-30 ЕД вводить в вену, внутримышечно или подкожно).

До настоящего времени используется ПИТУИТРИН - старый препарат, представляющий собой водную вытяжку из задних долей гипофизов крупного рогатого скота. Это не очень хороший препарат, он обладает маточной, вазопрессорной и антидиуретической активностью (содержит окситоцин и вазопрессин).

Питуитрин используется по тем же показаниям, что и окситоцин, а также для нормализации инволюции матки в послеродовом, послеабортном периодах.

ПАХИКАРПИН - ганглиоблокатор, который повышает тонус и усиливает сокращение мускулатуры матки. Это старый препарат, но все еще используется для усиления родовой деятельности.

Из более новых средств этой группы необходимо сказать о препаратах простагландинов (местные, тканевые гормоны). Это краткоживущие соединения. Наиболее широкое применение получили два препарата :

ПРОСТАГЛАНДИН F2-альфа под международным названием ДИНОПРОСТ (Di- prost; простин F2-альфа; в Венгрии выпускается под названием энзапрост F); вып. в амп. по 4 мл и 8 мл (по 5 мг простагландина F2-альфа в 1 мл)). Препарат оказывает выраженное стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки.

В зависимости от дозировки, динопрост используется по следующим показаниям :

1) возбуждение и стимуляция сократительной деятельности

матки в различные сроки беременности;

2) вызывание аборта.

Второй препарат - ДИНОПРОСТОН (Dinoproston (син.: простин E2; вып. в таб. по 0, 00005 и в амп. по 0, 75 мл). Препараты простагландинов вводятся внутривенно, внутриматочным, внутривагинальным, а также пероральным.

Принципиальное отличие препаратов простагландинов в том, что матка чувствительна к ним в любые сроки беременности. Эффективность этих препаратов (выгоняют плодное яйцо) очень высока (около 90%).

Осложнения при приеме препаратов простагландинов (тошнота, рвота и др.) встречаются в 90% случаев.

Препараты спорыньи (спорынья - покоящаяся стадия гриба, паразитирующего на ржи), стимулирующие тонические сокращения, широко используются по следующим показаниям :

1) атония матки и связанные с ней маточные кровотечения (кровоостанавливающее действие связано со сжатием стенок сосудов при сокращении миометрия);

2) ускорение обратного развития (инволюции) матки в послеродовом периоде;

3) при менструальных кровотечениях.

Чаще всего используют следующие препараты спорыньи :

- 1) ЭРГОТАМИН (Ergotaminum; вып. в таб. по 0, 001, в амп. по 1 мл 0, 05% раствора, во флаконах по 10 мл 0, 1% раствора);
- 2) ЭРГОМЕТРИН (Ergometrinum; вып. в таб. по 0, 0002, в амп. по 0, 5 мл и 1 мл 0, 02% раствора).

Эргометрин является одним из главных алкалоидов спорыньи. Он сильнее и быстрее действует на мускулатуру матки, повышая ее тонус и увеличивая частоту сокращений.

Данные препараты, в отличие от окситоцина, первично повышают тонус миометрия. Таким образом, препараты спорыньи не вызывают ритмических сокращений миометрия, пережимают сосуды тела матки.

Эти препараты противопоказаны для стимуляции родовой деятельности. При использовании больших доз возможны отравления (спазмы периферических сосудов, тошнота, рвота, тахикардия, психические расстройства и т. д.).

Группа средств, расслабляющих мускулатуру матки - ТОКОЛИТИКИ. Тормозящее действие на миометрий оказывают различные средства. До недавнего времени практически не было средств, расслабляющих миометрий при чересчур бурных родах. Существовали крайние меры :

- 1) общий наркоз;
- 2) использование этилового спирта.

В настоящее время по этому показанию используют различные средства, что связано с обнаружением тканевых альфаи бета-адренорецепторов в матке.

Возбуждение альфа-адренорецепторов приводит к сокращению матки (адреналин, норадреналин). Этим объясняется возникновение схваток (родовой деятельности) у рожениц при волнении.

Бета-2-адренорецепторы являются тормозными, они есть и в матке, и в бронхах. Стимуляция бета-адренорецепторов приводит к снижению тонуса миометрия. С этой целью можно использовать изадрин, однако это неселективный бета-адреномиметик, поэтому лучше использовать селективные средства : сальбутамол, беротек, фенотерол. Беротек, используемый по данному показанию, известен как препарат ПАРТУСИСТЕН (Partusisten). Данный препарат эффективен при угрожающих преждевременных родах и не оказывает орицательного влияния на плод. Препарат назначают либо внутривенно, либо перорально.

Близкий по структуре и действию к беротеку - препарат РИТОДРИН. Побочные эффекты: тахикардия, тремор рук, мышечная слабость, падение артериального давления, потливость, тошнота, рвота.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (их производных, синтетических заменителей и антагонистов)

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

В яичниках гормоны вырабатываются фолликулами (эстрогены) и клетками желтого тела (гестагены).

Основной фолликулярный гормон - эстрадиол, продуцируемый в процессе развития яйцевых клеток. Из эстрадиола в организме образуются эстрон и эстриол (их можно обнаружить в крови и в моче).

Эстрогены обеспечивают развитие половых органов и вторичных половых признаков. Кроме того, под их влиянием происходит пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла. В результате овуляции образуется желтое тело, основным гормоном которого является прогестерон. Гестагены способствуют дальнейшему разрастанию слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла, а при оплодотворении яйцеклетки - формированию децидуальной оболочки и плаценты. Это гормон беременности.

Регулируется продукция гормонов половых желез гонадотропными гормонами передней доли гипофиза.

ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ I. Эстрогенные препараты :

1. Стероиды (естественные гормоны и их производные) :

а) ЭСТРОН (син.: фолликулин; Sol. Oestroni oleosae; вып. в амп. по 1 мл 0, 05% раствора (5000 ЕД)).

б) ЭСТРАДИОЛА ДИПРОПИОНАТ (активнее эстрона и обладает более продолжительным действием; вып. в амп. по 1 мл 0, 1% масляного раствора).

2. Полусинтетические препараты :

а) ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (Ethinylestradiolum; вып. в таб. по 0, 00001 и 0, 00005). Фирма "Гедеон Рихтер" (Венгрия) выпускает этот препарат под названием "Микрофоллин".

Это наиболее активный эстроген. Эффективен при приеме внутрь. Препарат назначают по одной таблетке 1-2 раза в сутки.

3. Синтетические препараты (нестероиды) :

а) СИНЭСТРОЛ (вып. в таб. по 0, 001 и в амп. по 1 мл 0, 1% масляного раствора, а также по 1 мл 2% раствора) по активности равен эстрогену. Назначается внутрь и внутримышечно.

б) ДИЭТИЛСТИЛЬБЭСТРОЛ (вып. в амп. по 1 мл 3% масляного раствора) обладает большой активностью, является токсичным.

Показания к применению эстрогенов :

1. Недостаточная функциональная активность яичников (аменорея, дисменорея, гипогонадизм у девочек).
2. При климактерических и посткастрационных расстройствах.
3. Для подавления нежелательной лактации в послеродовой период.
4. Комплексная терапия больных раком предстательной железы, то есть некоторые гормонзависимые опухоли у мужчин.
5. Рак молочной железы у женщин старше 60 лет.

II. Антиэстрогенные препараты :

а) КЛОМИФЕНЦИТРАТ (кломистилбегит; вып. в таб. по

Данный препарат в зависимости от дозы и содержания эстрогенных гормонов в крови дает эстрогенный или антиэстрогенный эффект. Так, в большой дозе, препарат снижает секрецию гонадотропного гормона гипофиза. При низком содержании эстрогенных гормонов в организме, препарат стимулирует рецепторы, вызывая эстрогенный эффект, в обратной ситуации кломифенцитрат блокирует рецепторы.

Применяется для лечения бесплодия у женщин и мужчин,

а также для лечения больных раком грудной железы.

б) ТАМОКСИФЕН (вып. в таб. по 0, 01, 0, 02, 0, 03,

Данный препарат используется в онкологии, так как блокирует рецепторы к аутогенным эстрогенам и, таким образом, снижает прогресс роста опухоли, который стимулируется эстрогенами.

Тамоксифен применяется при раке молочной железы у женщин старше 60 лет, а также при раке почки, меланоме и посткастрационных расстройствах у мужчин.

ГЕСТАГЕНЫ

В качестве лекарственных препаратов используют ПРОГЕСТЕРОН (вып. в амп. по 1 мл 1% и 2, 5% масляного раствора) и его синтетические производные :

- ОКСИПРОГЕСТЕРОНА КАПРОНАТ (вып. в амп. по 1 мл

12, 5% и 25% масляного раствора; действует медленнее

7-14 дней);

- ПРЕГНИН (вып. в таб. по 0, 01; менее активен, таб

летки назначают под язык).

Прогестерон влияет на миометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки (пролиферативная стадия переходит в секреторную), подавляет возбудимость миометрия, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез.

Применяется при недостаточной функциональной активности желтого тела для :

- 1) профилактики выкидыша (в первой половине беременности);
- 2) лечения дисменореи.

Гестагеновым препаратом является также ТУРИНАЛ (активное вещество - аллилэстренол). Препарат выпускается в таблетках по 0, 005 фирмой "Гедеон Рихтер" (Венгрия). Туринал обладает выраженным прогестагенным действием, способствует сохранению беременности, нормализует функцию плаценты. Показаниями к применению являются угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, угроза преждевременных родов.

Побочные эффекты : диспепсия, головная боль, головокружение.

Гестагенной активностью обладает также препарат НОРКОЛУТ ("Гедеон Рихтер", Венгрия), действующим веществом которого является норэтистерон. Препарат обладает гестагенной активностью, а также слабым эстрогенным и андрогенным действием. Под влиянием препарата происходит трансформация слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, благоприятное для развития оплодотворенной яйцеклетки. Препарат снижает возбудимость и сократимость миометрия.

Показания к применению :

- дисфункциональные маточные кровотечения;
- климактерический синдром;
- предменструальный синдром;
- эндометриоз;
- миома;
- мастопатия;
- предупреждение беременности;
- прекращение и профилактика лактации;
- при задержке менструации.

Побочные эффекты: диспепсия, повышенная утомляемость, парестезии, аллергические реакции, изменение массы тела. В медицинской практике находит применение в последнее время препарат МИФЕПРИСТОН, являющийся антагонистом гестагенов (антигестагенное средство). Мифепристон (RU 486), активно связываясь с гестагенными рецепторами матки, препятствует действию гестагенов (прогестерона). В этом плане используется как средство, способное вызвать аборт. Наиболее эффективен препарат в ранние сроки беременности. Для прерывания беременности назначают в сочетании с простагландинами (динопрост, динопростон).

Антигестаген мифепристон используется также для нормализации менструального цикла.

ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Наиболее эффективным методом предохранения от непланируемой беременности является гормональная контрацепция дающая почти 100% эффект. Около 65 миллионов женщин пользуются этим способом контрацепции.

Исследования Грегори, Пинкус (1960) показали, что комбинация различных стероидных гормонов (эстрогены и гестагены) в результате приводит к ановуляторному эффекту. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению содержания эстрогенов, а также и гестагенных компонентов в комбинированных препаратах. Современные контрацептивы, содержащие до 0, 03 мг эстрогенов и до 0, 15 мг гестагенов, обладают наименьшим количеством побочных эффектов.

В качестве эстрогенного компонента все чаще используется ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ (наибольшая активность), а в качестве гестагенного - ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ, который не подвергается предварительным метаболическим превращениям и оказывает выраженное действие на эндометрий.

Данные средства используются для регуляции рождаемости, для предупреждения нежелательной беременности, а также с целью регуляции времени наступления беременности.

По этим показаниям используют :

I. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты :

1. Однофазные:

- НОН-ОВЛОН;

- РИГЕВИДОН ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- ОВИДОН ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- МАРВЕЛОН и др.;

2. Двухфазные (характеризуются постоянной дозой эстрогена и меняющейся дозой гестагенов, принимаемых в разные фазы менструального цикла): -

АНТЕОВИН ("Гедеон Рихтер", Венгрия), рекомендуется женщинам с повышенной чувствительностью к гестагенам.

3. Трехфазные (характеризуются тем, что содержание эстрогена и гестагена в препарате соответствует таковым нормального цикла).

- ТРИКВИЛАР;

- ТРИ-РЕГОЛ ("Гедеон Рихтер", Венгрия);

- ТРИЗИСТОН.

II. Препараты с микродозами гестагенов :

- ФЕМУЛЕН;

- КОНТИНУИН;

- МИНИ-ПИЛИ;

- МИКРОНОР.

III. Посткоитальные препараты, например, ПОСТИНОР ("Гедеон Рихтер", Венгрия) и антагонисты прогестерона (МИФЕПРИСТОН).

IV. Пролонгированные гормональные контрацептивы (ДЕПО

ПРОВЕРА, НОРПЛАНТ).

Соотношение эстрогенов и гестагенов в комбинированных эстроген-гестагенных препаратах колеблется от 1: 50 до 1: 10. Механизм действия контрацептивов этой группы заключается в подавлении овуляции (так как происходит подавление продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза; происходит регрессия пролиферативной фазы эндометрия, что в итоге создает препятствие имплантации яйцеклетки). Данные препараты дают практически 100% гарантию подавления овуляции. При 28-дневном цикле их назначают с 5-го или 1-го дня менструального цикла и принимают в течение 21 дня.

После прекращения приема препаратов репродуктивная функция восстанавливается.

Побочные эффекты : головная боль, головокружение, нагрубание молочных желез, изменение либидо, увеличение массы тела, тромбозы, межменструальные кровянистые выделения, повышение АД, дислипидемия.

Эстроген-гестагенные препараты используют не только как противозачаточные средства, но и с лечебной целью. Их назначают при дисменорее, полипозе, эндометриозе и других гинекологических заболеваниях.

Современные низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы редко вызывают побочные эффекты.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (АНДРОГЕНЫ)

Клетками Лейдига вырабатывается гормон тестостерон (стероидной природы). Он способствует развитию половых органов и вторичных половых признаков, а также контролирует сперматогенез.

ТЕСТОСТЕРОН и его препараты (ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТ, ТЕСТОСТЕРОНА ЭНАНТАТ) оказывают выраженное влияние на белковый обмен, способствуя синтезу белка (анаболический эффект), повышает реабсорбцию воды, ионов натрия, кальция и хлора в почечных канальцах. В печени тестостерон превращается в андростерон.

Синтетический андроген - МЕТИЛТЕСТОСТЕРОН - уступает по активности тестостерону, однако, более активен при назначении таблеток под язык.

Андрогенные препараты применяют по следующим показаниям :

1. Недостаточность функциональной активности мужских половых желез: - гипогонадизм у мальчиков; - некоторые виды импотенции; - климактерические расстройства у мужчин.

2. При гормонзависимых типах опухолей у женщин (рак молочной железы и яичников у женщин до 60 лет).

3. При дисменорее и климактерических расстройствах у женщин.

Побочные эффекты :

1. У женщин - маскулинизирующий эффект (вирилизм) : огрубение голоса, рост волос по мужскому типу.

2. Задержка натрия и воды, повышение АД, холестатический гепатит, полицитемия.

Антиандрогенные препараты - ЦИПРОТЕРОН, ФЛУТАМИД и пр. Данные препараты применяются при тяжелом гирсутизме у женщин, при сексуальных отклонениях у мужчин, при иноперабельном раке простаты. Побочные эффекты: увеличение массы тела, повышение АД, снижение либидо.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Андрогены повышают синтез белка, то есть обладают анаболической активностью. Это проявляется в увеличении массы скелетной мускулатуры, ряда паренхиматозных органов, костной ткани. В итоге повышается масса тела, задерживается выделение из организма азота, фосфора и кальция.

Использование анаболического действия андрогенных препаратов ограничивается их высокой андрогенной активностью. Поэтому были созданы синтетические средства, у ко

торых анаболические свойства преобладают, а андрогенная активность - низка, это, так называемые, АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ.

Наиболее широко используются следующие препараты :

1. НЕРОБОЛИЛ. Длительность действия 7-15 дней.

2. РЕТАБОЛИЛ ("Гедеон Рихтер", Венгрия). Длительность действия три недели.

Эффект их развивается постепенно, через 1-3 дня. Назначают эти препараты в виде внутримышечных инъекций масляных растворов.

3. МЕТАНДРОСТЕНОЛОН (Methandrostenolonum; вып. в таб. по 0, 001 и 0, 005).

Данный препарат обладает непродолжительным действием, его назначают ежедневно 1-2 раза в сутки. Анаболические стероиды способствуют синтезу белков, улучшению аппетита, увеличению массы тела. У больных остеопорозом ускоряется кальцификация костей. Благоприятное действие оказывают анаболические стероиды на процессы регенерации.

Данная группа препаратов применяется при :

1. Кахексии.

2. Астении.

3. В случае длительного использования глюкокортикоидных гормонов.

4. Лучевой терапии.

5. Остеопорозе.

6. С целью стимуляции регенераторных процессов (костные переломы).

Побочные эффекты (обусловлены андрогенной активностью)

1. Маскулинизирующее влияние у женщин (незначительно).

2. Тошнота.

3. Отеки.

4. Избыточное отложение кальция в костной ткани.

Противопоказания к применению :

1. Беременность.

2. Период лактации.

3. Рак простаты.

4. Заболевания печени.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Пятая часть нашей планеты страдает различными аллергическими заболеваниями. Результаты исследований эпидемиологии аллергических болезней указывают не только на их широкое распространение, но и на увеличение частоты последних. Практически каждый врач сталкивается с аллергическими проявлениями у больного, со случаями непереносимости лекарственных препаратов и пищевых продуктов, необычными реакциями на химические вещества бытового или профессионального окружения, включая одежду из синтетических тканей, косметику и многое другое.

В большинстве случаев, когда имеется острое проявление аллергической реакции, врач не имеет возможности профессиональной консультации аллерголога, и поэтому весь комплекс диагностических, а главное терапевтических вопросов, приходится решать ему самому.

Когда в 1906 году С. Pirquet ввел впервые термин "аллергия", он имел в виду приобретенное организмом специфическое изменение способности его реагировать на антиген и относил к ней как гипер-, так и гипореактивность. Примером последнего являлся иммунитет (иммунодефициты). В настоящее время под аллергией понимается только гиперреактивность организма к различным воздействиям среды, к какому-либо веществу, чаще всего с антигенными свойствами (А. Д. Адо, 1980). Сейчас доказано, что к истинным, специфическим аллергическим реакциям относят только те реакции, в основе развития которых лежат иммунологические механизмы, так как только при их участии возможно специфическое, избирательное повышение чувствительности к определенным веществам.

Таким образом, общее, что объединяет иммунитет и аллергию - это принципиальная однотипность механизмов, участвующих в том и другом виде реакции - то есть в иммунной и аллергической, и их защитный, полезный для организма характер (ограничить распространение антигена на уровне индивидуума). Чем же различаются реакции иммунитета и аллергии? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно вспомнить об особенностях течения аллергической реакции. Среди этих особенностей чаще всего встречаются следующие процессы:

1) воспаление, имеющее гиперергический характер;

2) отек;

3) бронхоспазм;

4) кожный зуд;

5) цитотоксический и цитолитический эффекты;

6) шок.

Что же общего, в указанных процессах ? Общее только одно - наличие момента повреждения, то есть все эти клинические признаки аллергической реакции являются выражением, реализацией повреждения, вызываемого иммунным механизмом. Это и есть та грань, что отличает иммунную реакцию от аллергической. Нет повреждения, и мы называем эту реакцию на антиген иммунной, есть повреждение - и мы ту же самую реакцию классифицируем как аллергическую.

Таким образом, аллергическая реакция - это и защита (ограничение АГ) и повреждение одновременно, это и полезно, и вредно для организма.

Согласно самой простой классификации, предложенной в 1930 году R. A. Cooke, аллергические реакции бывают двух типов: реакции гиперчувствительности немедленного и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГНТ и ГЗТ). Реакции ГНТ развиваются очень быстро - через несколько минут после поступления в sensibilized организм аллергена и продолжаются часами.

При ГЗТ реакция развивается через 8-12 часов и длится несколько дней и даже недель.

Механизм развития ГЗТ и ГНТ один - иммунный, но варианты его разные. В развитии ГНТ основное значение имеют реакции гуморального иммунитета (реакции В-лимфоцитов, плазмоцитов). При этом в становлении аллергических реакций немедленного типа главную роль играют взаимодействия аллергена и антител, особенно принадлежащих к иммуноглобулинам классов IgE и IgG4, на поверхности (мембране) тучных клеток, занимающих стратегическое положение вокруг кровеносных сосудов, и базофилов с последующим открытием кальциевых каналов, устремлением ионов кальция в клетку и выходом, выделением (освобождением) из них различных биологически активных веществ, таких как гистамин, гепарин, серотонин, брадикинин, лейкотриены (ЛТД4, ЛТС4, ЛТЕ4 или медленно реагирующая субстанция анафилаксии), простагландины (P_g I-2 - простаглицлин, P_g D-2 и все другие), фактор активации тромбоцитов (агрегация тромбоцитов).

В связи с тем, что антитела классов IgE и IgG4 называют реагинами (re + agere (лат.) - действовать, вступать), этот тип аллергических реакций повреждения называют реагиновым типом повреждения тканей или анафилактическим типом ГНТ.

К аллергическим реакциям немедленного типа (ГНТ) у человека относят анафилактический шок, сывороточную болезнь, atopическую бронхиальную астму, поллинозы, крапивницу, отек Квинке. Как видим, это опасные для жизни реакции, ведущие часто к гибели больного.

Развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) характеризуется тканевыми реакциями и связывается с реакциями клеточного иммунитета, а именно с активностью Т-лимфоцитов, макрофагов. Поэтому при ГЗТ обнаружены следующие медиаторы аллергии :

- фактор, ингибирующий миграцию макрофагов или лимфоцитов;
- лимфокин, увеличивающий число этих клеток в очаге воспаления;
- фактор, активирующий макрофаги;
- фактор, стимулирующий комплемент и другие лимфокины.

Перечисленные лимфокины обеспечивают тканевые лимфоцитарно-моноцитарные реакции. При ГЗТ возникают аутоиммунные болезни печени, почек, сердца, суставов, отторжение трансплантированных тканей, контактные дерматиты и экзема, поздние реакции на микробные токсины (бактериальная аллергия), микозы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Согласно двум типам аллергических реакций противоаллергические средства делят на две группы:

А. Средства, используемые при реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ);

Б. Средства, используемые при реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

В свою очередь, группа А делится на 4 подгруппы, а группа Б - на 2 подгруппы.

При ГНТ применяют следующие 4 подгруппы препаратов:

1. Средства, препятствующие освобождению гистамина и других БАВ из тучных клеток и базофилов:

- а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон);
- б) бета-адреномиметики (адреналин, изадрин, орципреналин, сальбутамол, беротек);
- в) ксантины (эуфиллин);
- г) кромолин-натрий (интал);
- д) гепарин;
- е) М-холиноблокаторы (атропин, атровент).

2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с тканевыми рецепторами (H1 - гистаминоблокаторы - группа димедрола: димедрол, дипразин, диазолин, тавегил и др.)

3. Средства, уменьшающие повреждение тканей (стероидные противовоспалительные средства - глюкокортикоиды);

4. Средства, уменьшающие (устраняющие) общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока: а) адrenomиметики;

б) бронхолитики миотропного действия;

в) глюкокортикоиды.

Указанные четыре группы являются средствами, воздействующими главным образом на анафилактический вариант ГНТ. Для воздействия на цитотоксический ее вариант или образования ЦИК лекарственных средств очень мало.

При ГЗТ используют 2 группы средств:

1. Средства, подавляющие иммуногенез, угнетающие преимущественно клеточный иммунитет (иммунодепрессанты):

а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.);

б) цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, меркаптопурин);

в) антилимфоцитарная сыворотка, антилимфоцитарный глобулин и человеческий антиаллергический иммуноглобулин;

г) противоревматические средства медленного действия (хингамин, пенициламин);

д) антибиотики (циклоспорин А).

2. Средства, уменьшающие повреждения тканей:

а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.)

б) НПВС (вольтарен, пироксикам, индометацин, напроксен и др.).

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ГНТ

1. Средства, препятствующие освобождению из тучных клеток и базофилов гистамина и БАВ.

а) Адrenomиметики и в большей степени бета-адrenomиметики, прежде всего адреналин, орципреналин, изадрин, сальбутамол, а также селективные бета-2-адrenomиметики типа фенотерола (беротека).

У данных препаратов общие механизмы действия. Прежде всего следует сказать о том, что в противоаллергическом действии бета-адrenomиметиков имеет значение активирование мембранного фермента аденилатциклазы и повышение уровня цАМФ в тучной клетке и базофилах. Это препятствует раскрытию кальциевых каналов и входу ионов кальция внутрь клетки, освобождению кальция из внутриклеточных депо, что угнетает повышение концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток и развитие последующих реакций (выброс БАВ). Вместе с тем такие альфа-, бета-адrenomиметики как адреналин, эфедрин имеют двойное действие. Кроме указанного фармакологического эффекта, эти адrenomиметики уменьшают и системные проявления аллергологической реакции немедленного типа (снижают спазм бронхов, повышают тонус сосудов, стимулируют деятельность сердца). В связи с указанными фармакологическими эффектами и в зависимости от клинической ситуации адrenomиметики используют по следующим показаниям:

1) Адреналин, эфедрин в инъекциях показаны при развитии анафилактического шока (внутривенно, при остановке

сердца - внутрисердечно); эффект при введении эфедрина наступает более медленно (30-40 минут), но и более продолжителен; адреналин и эфедрин вводят также под кожу (0, 3мл) - для купирования приступов бронхиальной астмы атопического генеза. Созданная недавно новая лекарственная форма адреналина (масляный раствор) при введении внутримышечно действует 16 часов, но возможны асептические абсцессы. Рацемическую смесь L- и D-адреналина в 2, 25% растворе применяют в аэрозоле (препарат аднефрин - по 2-3 вдоха 3-4 раза в день).

2) Бета-адrenomиметики, особенно селективные бета-2-адrenomиметики (фенотерол) в виде аэрозолей могут использоваться как для купирования приступа бронхиальной астмы, так и для профилактики его (перед выходом на улицу).

3) Таблетированные формы эфедрина могут использоваться для купирования легких приступов бронхиальной астмы, но главным образом, для профилактики развития их (профилактика ночных приступов).

В связи с ограниченностью действия во времени указанных лекарственных форм бета-адренергических препаратов (до 5 часов), в самые последние годы созданы селективные бета-2-адреномиметики с длительностью действия около 10 часов. Это так называемые пролонгированные бета-адреномиметики, или ретардированные (retain (англ.) сохранять) бета-адреномиметики. Они выпускаются в таблетированных и ингаляционных лекарственных формах. В Германии в клинике используются препараты :

- формотерол (форадил), время действия которого около 9 часов, прием 2 раза в день;
- биголтерол - время действия около 8-9 часов;
- салметерол - время действия около 12 часов.

Перечисленные препараты ретардированных бета-адреномиметиков используются в основном по одному показанию-профилактика ночных приступов атопической бронхиальной астмы.

КСАНТИНЫ - следующая группа средств, препятствующих выходу гистамина и других медиаторов аллергии немедленного типа из мастоцитов. Наиболее типичным представителем является теofilлин и его препараты, в частности, эуфиллин. Сам теofilлин, обладающий выраженным противоаллергическим эффектом и влияющий прямо на тонус гладких мышц бронхов (спазмолитик миотропного действия), водонерастворим. Последнее существенно ограничивает возможности его применения лишь в виде таблеток и порошков. В связи со сказанным был создан препарат на основе теofilлина, который обладает хорошей водорастворимостью. Этот препарат получил название эуфиллин (Euphyllinum). Представляет собой смесь 80% теofilлина и 20% этилендиамина. Именно последнее вещество и придает свойства водорастворимости эуфиллину. Выпускается в порошках, таблетках по 0, 15; имеются лекарственные формы для парентерального введения: растворы в ампулах по 10 мл 2, 4% концентрации (внутривенно), ампулах по 1 мл - 24% концентрации (внутримышечно).

Препарат обладает:

- 1) выраженным противоаллергическим действием;
- 2) прямым спазмолитическим эффектом (миотропным).

Противоаллергический эффект связан как с наличием угнетающего действия на процесс освобождения БАВ из тучных клеток, так и с другими механизмами, свойственными данному препарату. Помимо того, что препарат устраняет спазм гладких мышц бронхов (бронхолитический прямой эффект), он

- 3) устраняет недостаточность кровообращения бронхов;
- 4) расширяет венечные сосуды, что способствует улучшению кровоснабжения данных органов;
- 5) стимулирует сократительную деятельность миокарда;
- 6) увеличивает диурез (факультативный диуретик);
- 7) снижает давление в системе легочной артерии, что очень существенно при развитии отека легких.

Эуфиллин используется в инъекционной форме для купирования приступов бронхиальной астмы и для купирования астматического статуса, а в таблетках используется для профилактики приступов бронхиальной астмы.

В противоаллергическом действии ксантинов (теofilлин, в таблетках, порошках) имеют значение еще два момента. Первое - ксантины являются антагонистами аденозина - медиатора пуринергической системы, и это означает, что длительный прием ксантинов ведет к повышению в крови концентрации катехоламинов и, следовательно, способствует бронходилатирующему их влиянию. Второе. Длительный прием ксантинов способствует индукции образования Т-супрессоров, клеток, подавляющих синтез реактивных антител IgE и IgG4). По некоторым представлениям считается, что аллергия является частичным иммунодефицитом по содержанию и функционированию именно Т-супрессоров. Кроме того, показано, что ксантины улучшают сократительную способность "истощенной" диафрагмальной мышцы.

Новый качественный скачок в разработке базовой терапии больных бронхиальной астмой произошел в результате создания пролонгированных препаратов теofilлина. Эти препараты в настоящее время являются основными средствами профилактики ночных приступов бронхиальной астмы. Рациональное использование препаратов этой группы требует соблюдения одного условия - обязательного контроля за концентрацией теofilлина в крови больного. Постоянная концентрация этого препарата в крови должна быть в диапазоне 10-20 мкг/мл. Нагрузочная доза - 5, 6 мг/кг, затем через

каждые 6 часов по 3 мг/кг. Короткодействующие препараты теofilлина используют тогда, когда необходимо быстро достичь высокой концентрации лекарства в крови. При длительном лечении предпочтительнее препараты пролонгированного действия. Создано уже 3 поколения дюранных (пролонгированных) препаратов теofilлина:

- I поколение - теofilлин, дипрофиллин;
- II поколение - бамифиллин (1200 мг/сут) 1/3 утром +

2/3 на ночь;

- теофиллин-ретард;

- теотард (2 раза);

- дуруфиллин (2 раза);

- тео-дур - лучший препарат;

III поколение - теонова;

- армофиллин;

- унифил (1 раз в сутки);

- зуфилонг и др.

Создан и первый отечественный препарат теофиллина пролонгированного действия - теопек (таблетки по 0, 2, 2 раза в сутки). Затем был создан еще один препарат теобилонг (Каунас).

В группу средств, ограничивающих выход БАВ из тучных клеток за счет мембраностабилизирующего эффекта относятся также и следующие два препарата - КРОМОЛИН-НАТРИЙ (хромогликат натрия) или ИНТАЛ (Cromolyn-Sodium (Intalun)) выпускается в капсулах, в которых содержится 0, 02 металлического на вид порошка. Это капсулы не для использования per os, а для помещения в специальный ингалятор, называемый спинхаллером. Помещая капсулу в ингалятор, больной ее раздавливает и сразу делает 4 глубоких вдоха, ингалируя себе частицы порошка интала. Препарат, обладая выраженным мембраностабилизирующим эффектом на тучные клетки слизистых оболочек дыхательных путей, выражено ограничивает реализацию феномена дегрануляции тучных клеток, препятствуя реакции их на аллерген. Но имеется одна особенность данного эффекта. Этот эффект развивается медленно, постепенно и выраженное бронхорасслабляющее влияние наступает лишь через 2-4 недели постоянного введения препарата. Поэтому интал используют лишь по следующим показаниям:

1) для снижения частоты приступов бронхиальной астмы;

2) для предупреждения приступов бронхиальной астмы, приступов удушья при астматическом бронхите, пневмосклерозе и прочих состояниях с бронхоспазмом.

Исследования последних лет показали, что тучные клетки по содержанию в них некоторых ферментов можно разделить на 2 типа:

1) содержащие триптазу и локализующиеся преимущественно в слизистых;

2) содержащие триптазу и химазу и локализующиеся в подслизистых и брыжейке кишечника.

Оказалось, что мембраностабилизирующий эффект интала наиболее выражен лишь в отношении тучных клеток первого типа (содержащих лишь триптазу). Этот факт, по-видимому, объясняет то обстоятельство, что интал в обычной лекарственной форме был менее эффективен при внесении его в конъюнктивальную полость и при использовании per os (пищевая аллергия).

Только благодаря углубленным исследованиям патогенеза аллергических заболеваний, появились эффективные при отмеченных состояниях препараты нового поколения, разработанные на основе интала. Эти изыскания принадлежат американской фирме Fisons, первому разработчику интала.

Прежде всего, создан и внедрен в клинику препарат - оптикорм (от слов оптика и кромолин натрия), который используется для лечения больных с аллергическими заболеваниями (поражениями) глаз; препарат ломузол - для купирования аллергических поражений носа, путем инсуффляции в носовые ходы; налькром - для лечения больных с явлениями пищевой аллергии; и, наконец, недавно созданный препарат НАТРИЯ НЕДОКРОМИЛ (тайлед). Тайлед очень активен в отношении синдрома бронхиальной гиперреактивности, то есть обладает выраженным бронходилатирующим действием. Кроме того, и это очень важно, он обладает сильным противовоспалительным действием, а воспалительный компонент является одним из ведущих в основе развития бронхиальной астмы. Поэтому данный препарат очень ценен не только для лечения больных с atopической бронхиальной астмой, но и больных бронхиальной астмой различного генеза. Препарат не имеет побочных эффектов, он существенно снижает потребность больных в применении бета-адреномиметиков, которые могут привести к ухудшению состояния больного.

Препарат КЕТОТИФЕН (задитен) - Ketotifenum - выпускается в капсулах и таблетках по 0, 001 для перорального применения, а также сироп (педиатрия), в 1 мл которого содержится 0, 2 мг препарата. Это один из лучших препаратов для хронического лечения больных с бронхиальной астмой. Он также, обладая мембраностабилизирующим действием, как и интал, снижает реакцию лаброцитов на аллерген, ограничивая выброс из них БАВ (медиаторов аллергии). Кроме того, препарат прямо блокирует H1 - рецепторы к гистамину на гладких мышцах бронхов, что ограничивает реакцию последних на гистамин. Помимо этого кетотифен обладает также седативным и потенцирующими эффектами. Три последних фармакологических эффекта (H1-гистаминоблокирующий, седативный, снотворный) присущи димедролу, и поэтому кетотифен можно упрощенно охарактеризовать как препарат, обладающий свойствами интала и димедрола.

Как правило, таблетки и капсулы кетотифена используют для хронического лечения взрослых больных с бронхиальной астмой, а сироп - для лечения (профилактика приступов) больных детей с бронхиальной астмой. Эффект отмечается через 2 недели.

В первую подгруппу средств относят и глюкокортикоидные гормоны: кортизон, гидрокортизон - препараты естественных гормонов, но есть и их синтетические аналоги - преднизолон, дексаметазон, беклометазон и др. Механизм действия глюкокортикоидных гормонов многогранен. Противоаллергическое и противовоспалительное действия глюкокортикоидов связаны с их стабилизирующим влиянием на мембраны (мембраностабилизирующий), в том числе и лизосом тучной клетки. Это препятствует взаимодействию Fc-рецепторов тучных клеток с Fc-участком IgE. Последнее существенно уменьшает выход различных медиаторов из клетки (гистамина, гепарина, серотонина), что предохраняет ткани от деструктивных процессов. Кроме того, глюкокортикоиды в патохимическую стадию аллергических реакций значительно подавляют освобождение ИЛ-2 через угнетение секреции ИЛ-1 макрофагами и прямым действием на Т-клетку. Препараты угнетают активность фосфолипазы-A₂, то есть предупреждают образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Помимо этого глюкокортикоиды в достаточно высоких дозах тормозят лимфопоэз, кооперацию Ти В-клеток, угнетают пролиферацию фибробластов и их функцию, несколько тормозят антителообразование и образование иммунных комплексов.

Применяют глюкокортикоиды в самый последний момент, например, одним из основных показаний является астматический статус, который требует немедленного внутривенного введения преднизолона (около 1, 5-2 мг/кг вместе с эуфиллином).

Из глюкокортикоидов при atopической астме приобретает значение использование беклометазона или бекотида. Его назначают ингаляционно, поэтому он не оказывает системного эффекта, то есть воздействует местно.

К группе средств, ограничивающих освобождение медиаторов аллергических реакций из тучных клеток относят также гепарин. В определенных количествах гепарин находится в тучных клетках и основная его биологическая роль в том, что он связывает гистамин и серотонин. Учитывая этот факт его вводят с этой целью при лечении больных с аллергическими заболеваниями, в частности, больным при бронхиальной астме. Кроме того, гепарин нарушает кооперацию Т- и В-лимфоцитов, тормозит активность системы комплемента, снижает образование анафилотоксинов, освобождающих гистамин из тучных клеток, препятствует взаимодействию антител с антигенами, а также образованию ЦИК. Как правило гепарин в данном случае назначается в виде ингаляций.

Иногда с этой же целью используют М-холиноблокаторы, которые блокируют М-холинорецепторы на тучных клетках, снижают в них активность гуанилатциклазы и уровень цГМФ и этим препятствуют открыванию кальциевых каналов, и следовательно, запуску всего каскадного цитохимического процесса. В основном используют при бронхиальной астме. Атропин в педиатрической практике не применяют, так как отмечается высокая чувствительность детей к данному препарату и возможность оказания им токсического эффекта, в том числе и на центры головного мозга. В этом плане выгоден атровент, который выпускается в виде патентованного аэрозольного ингалятора. В связи с тем, что это четвертичный амин - он меньше всасывается, не проникает в ЦНС, меньше действует на ЖКТ. Атровент, адсорбируясь преимущественно на поверхности слизистой бронхов, подавляет чрезмерную секрецию и бронхоспазм. Детям до 7 лет ингаляции проводят 3-4 раза в день.

Вторую подгруппу средств, используемых при реакциях ГНТ, составляют препараты, препятствующие взаимодействию выделившегося гистамина, то есть Н1-гистаминоблокаторы (антигистаминные препараты).

В соответствии с существованием двух видов рецепторов гистамина - Н1 и Н2 - выделены 2 класса антигистаминных препаратов или гистаминоблокаторов: Н1-блокаторы рецепторов гистамина и Н2-блокаторы рецепторов гистамина.

Н2-рецепторы присутствуют в различных тканях, их возбуждение стимулирует желудочную секрецию соляной кислоты, в надпочечниках - синтез катехоламинов, расслабляет мышцы матки, влияет на обмен липидов, деятельность сердца. Н1-рецепторы расположены в основном на клетках гладкой мускулатуры: кишечника, бронхов, в мелких сосудах, особенно в капиллярах и артериолах. Активация Н1-рецепторов гистамином вызывает спазм мышц кишечника, трахеи, бронхов, матки, приводит к паралитическому расширению указанных сосудов, увеличивает сосудистую проницаемость. Через Н1-рецепторы лейкоцитов реализуются провоспалительные эффекты - усиливается выделение лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Расширение мелких сосудов, усиление проницаемости их стенок, эксудация вызывает отек, гиперемия и зуд кожных покровов. Эти эффекты уменьшают, снижают Н1-блокаторы.

В 1968 году P. Gell, Coombs R., учитывая особенности механизмов развития различных аллергических реакций, предложили классификацию типов аллергических реакций. Так, с патогенетических позиций существует 4 типа аллергических реакций:

1) анафилактический или реагиновый тип реакций, где иммунный механизм реакции связан с продукцией IgE и IgG4 (антитела-реагины);

2) цитотоксический тип реакций, в которых иммунный механизм связан с антителами классов IgG и IgM, вступающих в реакцию с антигенными детерминантами клеточных мембран;

3) феномен Артюса - иммунокомплексный тип, повреждение тканей иммунными комплексами (IgG и IgM);

4) замедленная гиперчувствительность (сенсibilизированные лимфоциты).

Важно подчеркнуть, что Н1-блокаторы эффективны лишь при первом типе аллергических реакций - при реагиновом.

Наиболее распространенным препаратом из этой группы является ДИМЕДРОЛ - Dimedrolum - выпускается в таблетках по 0, 02; 0, 03; 0, 05; в ампулах по 1 мл - 1% раствор.

Димедрол имеет специфический антагонизм с гистамином (по отношению к H1-рецепторам) и оказывает выраженный противоаллергический эффект. Для димедролы характерны выраженные седативный и гипнотический эффекты. Кроме того, у димедролы есть отчетливое ганглиоблокирующее влияние и умеренный спазмолитический эффект. У димедролы, как и у всех препаратов этой группы, есть анестезирующее свойство, противорвотное действие. Длительность действия димедролы - 4-6 часов.

Применяют препараты группы димедролы и димедрол в частности при различных аллергических состояниях, особенно при заедении кожи и слизистых, при : - крапивнице; - кожном зуде;

- поллинозах (сезонный ринит, конъюнктивит, сезонная лихорадка);
- ангионевротическом отеке;
- укусах насекомых;
- аллергиях, связанных с приемом антибиотиков и других медикаментов;
- сывороточной болезни, как метод дополнительной терапии; - иногда как снотворное;
- в качестве средства премедикации перед наркозом; - входит в состав литической смеси вместе с анальгином.

При бронхиальной астме и анафилактическом шоке малоэффективны, так как медиатор практически уже прореагировал с рецепторами.

Побочные эффекты: сонливость, разбитость, атаксия, снижение работоспособности, чувство онемения слизистых, их сухость(запивать водой, принимать после еды), тошнота. Но это только после длительного приема препарата.

Бывают острые отравления препаратом, обычно сопровождающиеся сном, комой. У детей, наоборот, большие дозы димедролы вызывают двигательное и психическое возбуждение, бессоницу, судороги. Специальной помощи нет, проводится лишь симптоматическое лечение.

Другие препараты данной группы по фармакологическим эффектам близки к димедролу.

СУПРАСТИН (Suprastinum) - производное этилендиамина, выпускается в таблетках по 0, 025, в ампулах по 1 мл - 2% раствор. Повторяет почти все фармакологические свойства димедролы. А также увеличивает гистаминопексию, то есть связывание гистамина с белками тканей и крови, умеренный M-холиноблокирующий, потенцирующий эффекты. Используют по тем же показаниям, что и димедрол.

ТАВЕГИЛ (Tavegilum)- аналогичный препарат. Действует более длительно - 8-12 часов. Несколько активнее димедролы в отношении противоаллергического эффекта, в меньшей степени вызывает сонливость, поэтому его называют "дневным" препаратом. Еще один "дневной" H1-блокатор - фенкарол.

ДИПРАЗИН (син.: пипольфен, фенерган; Diprazinum; выпускается в таблетках по 0, 025, драже по 0, 025 и по 0, 05, в ампулах по 2 мл 2, 5% раствора). Производное фенотиазина, также как и нейролептики типа аминазина. Дипразин самый активный из группы антигистаминных препаратов. У дипразина самое сильное противорвотное действие из всех препаратов этой группы. Поэтому он эффективен при вестибулярных расстройствах, являясь самым сильным препаратом при укачивании (в отличие от аминазина). Препарату присущи также выраженное седативное действие, умеренное спазмолитическое, альфа-адреноблокирующее влияние и M-холиноблокирующий эффект. Дипразин усиливает действие средств для наркоза, наркотических анальгетиков, анестетиков.

ДИАЗОЛИН (Diasolinum; выпускается в драже по 0, 05) - самый длительно действующий H1-блокатор гистаминовых рецепторов. Его эффект равен 24-48 часам. Не угнетает ЦНС. Это важно учитывать при назначении лицам, связанным с определенными профессиями (работники транспорта, операторы, учащиеся). Перечисленные выше препараты являются H1-блокаторами гистамина первого поколения. Препараты второй генерации более специфичны, более современные и более активны.

ТЕРФЕНАДИН (бронал) препарат II генерации, селективный антагонист гистамина на H1-рецепторы. Хорошо всасывается распределяется в организме. Плохо проникает в ЦНС и поэтому не угнетает мозговые функции. Не вызывает угнетение психомоторной активности, не обладает антихолинолитическим, антисеротониновым и антиадренолитическим действиями, не вступает во взаимодействие с угнетающими ЦНС веществами. Период полувыведения равен 4, 5 часам, выводится с мочой - 40%, с калом - 60%. Показан при аллергических ринитах, крапивнице, ангионевротическом отеке, аллергическом бронхите. Побочные эффекты: иногда головная боль, слабая диспепсия. Противопоказан при беременности, повышенной чувствительности. Препаратами II генерации являются также АСТЕМИЗОЛ (гисмонал), кларитидин и ряд других.

Существуют общие принципы рационального применения антигистаминных препаратов группы H1-гистаминоблокаторов:

- желательно исключить местное применение при заболеваниях кожи;
- нельзя назначать препараты с выраженным эффектом (пипольфен) лицам с астенодепрессивным состояниями;

- если используются антигистаминные препараты при бронхиальной астме, то очень недлительно, в связи с антихолинергическими свойствами препаратов;

- допускается прием небольших доз антигистаминных препаратов кормящими матерями в случаях необходимости, но это может вызвать сонливость у грудных детей;

- рекомендуется тестирование больного различными антигистаминными препаратами для определения наиболее подходящих из них;

- показано чередование (ежемесячно) различных препаратов этой группы при необходимости их длительного использования (производные этаноламина (тавегил) сменить на препараты производные этилендиамина (супрастин));

- при болезни печени, почек - назначать с осторожностью.

- перед назначением тавегила и других дневных антигистаминных препаратов водителям транспорта, необходимо предварительно тестировать их на индивидуальную переносимость; препараты с седативным действием в этих случаях не назначаются.

Вторая большая группа средств - это средства, использующиеся при реакциях гиперчувствительности замедленного типа. С развитием ГЗТ протекают контактный дерматит, аутоиммунные заболевания, реакция отторжения трансплантата, бактериальная аллергия, микозы, многие вирусные инфекции. При этих процессах преимущественно развиваются реакции клеточного иммунитета и отмечается сенсibilизация Т-лимфоцитов. Имеется две группы средств, используемых при данном виде аллергии:

- средства подавляющие иммуногенез (иммунодепрессанты);

- средства, уменьшающие повреждение тканей.

а) К препаратам первой группы прежде всего относят противоревматические средства медленного действия (хингамин, пеницилламин):

ХИНГАМИН (делагил) (Chingaminum; выпускается в таблетках по 0, 25) - введен в медицину как противомаларийный препарат, но в связи с тем, что оказался способен подавлять воспалительные реакции, в которых участвует ГЗТ, используется как средство при ГЗТ.

Механизм действия: хингамин стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, ограничивает выход из лизосом гидролаз, повреждающих клетки, чем препятствует возникновению клонов сенсibilизированных клеток в тканях, активации систем комплемента, киллеров. В результате ограничивается очаг воспаления, то есть препарат оказывает противовоспалительный эффект. Применяют при непрерывном рецидивирующем ревматизме, РА, СКВ и других диффузных заболеваниях соединительной ткани. Эффект развивается медленно 10-12 недель, лечение длительно, в течение 6-12 месяцев.

ПЕНИЦИЛЛАМИН - продукт метаболизма пенициллина, содержащий сульфгидрильную группу, способную связать тяжелые металлы (железо, медь), ликвидировать свободные радикалы кислорода. Применяют при активно-прогрессирующем РА. Эффект наступает через 12 недель, улучшение через 5-6 месяцев.

б) ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (преимущественно преднизолон) подавляют реакцию клеток на лимфокины, ограничивая тем самым клон сенсibilизированных клеток; уменьшают инфильтрацию тканей моноцитами, стабилизируют мембраны клеток, снижают число Т-клеток, снижают кооперацию Т- и В-клеток и образование иммуноглобулинов. Используют при диффузных заболеваниях соединительной ткани - СКВ, склеродермия, РА и др.

в) ЦИТОСТАТИКИ (ЦИКЛОФОСФАН, АЗАТИОПРИН): Азатиоприн (Azathioprinum; в таблетках по 0, 05). Они угнетают деление клеток, особенно лимфоидной ткани, ограничивают образование иммунокомпетентных клеток (Т-сенсibilизированных лимфоцитов) и развитие указанных выше иммунопатологических механизмов при РА, СКВ и пр. Обычно их применяют только в особо тяжелых случаях, поэтому используют как резервные. При использовании цитостатиков возможны серьезные осложнения.

г) АЛС и антилимфоцитарный глобулин - биологические препараты, получаемые путем иммунизации животных соответствующими антигенами (Т-лимфоцитами, мононуклеарами). Используют по тем же показаниям, что и предыдущую группу средств.

д) ЦИКЛОСПОРИН (Циклоспорин А, Сандиммун; выпускается водный раствор - 100 мг в 1 мл; раствор для перорального применения во флаконах по 50 мл; мягкие капсулы по 25, 50, 100 мг действующего вещества) - циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот; из гриба *Tolurocladium inflatum* Gams. Оказывает иммунодепрессивный эффект в виде подавления секреции интерлейкинов и интерферонов и других лимфокинов, активированных Т-лимфоцитов. Подавляет секрецию этих медиаторов во время активации Т-лимфоцитов антигеном. Используется в трансплантологии, для лечения кожных болезней (псориаз).

Таким образом группа противоаллергических средств является развивающейся группой лекарственных средств, имеющей существенное практическое значение. Препараты этой группы используются в повседневной практике врачами многих специальностей, а значит свойства их должны быть представлены максимально широко и объективно.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (АНАЛЕПТИКИ)

Под аналептическими средствами (от греч *analeptikos* - восстанавливающий, укрепляющий) подразумевают группу лекарственных средств, возбуждающих, в первую очередь, жизненно важные центры продолговатого мозга - сосудодвигательный и дыхательный. В больших дозах эти средства могут возбуждать моторные зоны головного мозга и вызывать судороги.

В терапевтических дозах аналептики используют при ослаблении сосудистого тонуса, при угнетении дыхания, при инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде и пр.

В настоящее время группу аналептиков по локализации действия можно условно разделить на три подгруппы:

1) Препараты, непосредственно, прямо, активирующие дыхательный центр (оживляющие):

- бемеград;

- этимизол.

2) Средства, рефлекторно стимулирующие центр дыхания:

- цититон;

- лобелин.

3) Средства смешанного типа действия, обладающие и прямым, и рефлекторным действием: - кордиамин;

- камфора;

- коразол;

- углекислый газ.

БЕМЕГРАД (*Bemegridum*; в ам. по 10 мл 0, 5% раствора) является специфическим антагонистом барбитуратов и оказывает "оживляющий" эффект при интоксикации, вызванной препаратами этой группы. Препарат снижает токсичность барбитуратов, угнетение ими дыхания и кровообращения. Препарат также стимулирует ЦНС, поэтому эффективен не только при отравлении барбитуратами, но и другими средствами, тотально угнетающими функции ЦНС.

Бемеград применяют при острых отравлениях барбитуратами, для восстановления дыхания на выходе из наркоза (эфир, фторотан и др.), для выведения больного из тяжелого гипоксического состояния. Вводят препарат внутривенно, медленно до восстановления дыхания, АД, пульса.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги.

В ряду аналептиков прямого действия особое место занимает препарат этимизол.

ЭТИМИЗОЛ (*Aethimizolum*; в табл. по 0, 1; в ам. по 3 и 5 мл 1% раствора). Препарат активирует ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность нейронов дыхательного центра, усиливает адренорегулирующую функцию гипофиза. Последнее приводит к выбросу дополнительных порций глюкокортикоидов. Вместе с тем, от бемеграда препарат отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), улучшает краткосрочную память, способствует умственной работоспособности. В силу того, что препарат способствует выбросу глюкокортикоидных гормонов, он вторично оказывает противовоспалительное и бронхорасширяющее действие.

Показания к применению: этимизол используют как аналептик, стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими анальгетиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого. В психиатрии используют его седативное действие при состояниях тревоги. Учитывая противовоспалительное влияние препарата, назначают его при лечении больных с полиартритами и бронхиальной астмой, а также как противоаллергическое средство.

Побочные эффекты: тошнота, диспепсия.

Рефлекторно действующими стимуляторами являются Н-холиномиметики. Это препараты ЦИТИТОН и ЛОБЕЛИН. Они возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, повышая тем самым активность нейронов дыхательного центра. Эти средства действуют кратковременно, в течение нескольких минут. Клинически происходит учащение и углубление дыхания, повышение АД. Препараты вводят только внутривенно. Используют по единственному показанию - при отравлении угарным газом.

У средств смешанного типа действия (III подгруппа) центральный эффект (непосредственное возбуждение дыхательного центра) дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы каротидного клубочка (рефлекторный компонент). Это, как указано

выше, КОРДИАМИН и УГЛЕКИСЛЫЙ ГАЗ. В медицинской практике используется карбоген: смесь газов - углекислого (5-7%) и кислорода (93-95%). Назначают в виде ингаляций, которые увеличивают объем дыхания в 5-8 раз.

Карбоген используют при передозировке общих анестетиков, отравлениях угарным газом, при асфиксии новорожденных.

В качестве стимулятора дыхания используют препарат КОРДИАМИН - неогаленовый препарат (выписывается как официальный, но представляет собой 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты). Действие препарата реализуется стимуляцией дыхательного и сосудистого центров, что скажется углублением дыхания и улучшением кровообращения, подъемом АД.

Назначают при сердечной недостаточности, при шоке, асфиксии, интоксикациях (внутривенный или внутримышечный пути введения), при сердечной слабости, обморочных состояниях (капли в рот).

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы подавляют кашель - защитный механизм удаления содержимого из бронхов. Применение противокашлевых препаратов целесообразно тогда, когда кашель неэффективен (непродуктивен) или даже способствует ретроградному движению секрета вглубь легких (хронический бронхит, эмфизема, муковисцидоз, а также при рефлекторном кашле).

По преимущественному компоненту механизма действия выделяют две группы противокашлевых средств :

1. Средства центрального типа действия - наркотические анальгетики (кодеин, морфин, этилморфина гидрохлорид - дионин).
2. Средства периферического типа действия (либексин, тусупрекс, глауцина гидрохлорид - глаувент).

КОДЕИН (Codeinum)- препарат центрального типа действия, алкалоид опия, производное фенантрена. Оказывает выраженный противокашлевой эффект, слабое анальгетическое действие, вызывает лекарственную зависимость.

Кодеин выпускается в виде основания, а также кодеина фосфата. Кодеин входит в состав ряда комбинированных препаратов: микстура Бехтерева, таблетки "Кодтерпин", панадеин, солпадеин (Стерлинг Хелс СВ) и др.

Микстура Бехтерева содержит настой горичвета, натрия бромид и кодеин.

Кодтерпин включает кодеин и отхаркивающее средство (терпингидрат или гидрокарбонат натрия).

МОРФИН - наркотический анальгетик, алкалоид опия, группа фенантрена. Сильнее кодеина по противокашлевому эффекту, но используется в этом плане редко, так как угнетает центр дыхания и вызывает наркоманию. Применяют только по жизненным показаниям, когда кашель становится угрожающим жизни больного (инфаркт или травма легкого, операция на органах грудной клетки, нагноившаяся туберкулома и др.).

К противокашлевым средствам с преимущественно периферическим действием относят следующие препараты :

ЛИБЕКСИН (Libexinum; таблетки по 0, 1) - синтетический препарат, назначаемый по одной таблетке 3-4 раза в сутки. Препарат действует преимущественно периферически, но имеется и центральный компонент.

Механизм действия либексина связывают:

- с легким анестезирующим влиянием на слизистую верхних дыхательных путей и облегчением отделения мокроты,
- с легким бронхолитическим эффектом.

На ЦНС препарат не влияет. По противокашлевому эффекту уступает кодеину, но не вызывает развития лекарственной зависимости. Эффективен при трахеите, бронхите, гриппе, плеврите, пневмонии, бронхиальной астме, эмфиземе легких.

К побочным эффектам можно отнести излишнюю анестезию слизистых.

Аналогичным препаратом является ГЛАУЦИН -алкалоид растения мачек желтый (Glaucium flavum). Препарат выпускается в таблетках по 0, 1. Действие заключается в угнетении кашлевого центра, седативном действии на ЦНС. Глауцин также ослабляет спазм гладкой мускулатуры бронхов при бронхите. Препарат назначают для подавления кашля при трахеитах, фарингитах, острых бронхитах, коклюше. При употреблении отмечают угнетение дыхания, задержку отделения секрета из бронхов и отхаркивания мокроты. Возможно умеренное понижение артериального давления, так как препарат обладает альфа-адреноблокирующим действием. Поэтому глауцин не назначают лицам, страдающим гипотензией и лицам с инфарктом миокарда.

ТУСУПРЕКС (Tusuprex; таб. по 0, 01 и 0, 02; сироп по 0, 01 в 1 мл) - препарат преимущественно действующий на кашлевой центр без угнетения центра дыхания. Используется для купирования кашлевых приступов при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей.

ФАЛИМИНТ (Falimint; драже по 0, 025) - оказывает слабое местноанестезирующее действие и хорошее дезинфицирующее действие на слизистую оболочку полости рта и носоглотки, уменьшая, при воспалении, явления раздражения слизистых, возникновение с них рефлексов, в том числе и кашлевых.

Все эти средства назначают при сухом непродуктивном кашле. При сухости слизистой оболочки бронхов, при вязком и густом секрете бронхиальных желез, уменьшить кашель можно путем повышения секреции желез слизистой оболочки бронхов, а также разжижением секрета, а с этой целью назначают отхаркивающие средства.

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

В настоящее время этих средств достаточно много. У них разные механизмы действия и точки приложения.

По преимущественному механизму действия отхаркивающие подразделяются на средства стимулирующие отхаркивание и на муколитические средства (секретолитики).

КЛАССИФИКАЦИЯ ОТХАРКИВАЮЩИХ СРЕДСТВ

1. Средства, стимулирующие отхаркивание:

а) рефлекторного действия (препараты термопсиса, алтея, солодки, чабреца, аниса, ипекакуаны, истода, препараты листа подорожника, травы богуньника болотного, мать-и-мачехи, терпингидрат, натрия бензоат, различные эфирные масла и др.);

б) прямого резорбтивного действия (йодид натрия и калия, хлорид аммония, натрия гидрокарбонат и др.).

2. Муколитические средства (секретолитики):

а) неферментные (ацетилцистеин, метилцистеин, бромгексин);

б) ферментные (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза).

Отхаркивающие средства прямого(резорбтивного) действия после приема внутрь всасываются, попадают в кровь и доставляются к бронхам, где выделяются слизистой оболочкой, стимулируют секрецию бронхиальных желез, попадая в мокроту, разжижают и облегчают ее отделение. Усиливают перистальтику бронхов. Препараты хлорида аммония, гидрокарбоната натрия подщелачивают содержимое бронхов, что способствует разжижению и лучшему отхождению мокроты.

Содержащиеся в растительных препаратах рефлекторного действия алкалоиды (в термопсисе - сапонины) при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом рефлекторно (по блуждающему нерву) усиливается секреция бронхиальных желез. Повышается перистальтика бронхов, повышается активность мерцательного эпителия (происходит стимуляция мукоцилиарного транспорта). Мокрота становится более обильной, жидкой, с меньшим содержанием белка, ее отделение с кашлем облегчается.

МУКАЛТИН - препарат корня Алтея характеризуется также обволакивающим действием. Корень солодки и его препарат - грудной элексир - противовоспалительным действием. Растения чабрец, анис, а также сосновые почки, содержат эфирные масла, которые обладают рефлекторным действием.

Ферментные муколитические средства, препараты протеолитических ферментов, нарушают пептидные связи в молекуле белков мокроты (кристаллические ТРИПСИН и ХИМОТРИПСИН), вызывают деполимеризацию нуклеиновых кислот (дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза), снижая вязкость мокроты.

БРОМГЕКСИН (Bromhexinum; таб. по 0, 008) - неферментное муколитическое средство (секретолитик) приводит к деполимеризации и разжижению мукопротеинов и мукополисахаридных волокон мокроты, обладая, таким образом, муколитическим действием. Также выражено отхаркивающее действие препарата. Бромгексин повышает синтез сурфактанта, обладает слабым противокашлевым эффектом.

Другие препараты этой группы разжижают мокроту, разрывая дисульфидные связи мукополисахаридов, уменьшая тем самым вязкость мокроты, способствуют лучшему ее отхождению. К этой группе относят АЦЕТИЛ- и МЕТИЛЦИСТЕИН (при приеме ацетилцистеина может усиливаться бронхоспазм). Назначают по 2-5 мл 20% раствора на 3-4 ингаляции в день или промывают трахею, бронхи; возможно внутримышечное применение.

Отхаркивающие средства используют при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и в комплексной терапии (совместно с антибиотиками, бронхолитиками и др.) больных с пневмонией, туберкулезом легких, бронхоэктатической болезнью, бронхиальной астмой (при повышении вязкости мокроты, присоединении гнойной инфекции). Кроме того, оправдано назначение этих средств для профилактики постоперационных осложнений после оперативных вмешательств на органах дыхательной системы и послинтратрахеального наркоза.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

1. Средства бронхолитического действия:

а) нейротропные; б) миотропные.

2. Комбинированные препараты (дитэк, беродуал).

3. Противоаллергические средства.

Одним из компонентов комплексного лечения бронхиальной астмы являются бронхолитики - средства, расширяющие бронхи, так как основным компонентом бронхиальной астмы является бронхообструктивный синдром (БОС). Под БОС понимают состояние, сопровождающееся периодически возникающими приступами экспираторной одышки вследствие бронхоспазма, нарушения бронхиальной проходимости и секреции бронхиальных желез. Бронхолитики используют для купирования и профилактики бронхоспазмов.

НЕЙРОТРОПНЫЕ БРОНХОЛИТИКИ (АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

В качестве бронхолитических средств может быть использован ряд различных групп средств. Одной из таковых является группа бета-2-адреномиметиков, включающая как неселективные, так и селективные препараты.

Из неселективных бета-адреномиметиков при бронхоспазмах широко используют следующие препараты:

- АДРЕНАЛИН, влияющий на альфа-, бета- (бета-1 и бета-2) адренорецепторы. Обычно адреналин используют для купирования приступа бронхиальной астмы (0, 3-0, 4 мл адреналина подкожно). При таком способе введения препарат действует достаточно быстро и эффективно, однако непродолжительно. - ЭФЕДРИН - альфа-, бета-адреномиметик непрямого типа действия. По активности уступает адреналину, но действует более продолжительно. Используется как с лечебной (купирование бронхоспазма путем парентерального введения препарата), так и с профилактической (в таблетированной форме) целями.

- ИЗАДРИН, который обычно используется с целью купирования бронхоспазма. Для этого препарат назначают ингаляционно. Для профилактики может использоваться таблетированная лекарственная форма изадрина. Препарат, неселективно действуя на бета-адренорецепторы, стимулирует бета-1-адренорецепторы, в результате чего происходит учащение и усиление сердечных сокращений.

Более выраженной тропностью к адренорецепторам бронхиального дерева обладает бета-адреномиметик ОРЦИПРЕНАЛИН (алупент, астмопент; таб. по 0, 01 и 0, 02; сироп по 10 мг на столовую ложку; ингалятор на 400 доз по 0, 75 мг). По бронхолитической активности не уступает изадрину, но действует более продолжительно. Препарат назначают внутрь и ингаляционно, а также парентерально п/к, в/м, в/в (медленно). Эффект развивается через 10-60 минут и длится около 3-5 часов. Среди побочных эффектов выделяют тахикардию, тремор.

Среди селективных бета-адреномиметиков интерес представляют средства, стимулирующие бета-2-адренорецепторы бронхов:

- САЛЬБУТАМОЛ (длительность эффекта - 4-6 часов);

- ФЕНОТЕРОЛ (беротек; ингалятор на 300 доз по 0, 2 мг) - препарат выбора, действие длится 7-8 часов.

Всю перечисленную группу средств, влияющих на бета-адренорецепторы, объединяет общность их механизмов действия, то есть фармакодинамика. Лечебное действие адреномиметиков связано с их действием на аденилатциклазу, под влиянием которой в клетке образуется цАМФ, закрывающий кальциевый канал в мембране и тем самым тормозящий поступление кальция в клетку, либо даже способствующий его выведению. Увеличение внутриклеточного цАМФ и снижение внутриклеточного кальция влечет за собой расслабление гладкомышечных волокон бронхов, а также торможение освобождения гистамина, серотонина, лейкотриенов и других БАВ из тучных клеток и базофилов.

Для профилактики бронхоспазмов (ночных приступов бронхиальной астмы) выпускаются препараты бета-адреномиметиков пролонгированного действия (ретардированные): салметерол (сервент), формотерол, биголтерол и др.

НЕЙРОТРОПНЫЕ БРОНХОЛИТИКИ (ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Бронхолитическими свойствами обладают также средства, блокирующие холинергическую иннервацию бронхов, в частности М-холиноблокаторы, или атропиноподобные препараты. Как бронхолитики они слабее, чем адреномиметики и при этом сгущают бронхиальный секрет. Наиболее часто из препаратов этой группы используют АТРОПИН, АТРОВЕНТ, МЕТАЦИН, ПЛАТИФИЛЛИН. В данном случае бронхолитический эффект связан с со снижением содержания цГМФ.

БРОНХОЛИТИКИ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Бронхолитический эффект может быть достигнут с помощью препаратов миотропного действия. Из числа миотропных спазмолитиков используют папаверин, но-шпу, но более часто с целью снятия спазма бронхов используют ЭУФИЛЛИН (Euphyllinum; в таб. по 0, 15; в амп. по 1 мл 24% раствора для в/м введения и в амп. по 10 мл 2, 4% раствора для введения в вену). Последний является в настоящее время основным миотропным средством при бронхиальной астме. Он представляет собой производное теофиллина. Помимо выраженного бронхолитического эффекта, также снижает давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках, головном мозге. Отмечается умеренный диуретический эффект. Эуфиллин оказывает возбуждающее действие на ЦНС. Применяется в таблетках внутрь для хронического лечения бронхиальной астмы. Может в этом случае вызвать

диспепсию. Внутримышечное введение препарата болезненно. Внутривенный путь введения используется при бронхоспазме, астматическом статусе. В этом случае возможны головокружение, сердцебиение, снижение ртериального давления.

С профилактической целью используют препараты теофиллина пролонгированного действия (под контролем концентрации теофиллина в слюне):

I поколение: теофиллин, дипрофиллин;

II поколение: теотард, теопэк, ротафил;

III поколение: теонова, унифил, армофиллин, зуфилонг и др.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В последнее время в качестве бронхоспазмолитических средств широкое распространение получили препараты двойного действия: БЕРОДУАЛ и ДИТЕК.

В состав беродуала входят:

- бета-2-адреномиметик - ФЕНОТЕРОЛ;

- М-холиноблокатор - ипратропиум бромид (АТРОВЕНТ).

Целью комбинации является создание комплекса, компоненты которого имеют точками приложения различные структуры и действуют по различным механизмам, но синергичны в бронхолитическом действии.

В состав дитэка входят:

- бета-2-адреномиметик - ФЕНОТЕРОЛ (беротек), обладающий бронхолитическим действием;

- противоаллергический препарат - КРОМОЛИН НАТРИЯ (интал), ингибирующий развитие аллергической реакции ГНТ.

Таким образом, дитэк позволяет сочетать два терапевтических принципа: профилактику и купирование приступов бронхиальной астмы.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

При лечении больных бронхиальной астмой, помимо истинных бронхолитиков, широко используют противоаллергические средства. К таковым относятся, прежде всего, глюкокортикоидные гормоны, которые, обладая способностью стабилизировать мембрану тучных клеток и их гранул, оказывают бронхолитический эффект, а также противовоспалительный эффект, что, в целом, также имеет положительное значение. Чаще других с этой целью используют ПРЕДНИЗОЛОН, ТРИАМЦИНОЛОН, МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН, БЕКЛОМЕТАЗОН (этот препарат характеризуется незначительным системным эффектом).

Важное значение имеет КРОМОЛИН-НАТРИЙ (ИНТАЛ) - синтетический препарат, действие которого заключается в том, что он снижает вхождение ионов кальция внутрь тучных клеток, стабилизирует их мембрану. Кроме того, под действием интала снижается возбудимость миоцитов бронхов, уплотняются мембраны этих клеток. Все это в целом препятствует процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных соединений (гистамина, лейкотриенов и др. БАВ). Интал выпускается в виде белого порошка в капсулах, содержащих 20 мг действующего вещества. Препарат вдыхают 4 раза в сутки при помощи ингалятора типа "спинхайлер". Продолжительность действия препарата около 5 часов. Зависимость от данного препарата не развивается. Назначают интал исключительно с профилактической целью. Лечение инталом обычно осуществляется в течение 3-4 недель. В случае улучшения самочувствия больного суточную дозу снижают до 1-2 капсул. Побочные эффекты: раздражение слизистой носа, горла, сухость во рту, кашель.

КЕТОТИФЕН (задитен) - еще один, но более новый, противоаллергический препарат, по механизму действия аналогичный инталу, но в более удобной лекарственной форме. Препарат препятствует дегрануляции тучных клеток, ингибирует выделение из них медиаторов аллергического воспаления. Задитен обладает слабыми противогистаминными свойствами, оказывает прямое спазмолитическое действие на стенки бронхов и эффективен как при atopической бронхиальной астме, так и при астме инфекционно-аллергического генеза. Максимальный эффект проявляется через несколько недель от начала терапии. Назначают по 1 мг 2 раза в день. Среди побочных эффектов можно отметить только сонливость. В целом, это эффективный пероральный препарат.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРИ ОСТРОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

Отек легких может развиваться при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при поражении химическими веществами легких, при ряде инфекционных заболеваний, заболеваниях печени, почек, при отеке мозга. Естественно, что терапия больных с отеком легких должна проводиться с учетом нозологической формы основного заболевания. Однако принципы патогенетической фармакотерапии отека легких едины.

I. При высоком АД (при гипертонической болезни) используются, прежде всего, следующие группы препаратов:

1. Ганглиоблокаторы (пентамин, гигроний, бензогексоний)
2. Альфа-адреноблокаторы (аминазин, фентоламин, дипразин).
3. Сосудорасширяющие средства миотропного типа действия (эуфиллин, нитропруссид натрия).

Под действием этих препаратов нормализуется АД, а значит - гемодинамика, повышается эффективность работы сердца, снижается давление в малом круге кровообращения.

II. При нормотензии рекомендуется использовать :

4. Диуретики (фуросемид или лазикс, маннит, мочевины).

III. При определенных видах отека легких, например при левожелудочковой недостаточности, применяют:

5. Сердечные гликозиды (строфантин, коргликон).
6. Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, таламонал).

Применение этих средств обусловлено снижением под влиянием наркотических анальгетиков возбудимости дыхательного центра. Кроме того, эти препараты, расширяя периферические сосуды, снижают венозный возврат крови к сердцу. Происходит перераспределение крови, что снижает давление крови в малом круге кровообращения.

IV. При отеке альвеол и образовании в них пены используют пеногасители. К последним относят СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ, пары которого вместе с кислородом вдыхают через носовой катетер или через маску. Спирт этиловый раздражает слизистые, что является его побочным эффектом. Лучшим пеногасителем является силиконовое соединение, обладающее поверхностно-активными свойствами, а именно АНТИФОМСИЛАН. Препарат оказывает быстрый пеногасящий эффект, не раздражает слизистых оболочек. Его вводят ингаляционно в форме аэрозоля спиртового раствора с кислородом.

Наконец, при отеке легких любого генеза используют также препараты глюкокортикоидных гормонов в инъекционной лекарственной форме. Вводя внутривенно преднизолон и его аналоги, рассчитывают прежде всего, на мембраностабилизирующее действие гормонов. Кроме того, последние резко повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам (пермиссивный эффект), что также важно для противоотечного действия.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

I. Средства, используемые при нарушении функции желез желудка :

1. При сниженной функции желез (средства заместительной терапии): сок желудочный натуральный; пепсин; ацидинпепсин; аболин, соляная кислота разведенная.

2. При повышенной функции желез желудка :

A. Средства, снижающие секрецию :

1. М-холиноблокаторы (атропин, метацин, гастроцепин).
2. Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин, пирилен).
3. Транквилизаторы (диазепам).
4. H₂-гистаминоблокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин).
5. Блокаторы протонной помпы (омепразол).

B. Антацидные средства (магния окись, алюминия гидроокись, маалокс, альмагель, трисиликат магния и др.)

B. Средства, предохраняющие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от кислотно-пептического воздействия и улучшающие репаративные процессы (сукралфат, де-нол, солкосерил, мизопропрост и др.).

3. Средства, оказывающие специфическое антибактериальное воздействие на *Helicobacter pylori* (де-нол, метронидазол, оксациллин).

II. Средства, влияющие на моторику кишечника :

1. Средства, снижающие моторику :

а) М-холиноблокаторы (атропин и др.);

б) ганглиоблокаторы (пирилен, бензогексоний);

в) спазмолитики миотропного действия (папаверин, но-шпа и др.);

г) некоторые антидиарейные средства: вяжущие, адсорбирующие, обволакивающие, стимулирующие опиатные рецепторы кишечника (ИМОДИУМ, "Гедеон Рихтер", Венгрия)

2. Средства, повышающие моторику :

а) М-холиномиметики (ацеклидин) и АХЭ-средства (прозерин);

б) слабительные :

- действующие на весь кишечник (солевые слабительные);

- действующие на тонкий кишечник (касторовое масло);

- действующие на толстый кишечник (лист сенны, изафенин и др.).

III. Гепатотропные средства и средства, растворяющие желчные камни :

1. Желчегонные средства :

А: Стимулирующие желчеобразование (холеретики или холесекретики) :

а) животного происхождения (содержащие желчные кислоты) : холагол, аллохол, холензим, лиобил;

б) растительного происхождения (препараты бессмертника, мяты перечной, шиповника, кукурузных рылец, пижмы); в) синтетические (оксафенамид, никодин, циквалон).

Б: Стимулирующие желчевыделение :

а) холекинетики (магния сульфат, препараты барбариса, многоатомные спирты);

б) холеспазмолитики (атропин, платифиллин, метацин, но-шпа, папаверин, оксафенамид).

2. Гепатопротекторы (эссенциале, легалон, лив-52, витамин Е, сирепар ("Гедеон Рихтер", Венгрия), витамин В12, витамин В15).

3. Средства, растворяющие холестериновые желчные камни: хенофальк, урсофальк.

IV. Средства при нарушении функций поджелудочной железы :

1. При сниженной экскреторной функции (панкреатин, фестал, мексаза, панзинорм и др.);

2. При повышенной экскреторной функции (контрикал, гордокс, "Гедеон Рихтер", Венгрия). V. Средства, влияющие на аппетит :

1. Повышающие аппетит :

а) горечи (настой полыни, горчица и др.);

б) инсулин (малые дозы).

2. Угнетающие аппетит или анорексические средства (фенамин, фебранон, дезопимон).

VI. Рвотные и противорвотные средства :

1. Рвотные :

- а) центрального действия (апоморфина гидрохлорид);
- б) периферического действия (меди сульфат, цинка сульфат)

2. Противорвотные :

- а) блокаторы М-холинорецепторов (скополамин);
- б) блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов (дипразин, димедрол);
- в) блокаторы дофаминовых рецепторов : метаклопрамид (реглан, церукал), тиэтилперазин (торекан), аминазин, галоперидол;
- г) блокаторы серотониновых рецепторов : тропisetрон (новобан).

VII. Средства при кишечном дисбактериозе (эубиотики) : бифидум-бактерин, лактобактерин, бактисубтил, линекс, хилак и др.

Данная классификация собирательная, построена по клиническим признакам и с появлением новых препаратов может изменяться.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА (СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ)

Основными компонентами желудочного сока являются соляная кислота (продуцируется обкладочными клетками), пепсиногены (продуцируемые главными клетками), а также муцин (продуцируемый добавочными клетками). При гипоацидных и анацидных гастритах может снижаться или, соответственно, полностью отсутствовать секреция соляной кислоты (ахлоргидрия), а также может происходить снижение секреции соляной кислоты и пепсина (ахилия). Ахилия может наблюдаться при раке желудка, злокачественной анемии и т. д.

При недостаточности секреции желудочного сока для улучшения переваривания пищи назначают в качестве заместительной терапии натуральный желудочный сок, пепсин, кислоту хлористоводородную разведенную.

НАТУРАЛЬНЫЙ ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК (*Succus gastricus naturalis*) содержит все выделяемые железами желудка ферменты, его рН варьирует от 0,8 до 1,2. Препарат получают от здоровых собак (при минимуме кормления) или лошадей.

Применяют при недостаточности функции желез желудка, ахилии, диспепсиях, гипо- и анацидных гастритах. Назначают препарат по одной столовой ложке во время или сразу после еды.

ПЕПСИН (*Pepsinum*) - протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиней и телят. Пепсин расщепляет белки на пептиды. Он активен только при рН = 1,5-4,0; поэтому применение его при хронических гипоацидных гастритах, осуществляют вместе с соляной кислотой.

Пепсин в виде порошка назначают перед едой 3-4 раза в день по 0,3-0,5 на прием; во время еды в порошке или в 1-3% растворе соляной кислоты.

АЦИДИН-ПЕПСИН (бетацит) выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5, каждая из которых содержит одну часть пепсина и четыре части ацидина, последний, гидролизуясь, выделяет свободную соляную кислоту.

Применяют препарат по тем же показаниям, что и пепсин, и натуральный желудочный сок. Таблетку ацидин-пепсина растворяют в 1/3 стакана воды. Назначают препарат 3-4 раза в день во время или после еды. Курс лечения 30-45 дней.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

При повышенной секреции желез желудка развивается синдром, связанный с увеличением продукции соляной кислоты обкладочными клетками, следствием чего является повышение активности пепсина - экскрета главных клеток слизистой оболочки желудка. Увеличение продукции соляной кислоты и повышение активности пепсина ведет к уменьшению продукции муцина - основного компонента слизи, покрывающей слизистую желудка и кишечника. Гиперацидность, увеличение активности пепсина и недостаток муцина предрасполагают к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (воспаление, эрозии, язвы) и способствуют развитию синдрома увеличения активности кислотно-пептического фактора.

Для патогенетической терапии больных с этим синдромом используют три подгруппы средств :

1. Средства, понижающие функцию желез желудка или ингибиторы желудочной секреции :

- а) М-холиноблокаторы;
- б) ганглиоблокаторы; в) транквилизаторы;
- г) Н-2-гистаминоблокаторы;
- д) блокаторы протонной помпы.

2. Антацидные препараты, то есть препараты, нейтрализующие соляную кислоту.

3. Средства, предохраняющие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от кислотного пептического воздействия и улучшающие репаративные процессы (пленкообразующие средства).

К средствам, снижающим секрецию желез желудка, относят, прежде всего, М-холиноблокаторы. Как правило, это препараты неизбирательного действия : АТРОПИН и атропиноподобные препараты (ПЛАТИФИЛЛИН, МЕТАЦИН). Данные средства снижают базальную и ночную секрецию желудочного сока и соляной кислоты. Однако следует сказать, что М-холиноблокаторы неизбирательного действия в большей степени уменьшают сокращения желудка, его тонус, чем влияют на секрецию желез. Ограничение использования М-холиноблокаторов обусловлено и широким спектром эффектов, которые они вызывают, помимо влияния на ЖКТ (тахикардия, сухость слизистых, нарушение зрения). Поэтому М-холиноблокаторам неизбирательного действия отводится в настоящее время второстепенная роль в лечении больных с язвенной болезнью, гастритом, эрозиями; их используют только в комплексе с другими препаратами. Вместе с тем, большой интерес представляют созданные в 80-е годы препараты, селективно блокирующие преимущественно М-1-холинорецепторы желудка, в частности ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН; Gastrocerinum; в таб. по 0, 25). Это трициклическое соединение, являющееся производным бензодиазепа. Все эффекты

пирензепа имеют периферическое действие, так как гематоэнцефалический барьер для него непроницаем.

Фармакодинамика препарата : блокирование М1-холинорецепторов парасимпатических ганглиев желудка. Кроме того пирензепа избирательно блокирует М1-холинорецепторы париетальных клеток (G-клеток), продуцирующих гастрин (самый сильный возбудитель секреции соляной кислоты). В отличие от атропина пирензепа (гастроцепин) не оказывает атропиноподобного действия на сердце, гладкую мускулатуру желудка, ЖКТ, желчного пузыря, сосудов; тормозит базальную и стимулированную пентагастрином и инсулином желудочную секрецию; оказывает цитопротекторное действие на слизистую желудка. Препарат назначают по 100-150 мг 2 раза в день.

Ганглиоблокаторы (БЕНЗОГЕКСОНИЙ, ПИРИЛЕН, ПЕНТАМИН) понижают и общий объем желудочной секреции, и содержание соляной кислоты в желудочном соке, но неизбирательность их действия на вегетативные ганглии создает массу побочных эффектов. Поэтому ганглиоблокаторы используют лишь в исключительно тяжелых случаях язвенной болезни.

Транквилизаторы (диазепам) также могут снижать ночную секрецию желез желудка, однако, данную подгруппу с этой целью используют редко.

Новое слово в лечении язвенной болезни - создание английскими фармакологами в конце 70-х годов новых антисекреторных препаратов, названных Н2-гистаминоблокаторами, то есть средств, блокирующих гистаминовые Н2 рецепторы.

Гистамин, как показано в последнее время, играет ключевую роль в выработке соляной кислоты. Под его действием резко повышается секреция соляной кислоты.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов являются одними из наиболее сильных из известных лекарственных средств, тормозящих секреторную функцию желудка. Как известно, существуют два типа гистаминовых рецепторов : - Н1-гистаминорецепторы, которые локализованы в мелких артериальных сосудах, бронхах, гладких мышцах кишечника, сердца;

Средства, блокирующие данные рецепторы (димедрол, тавегил и др.), устраняют эффекты гистамина на соответствующие органы. - Н2-гистаминорецепторы расположены в париетальных клетках слизистой желудка, в миоэпителии, а также в некоторых сосудах.

Средства, блокирующие этот тип рецепторов, снижают секрецию желудочного сока. Наиболее отчетливо Н2-гистаминоблокаторы подавляют базальную и ночную секрецию.

Выделяют три поколения Н2-гистаминоблокаторов, представителем I-го поколения является ЦИМЕТИДИН (гистодил, "Гедон Рихтер", тагамет; Cimetidinum; в таб. по 0, 2 и в амл. по 2 мл 10% раствора), очень эффективный препарат, синтезирован 10-15 лет назад. Циметидин снижает моторную функцию желудка, уменьшает секрецию пепсина, объем желудочного сока и содержание в нем соляной кислоты. В дозе 400 мг препарат ингибирует кислотовыделение на 83%, 200 мг - на 70% (1 мл атропина на 33, 4%, 2 мл на 59%; метацин - на 30, 24% и 60, 34% соответственно). Продолжительность антисекреторного действия 6-8 часов.

Циметидин более эффективен при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, чем желудка.

Циметидин назначают три раза в день после еды и один раз на ночь. Побочные эффекты: головная боль, головокружение, слабость, тошнота, понос, запоры, редко - потеря сознания. Циметидин обладает отрицательными хроно-, инотропными эффектами и положительным дромотропным; угнетает активность микросомальных ферментов печени, а потому удлиняет действие снотворных, транквилизаторов, анаприлина; способствует компенсаторному освобождению гистамина, что может ухудшить состояние больных

бронхиальной астмой. Большим недостатком циметидина является его способность блокировать андрогенные рецепторы, что ведет к олигоспермии, у мальчиков - к задержке полового развития, у взрослых - к импотенции, гинекомастии. Кроме того, данный препарат способен вызывать нейтропению, тромбоцитопению, анемию. При внезапной отмене препарата возможен рецидив заболевания.

Препарат показан при пептических язвах желудка, кишечника, рефлюкс-эзофагите, синдроме Золлингера-Эллисона, эрозиях (при приеме стероидов).

За рубежом выпущен другой препарат этого класса, принадлежащий к II-му поколению H₂-гистаминоблокаторов, - РАНИТИДИН (ЗАНТАК, РАНИСАН; Ranitidini hydrochloridum; в таб. по 0, 15 и 0, 3). Препарат по своим фармакологическим эффектам аналогичен циметидину, но свободен от антиандрогенного действия, а также более активен (в 5-10 раз) и обладает более высокой блокирующей активностью и избирательностью действия в отношении H₂-гистаминорецепторов, нежели циметидин. Ранитидин также менее токсичен.

Существуют препараты H₂-гистаминоблокаторы III-го поколения, в частности, фамотидин (КВАМАТЕЛ "Гедеон Рихтер", ГАСТРОСИДИН, УЛЬФАМИД).

Целесообразным является сочетание H₂-гистаминоблокаторов с M-холиноблокаторами, в частности с гастроцепином.

Ингибиторы протонной помпы, в частности ОМЕПРАЗОЛ (Omeprasolum; в таб. по 0, 03) - ингибитор протонного насоса париетальных клеток, угнетает продукцию соляной кислоты в желудке. Подавление секреции соляной кислоты происходит за счет избирательного угнетения активности H, K-аденозинтрифосфатазы протонного насоса париетальных клеток - фермента, контролирующего последний этап высвобождения секретируемой кислоты в желудок. Препарат угнетает ночную и стимулированную желудочную секрецию на 90-100%, то есть является одним из наиболее сильных ингибиторов желудочной секреции. Омепразол обладает также пролонгированным действием, более быстрым симптоматическим действием и способствует более скорому заживлению язв двенадцатиперстной кишки, чем ранитидин.

Препарат показан при язвах, эрозиях (вследствие приема НПВС, гормонов), синдроме Золлингера-Эллисона в ходе поддерживающей терапии.

Данный препарат оказывает лечебное действие при язве двенадцатиперстной кишки любого размера и независимо от того, курит больной, или нет. Назначают по 20 мг один раз в день утром. В первые две недели приема омепразола у больных улучшается самочувствие, а у большинства (77%) исчезают боли.

Побочные эффекты : тошнота, диарея, онемение пальцев.

АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

В данную группу входят средства, нейтрализующие соляную кислоту и снижающие кислотность желудочного сока. Это противокислотные препараты. Обычно это химические соединения со свойствами слабых оснований, они и нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка. Снижение кислотности имеет важное лечебное значение, так как от ее количества зависит активность пепсина и его переваривающее действие на слизистую желудка. Оптимальная величина pH для активности пепсина находится в пределах от 1, 5 до 4, 0. При pH =5, 0 пепсин неактивен.

Поэтому желательно, чтобы антациды поднимали pH не выше 4, 0 (оптимально, чтобы при приеме антацидов pH желудочного сока был 3, 0-3, 5), что не нарушает переваривания пищи. Обычно же pH желудочного содержимого в норме колеблется в пределах 1, 52, 0. Болевой синдром начинает стихать, когда pH становится более 2. В этом смысле роль антацидов двойкая.

Различают системные и несистемные антациды. Системные антациды - это средства, способные всасываться, а потому не только дающие эффекты в желудке, но и способные привести к развитию алкалоза в организме в целом. Несистемные антациды не всасываются, а потому способны нейтрализовать кислотность только в желудке, не влияя на кислотно-основное состояние организма.

К антацидам относятся НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ (сода питьевая), КАЛЬЦИЯ КАРБОНАТ, АЛЮМИНИЯ и МАГНИЯ ГИДРООКСИД, магния окись. Обычно эти вещества используют в разных лекарственных формах и в разных сочетаниях.

К системным антацидам относят натрия гидрокарбонат и натрия цитрат, все же остальные вышеперечисленные средства - к несистемным.

Натрия гидрокарбонат (сода питьевая) - соединение, хорошо растворимое в воде, быстро реагирующее в желудке с соляной кислотой. Реакция протекает с образованием хлорида натрия, воды и углекислого газа. Препарат действует практически мгновенно. Несмотря на то, что натрия карбонат действует быстро, его эффект короток и более слаб, чем у других антацидов. Образующаяся в ходе реакции углекислота растягивает желудок, вызывая вздутие, отрыжку. Кроме того, прием этого препарата может сопровождаться синдромом "отдачи". Последний состоит в том, что быстрое повышение pH в желудке приводит к активации париетальных G-клеток центральной части желудка, продуцирующих гастрин. Гастрин же стимулирует секрецию соляной кислоты, что и приводит к развитию гиперацидности после прекращения действия антацида. Обычно синдром "отдачи" развивается через 20-25 минут. Вследствие хорошей всасываемости из ЖКТ натрия гидрокарбонат способен вызывать системный алкалоз, который будет клинически проявляться снижением аппетита, тошнотой, рвотой, слабостью, болями в животе, спазмами и судорогами мышц. Это довольно опасное осложнение, требующее немедленной отмены препарата и помощи больному. Ввиду тяжести указанных побочных эффектов, натрия гидрокарбонат в качестве антацида используется крайне редко.

Несистемные антациды, как правило, нерастворимы, действуют в желудке долго, не всасываются, более эффективны. При их применении организм не теряет ни катионов (водорода), ни анионов (хлора), и не происходит изменений кислотно-щелочного состояния. Действие несистемных антацидов развивается медленнее, но оно более продолжительно.

Прежде всего следует назвать :

- 1) алюминия гидроокись;
- 2) магния окись.

АЛЮМИНИЯ ГИДРООКИСЬ (алюминия гидроксид; *Aluminium hydroxydum*) - препарат с умеренной силой антацидного действия, действует быстро и эффективно, значимый эффект проявляет примерно через 60 минут.

Препарат связывает пепсин, снижает его активность, подавляет образование пепсиногена и увеличивает отделение слизи. Один грамм гидроксида алюминия нейтрализует 250 мл децинормального раствора соляной кислоты до pH = 4, 0.

Кроме того, препарат оказывает вяжущий, обволакивающий и адсорбирующий эффекты.

Побочные эффекты : не все больные хорошо переносят вяжущий эффект препарата, что может проявиться тошнотой; прием препаратов алюминия сопровождается запорами, поэтому алюминийсодержащие препараты комбинируют с препаратами магния. Гидроксид алюминия способствует выведению из организма фосфатов.

Препарат показан при заболеваниях с повышенной секрецией желудочного сока (соляной кислоты) : язва, гастрит, гастродуодениты, пищевые отравления, метеоризм. Назначают алюминия гидроокись внутрь в виде 4% водной суспензии по 1-2 чайные ложки на прием (4-6 раз в сутки).

Магния окись (*Magnesium oxydum*; порошок, гель, суспензия) - жженая магнезия - сильное антацидное средство, активнее гидроксида алюминия, действует быстрее, длительнее и обладает послабляющим эффектом.

Каждый из перечисленных антацидов обладает определенным кругом достоинств и недостатков. В связи с этим используют их комбинации.

Комбинация алюминия гидроокиси в форме специального сбалансированного геля, магния окиси и D-сорбита позволила получить один из наиболее распространенных и эффективных, в настоящее время, антацидных препаратов - АЛМАГЕЛЬ (*Almagel*; 170 мл; препарат получил название от слов *al-алюминий, ma-магний, gel-гель*). Препарат оказывает антацидное, адсорбирующее и обволакивающее действие. Гелеобразная лекарственная форма способствует равномерному распределению ингредиентов по поверхности слизистой оболочки и удлинению эффекта. D-сорбит способствует желчеотделению и послаблению.

Показания к применению : язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острые и хронические гиперацидные гастриты, гастродуодениты, эзофагиты, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона, изжога беременных, колит, метеоризм и др.

Существует препарат альмагель-А, в котором дополнительно к составу алмагеля добавлен еще и анестезин, оказывающий как местноанестезирующее действие, так и подавляющее секрецию гастрина.

Алмагель применяют обычно за 30-60 минут до еды, а также в течение часа после еды. Препарат назначают индивидуально в зависимости от локализации процесса, кислотности желудочного сока и т. д.

Похожие на алмагель препараты :

- гастрогель (Чехословакия);
- фосфалугель (Югославия) содержит алюминия фосфат и коллоидные гели пектина и агар-агара, которые связывают и сорбируют токсины и газы, а также бактерии, снижают активность пепсина;
- мегалак (Германия);
- миланта (США) содержит гидроксид алюминия, оксид магния и симетикон;
- гастал (Югославия) - таблетки, в состав которых входят : 450 мг алюминия гидроокиси - магния карбоната геля, 300 мг магния гидроокиси.

В настоящее время наиболее популярным препаратом из группы антацидных средств во многих странах земного шара является препарат МААЛОКС (*Maalox*) французской фирмы *Rhone-Poulenc Rorer*. В состав препарата входят алюминия гидроокись и магния оксид. Маалокс выпускается в виде суспензии и в таблетках; 5 мл суспензии маалокса содержат 225 мг алюминия гидроокиси, 200 мг магния оксида и нейтрализует 13, 5 ммоль соляной кислоты; в таблетках содержится по 400 мг алюминия гидроокиси и магния оксида, поэтому они обладают более высокой кислотонейтрализующей активностью (до 18 ммоль соляной кислоты). Еще более активен маалокс-70 (до 35 ммоль соляной кислоты).

Препарат показан при гастритах дуоденитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите.

Побочных эффектов практически нет. МЕГАЛАК (Megalac) - немецкий препарат, болеутоляющий антацид (кремнекислый водный алюминий-магний). В его составе 0, 2 окиси алюминия, 0, 3 окиси магния и 0, 02 оксетаина.

ТОПАЛКАН (Toralkan) - французский антацидный препарат. В его состав входит альгиновая кислота, коллоидный гидроксид алюминия, гидрокарбонат магния, гидратированный кремний в осажженном бесформенном состоянии. Препарат обладает вспенивающим эффектом, формирует гель на поверхности жидкого содержимого желудка, покрывает слизистую; действует быстро (6-14 минут) и длительно (2-4 часа). Выгоден при эзофагитах, рефлюкс-эзофагитах.

СРЕДСТВА, ПРЕДОХРАНЯЮЩИЕ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА ОТ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И УЛУЧШАЮЩИЕ РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

1. Препараты висмута (викалин, викаир, де-нол).
2. Вентер.
3. Препараты простагландинов.
4. Даларгин.

В качестве вяжущих и антисептических средств в терапии больных язвенной болезнью используют препараты висмута. Чаще всего это комбинированные таблетки - ВИКАЛИН (висмута основного нитрат, натрия гидрокарбоната, порошка корневища аира, коры крушины, рутина и келлина). Родственный препарат ВИКАИР (нет рутина и келлина).

В последние годы в медицинскую практику вошли препараты, более мощно предохраняющие слизистую от кислотного пептического воздействия. Это коллоидные препараты висмута второй генерации, одним из которых является ДЕ-НОЛ (De-nol; 3-калийдицитратовисмутат; каждая таблетка содержит 120 мг коллоидного субцитрата висмута). Этот препарат обволакивает слизистую оболочку, образуя на ней защитный коллоидно-белковый слой. Они не оказывают антацидного действия, но проявляют антипептическую активность, связывая пепсин. Препарат обладает и противомикробным действием, он существенно эффективнее висмутосодержащих антацидов, повышает резистентность слизистой. Де-нол нельзя сочетать с антацидами.

Препарат используют при любой локализации язвы, он высокоэффективен при :

- длительно нерубцующихся язвах желудка и двенадцатиперстной кишки;
- язвенной болезни у курильщиков;
- профилактике рецидивов язвенной болезни;
- хроническом гастрите.

Назначают по 1 таблетке три раза в день за полчаса до еды и 1 таблетку перед сном. Де-нол противопоказан при тяжелой почечной недостаточности.

ВЕНТЕР (сукральфат; в таб. по 0, 5) является базовой алюминиевой солью сахарозного октасульфата. Противоязвенное действие основывается на связывании с белками омертвевшей ткани в сложные комплексы, образующие прочный барьер. Локально нейтрализуется желудочный сок, замедляется действие пепсина, препарат также абсорбирует желчные кислоты. На месте язвы препарат фиксируется на шесть часов.

Вентер и де-нол вызывают рубцевание язв двенадцатиперстной кишки за три недели.

Сукральфат применяют по 1, 0 четыре раза в сутки перед едой, а также перед сном.

Побочное действие : запоры, сухость во рту.

Препараты, улучшающие трофику, регенерацию

и слизиобразование.

Среди "репаративных" много препаратов растительного происхождения, есть биологические препараты и искусственно синтезированные.

Наиболее часто в практике гастроэнтерологии используются следующие препараты :

I поколение :

- оксиферрискарбон натрия;
- гефорнил;
- гастрофарм.

Оксиферрискарбон натрия содержит двух- и трехвалентное железо в комплексе с натриевыми солями различных кислот (гулоновой и аллоксоновой).

Препарат оказывает регенерирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие. Эффективен при язвенной болезни желудка. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки препарат неэффективен.

Назначают оксиферрискарбон натрия внутримышечно по 30-60 мг в течение 10-20 дней, курс повторяют 2-3 раза.

СОЛКОСЕРИЛ (Solcoseryl) - безбелковый экстракт из крови крупного рогатого скота. Предохраняет ткани от гипоксии и некроза. Используется при трофических язвах любой локализации. Применяют по 2 мл 2-3 раза в день, назначая внутривенно и внутримышечно, до заживления язвы.

Препараты простагландинов :

- МИЗОПРОСТОЛ (сайтотек) и др. Под действием этих препаратов происходит снижение кислотности желудочного сока, усиление моторики желудка и кишечника, отмечаются благоприятные эффекты на язвенную нишу в желудке.

Препараты оказывают также репаративное, гипоацидное (путем увеличения слизиобразования), гипотензивное действие.

МИЗОПРОСТОЛ (Misoprostol; в таб. по 0, 0002) является препаратом простагландина E-2, получаемым из растительного сырья. Синоним - САЙТОТЕК.

Препараты простагландинов показаны при острых и хронических язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты : преходящий понос, легкая тошнота, головная боль, боль в животе.

Назначают по одной таблетке два раза в день. Находит применение комбинация мизопростола с НПВС (вольтарен) - препарат АРТРОТЕК.

ДАЛАРГИН (Dalarginum; в амп. и флак. по 0, 001) - препарат пептидной природы, способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, снижает кислотность желудочного сока, оказывает гипотензивное действие.

Препарат показан при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказаниями к применению даларгина являются гипотония и беременность.

СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА Helicobacter pylori

(Де-нол, метронидазол, оксациллин, фуразолидон)

Препарат метронидазол обладает широким спектром действия в отношении простейших (трихомонады, амёбы, лямблии), действует на анаэробную микрофлору (при заболеваниях органов грудной клетки, мочевых путей), а также на Helicobacter pylori. Наиболее эффективное антибактериальное воздействие наблюдается при сочетании метронидазола и де-нола.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

При спастических состояниях кишечника для понижения его тонуса и двигательной активности применяют следующие средства:

1) М-холиноблокаторы (препараты группы атропина):

- атропин;
- метацин;
- скополамин;
- платифиллин.

Препараты данной подгруппы устраняют чрезмерную активность блуждающего нерва.

2) Ганглиоблокаторы (иногда) :

- пирилен;

- бензогексоний.

3) Спазмолитики миотропного действия

- папаверин (Papaverini hydrochloridum; в таб. по 0, 04 и в амп. по 2 мл 2% раствора) - хороший спазмолитик, устраняет болезненные спазмы кишечника;

- но-шпа (Nospanum; в таб. 0, 04 и в амп.) - модифицированная молекула папаверина.

По существу последние два препарата обладают одинаковыми эффектами. В зависимости от степени болевого синдрома, используют таблетированную или инъекционную формы препаратов.

Выделяют также следующие средства, снижающие перистальтику кишечника (антидиарейные) :

1) адсорбенты (уголь активированный, холестирамин);

2) вяжущие (танин);

3) обволакивающие;

4) антидиарейные средства, устраняющие повышенную активность вагуса (реасек, имодиум).

Эта подгруппа средств, являющихся антагонистами ацетилхолиновой стимуляции интрамуральных нервных сплетений кишечника.

Препарат РЕАСЕК (ЛАМОПТИЛ) представляет собой комбинацию дифеноксилата хлористоводородного лидола и сульфата атропина.

Венгерский препарат ИМОДИУМ ("Гедеон Рихтер"), в отличие от реасека не обладает центральным действием, так как не проникает через ГЭБ. Активным веществом препарата является производное галоперидола ЛОПЕРАМИД. Препарат во многих странах Западной Европы получил статус безрецептурного. Выпускается в двух лекарственных формах, а именно, в капсулах по 0, 002 и в виде раствора для приема внутрь (флаконы по 100 мл). Фармакологическое действие имодиума связано с непосредственной стимуляцией опиоидных рецепторов кишечника, что приводит к выраженному снижению тонуса и моторики последнего. При этом препарат повышает тонус анального сфинктера. Действие имодиума развивается быстро и продолжается 4-6 часов.

Показанием к применению является острая диарея (диарея "путешественников"). Разовая доза составляет 2-4 мг, суточная не должна превышать 16 мг.

Побочные эффекты. Со стороны ЖКТ могут развиваться сухость во рту, боль в животе, вздутие и дискомфорт, тошнота, запор. Со стороны ЦНС иногда пациенты отмечают чувство усталости, сонливость, головокружение и головную боль. Возможны аллергические реакции.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

В этой подгруппе прежде всего следует сказать о средствах, усиливающих моторику кишечника путем влияния на его рецепторы. При этом стимулирующее влияние могут оказывать средства, действующие на афферентную и эфферентную иннервацию.

Прежде всего, укажем на средства, повышающие тонус холинергических нервов :

- М-холиномиметики (ацеклидин) и антихолинэстеразные средства (прозерин).

Данные препараты с успехом используются при гипотонии или атонии кишечника.

Иногда используют вазопрессин, обладающий стимулирующим миотропным действием. К средствам, усиливающим сократительную активность кишечника, относят слабительные средства.

Слабительные - это средства, ускоряющие опорожнение кишечника, путем усиления перистальтики кишечника и повышения выведения воды с калом. Последнее является следствием нарушения всасывания воды из просвета кишечника, либо увеличения ее

секреции. В настоящее время создано большое количество слабительных, отсюда и множество классификаций препаратов этой группы.

I. Слабительные средства, влияющие на весь кишечник.

Это, прежде всего, солевые слабительные : МАГНИЯ (английская соль) и НАТРИЯ (глауберова соль) СУЛЬФАТЫ.

При их приеме повышается осмотическое давление в просвете кишечника, что препятствует абсорбции жидкой части химуса и соков. Объем содержимого кишечника возрастает, это приводит к возбуждению механорецепторов и усилению перистальтики. Солевые слабительные действуют на весь кишечник, эффект возникает через 1-3 часа с момента приема.

Назначают солевые слабительные при острых отравлениях, при острых запорах, перед операцией для очищения кишечника, перед проктологическими исследованиями, а также совместно с некоторыми противоглистными препаратами для изгнания глистов.

Солевое слабительное разводят в четверти стакана воды и запивают двумя стаканами воды.

Это самые сильные слабительные, быстрее всех действуют, прекращают дальнейшее всасывание ядов из кишечника.

II. Слабительные средства, действующие преимущественно на тонкую кишку

КАСТОРОВОЕ МАСЛО (Oleum Ricini; в кап. по 1, 0 и во флак. по 30, 0 и 50, 0) в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы гидролизует с освобождением глицерина и рициноловой кислоты. Последняя раздражает клетки слизистой оболочки кишечника, тормозит процесс активного всасывания воды и электролитов, что ведет к повышению моторики и ускоряет опорожнение кишечника.

Многоатомый спирт - глицерин, обволакивая слизистую, облегчает продвижение содержимого.

Эффект проявляется через 2-6 часов, иногда при этом бывают умеренные спастические боли в животе.

Показания к применению те же, что и у солевых слабительных, и помимо этого, при рентгенологическом исследовании кишечника (действуют мягче, чем солевые слабительные), а также в комплексной стимуляции родов и, ранее, при лечении энтеритов (старый метод). Препараты данной группы противопоказаны при острых отравлениях жирорастворимыми ядами (керосином, бензином).

III. Слабительные средства, влияющие на толстый кишечник

Препараты, действующие преимущественно на толстый кишечник, имеют большое практическое значение. В этой группе средств выделяют препараты:

1. Растительного происхождения.
2. Синтетики.
3. Разные лекарственные средства.

I. Из препаратов растительного происхождения, содержащих так называемые антрагликозиды (состоят из сахаров и производных антрацена, например, из эмодин и хризофановой кислоты), применяют препараты корня ревеня, листьев и корня сены, александрийского листа, корня крушины, солодкового корня, инжира, сливы.

Слабительные растительного происхождения используют в форме порошков, таблеток, сухих экстрактов, настоек, капель, свечей. В тонкой кишке антрагликозиды (эмодин, хризофановая кислота) всасываются, поступают в кровь, а в толстой кишке, наоборот, из крови выделяются в ее просвет и раздражают рецепторы толстой кишки, что вызывает сокращение мышц только этого отдела кишечника. Тонус толстой кишки усиливается.

Часть этих соединений в нерасщепленном виде поступает в кишечник. Благодаря действию препаратов сниженная эвакуаторная функция (замедленная дефекация) нормализуется. Поноса обычно не бывает, а происходит ровное восстановление акта дефекации.

II. К синтетическим средствам относят ФЕНОЛФТАЛЕИН в виде таблеток (пурген), ИЗАФЕНИН, БИСАКОДИЛ, ПИКОСУЛЬФАТ (ГУТТАЛАКС).

Послабляющий эффект развивается через 6-8-12 часов.

Существуют и стандартизированные препараты: КАЛИФИГ(инжир, сенна - экстракты, масло гвоздики и масло александрийского листа, мяты), регулакс (сенна - листья и плоды, пюре инжира и слив, жидкий парафин и др.), кафиол.

Основные показания к применению данных средств :

1. Хронические запоры; острые запоры до и после операций.
2. Для облегчения дефекации при геморрое.
3. Для облегчения дефекации при трещинах прямой кишки.
4. Атония кишечника, вызванная стрессом, неправильным питанием, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни.

Эти препараты принимают один раз в день, обычно перед сном, в зависимости от привычки к акту дефекации.

При назначении этих препаратов не нарушается пищеварение и всасывание в тонком кишечнике. Препараты обычно хорошо переносятся, но при длительном приеме некоторых из них (препараты ревеня) иногда возникают хронические тяжелые нарушения функции печени. Такие препараты не следует назначать кормящим матерям, так как выделяясь с молоком, они могут вызвать диарею у ребенка. К препаратам также может быть индивидуальная непереносимость. Следует помнить о том, что при длительном приеме возможны потери электролитов, особенно калия, а также альбуминурия, гематурия.

При хронических запорах применяют также синтетические средства - фенолфталеин (пурген) в виде таблеток, изафенин, бисакодил, пикосульфат (гутталакс).

ФЕНОЛФТАЛЕИН (Phenolphthaleinum; в таб. по 0, 05 и 0, 1) при приеме внутрь проходит через желудок неизменным, а в щелочной среде кишечника в присутствии желчных кислот растворяется. 85% принятого фенолфталеина продвигается с пищевыми массами по кишечнику, а 15% всасывается в кровь. Часть всосавшегося препарата выделяется с мочой, окрашивая ее в красный цвет при щелочной реакции мочи, а часть выводится с желчью снова в кишечник, замыкая кишечно-печеночную циркуляцию. Последняя обуславливает 3-4хдневную продолжительность слабительного действия фенолфталеина. Его механизм состоит, во-первых, в угнетении препаратом натриево-калиевой АТФазы мембран слизистой оболочки (нарушается всасывание натрия и воды), и, во-вторых, в воздействии на эффекты кальция гладкомышечных клеток кишечника.

Слабительный эффект фенолфталеина развивается через 4 - 8 часов после приема препарата, обычно без какого-либо дискомфорта со стороны кишечника, и продолжается до 3-4 дней. Однако у некоторых больных могут возникать кишечные колики, сердцебиения и даже коллапс. Бывают аллергические реакции (вплоть до шока) при повторном использовании лекарства.

Фенолфталеин назначают от одного до трех раз в день. Более современный слабительный эффект изафенина связан с освобождением в кишечнике диоксифенилизатина. Изафенин аналогичен по характеру действия фенолфталеину, но менее токсичен.

Эффект развивается через 6-8 часов.

Еще более современный препарат БИСАКОДИЛ (Bisacodilum; в драже по 0, 005 и в свечах по 0, 01) при назначении внутрь действует через несколько часов, при введении в виде ректальных свечей - в течение первого часа. Препарат повышает продукцию слизи в толстой кишке, ускоряет и усиливает ее перистальтику. Бисакодил хорошо переносится, при передозировке возникают боли в животе, частый жидкий стул.

Препарат показан при запорах, обусловленных гипотонией и вялой перистальтикой после операций, родов; при проктитах и парапроктитах, трещинах ануса, геморрое, а также при грыжах; при сердечно-сосудистой недостаточности; при подготовке к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

При длительном использовании вышеперечисленных слабительных средств к ним может развиваться привыкание. В этом случае приходится чередовать различные препараты.

Капли гутталакс удобны тем, что можно индивидуально подобрать дозу как детям, так и пожилым больным.

III. Разные лекарственные средства.

Послабляющим влиянием обладают также химически инертные вещества, не всасывающиеся, обволакивающие слизистую жидкие масла, например, масло вазелиновое (мягчительное средство).

С этой же целью используют морскую капусту, которая, набухая в кишечнике, растягивает его, стимулируя перистальтику. Назначают по 1-2 чайные ложки на ночь.

Поскольку в препарате высокое содержание йода, это может привести к развитию йодизма (насморк, конъюнктивит, кашель).

Противопоказания : нефрит, геморрагический диатез.

Слабительные средства любого механизма действия не следует назначать длительное время, так как происходит интенсивная потеря катионов, особенно калия, с фекалиями. Развивается гипокалиемия, гипокалигестия, нарушающие синтез ацетилхолина вообще и в кишечнике в частности. Это сопровождается запорами, анорексией, мышечной слабостью, угнетением рефлексов, парезом мочевого пузыря.

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчь играет существенную роль в функционировании ЖКТ. Желчные кислоты - стимуляторы перистальтики кишечника, продукции панкреатического сока, эмульгирования и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Кроме того они являются стимуляторами плотной и жидкой фракций желчи в печени.

Недостаток желчи может быть связан с :

- 1) нарушением ее образования в клетках печени;
- 2) с затруднением выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков и пузыря.

В соответствии с этим желчегонные средства делят на две группы :

1. Средства, усиливающие секрецию или образование желчи (холеретики, холесекретики).
2. Средства, облегчающие, способствующие отхождению, отделению желчи (холагога или холекинетики) :

Последняя группа, в свою очередь, делится на препараты, оказывающие спазмолитическое действие, используемые при гипертонической форме дискинезии желчевыводящих путей, и препараты, применяемые при гипомоторной форме дискинезии, вызывающие сокращение желчного пузыря и раскрытие сфинктера Одди.

К первой группе средств (к холесекретикам) относятся, прежде всего холеретики животного происхождения, кислота дегидрохолевая (ХОЛАГОЛ; в таб. по 0, 2). Преимущественно стимулирует образование жидкой фракции желчи, усиливает кровоток в печени, увеличивает диурез.

Назначают по одной таблетке три раза в день после еды. Холеретики животного происхождения, во-первых, восполняют недостаток желчи в кишке, во-вторых, стимулируют секреторную функцию печени, а также способствуют прохождению желчи по протокам, координируют длительность сокращения мышц желчного пузыря и сфинктера Одди.

Сейчас применяют и другие препараты этой группы. АЛЛОХОЛ (Allocholum) - официальные таблетки, содержат сухую желчь, экстракты чеснока, крапивы, а также активированный уголь и другие вспомогательные вещества. Кроме эффектов, обычных для холесекретиков, аллохол уменьшает процессы гниения и брожения в кишечнике, метеоризм.

Применяют препарат в конце либо после еды по две таблетки три раза в день в течение 3-4 недель. Курс лечения повторяют через 3 месяца.

Показания к применению. Аллохол используют при хронических гепатитах, холангитах, холециститах, привычных запорах. Побочные эффекты : у отдельных больных возможны аллергические реакции, понос. В этих случаях препарат следует отменить.

ХОЛЕНЗИМ (Cholensimum) - содержит, кроме сухой желчи, высушенную порцию поджелудочной железы и высушенную порцию слизистой оболочки тонких кишок убойного скота. Кроме эффектов холеретиков, холензим улучшает пищеварение в кишечнике за счет содержания трипсина и амилазы.

Назначают внутрь после еды по одной таблетке 1 - 3 раза в день. Практически не описано каких-либо побочных эффектов.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХОЛЕРЕТИКИ

ОКСАФЕНАМИД (Oxaphenamidum; в таб. по 0, 25), кроме стимуляции образования и выделения желчи, оказывает спазмолитическое действие на желчевыводящие пути. Таким образом, это препарат смешанного типа :

- 1) холесекретического;
- 2) холекинетического.

Кроме того, препарат снижает содержание в крови холестерина, что наиболее четко выражено на фоне гиперхолестеринемии. Обычно назначают по две таблетки три раза в день перед едой. Курс лечения 15-20 дней.

ХОЛЕРЕТИКИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1. ЭКСТРАКТ БЕССМЕРТНИКА СУХОЙ. Назначают по 1, 0 три раза в день за полчаса до еды.
2. ЭКСТРАКТ КУКУРУЗНЫХ РЫЛЕЦ ЖИДКИЙ. Назначают по 20-30 капель три раза в день перед едой.
3. ХОЛОСАС - из плодов шиповника. Назначают внутрь при холециститах, гепатитах.
4. СБОРЫ ЖЕЛЧЕГОННЫЕ - комбинации различных средств.

СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫДЕЛЕНИЮ ЖЕЛЧИ (ХОЛЕКИНЕТИКИ)

К холекинетикам - средствам облегчающим отток желчи относят две подгруппы средств :

К первой подгруппе средств, используемых при гипертонической форме дискинезий желчевыводящих путей, относятся препараты с периферическим М-холиноблокирующим действием.

I. М-холиноблокаторы, или спазмолитики группы атропина (ПЛАТИФИЛЛИН, СКОПОЛАМИН).

Миотропные спазмолитики группы папаверина (прежде всего, сам папаверин, а также галидор, но-шпа).

Холекинетики второй подгруппы средств применяются при гипомоторной форме дискинезий желчевыводящих путей. Используют прежде всего шестиатомные спирты (СОРБИТ, КСИЛИТ, МАННИТ). Используют также МАГНИЯ СУЛЬФАТ. Эти средства повышают осмотическое давление в двенадцатиперстной кишке и раздражают слизистую.

СОРБИТ усиливает продукцию желчи, его назначают за полчаса до еды 2-3 раза в день в виде 10% раствора по 30-50-100 мл. КСИЛИТ принимают после еды по 20, 0-25, 0 1-2 раза в день, запивая теплым чаем. МАГНИЯ СУЛЬФАТ - через зонд в двенадцатиперстную кишку, там он вызывает рефлекторное сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, либо в виде 20-25% раствора по одной ложке 1-3 раза в день перед едой.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

"Гепатозащитные средства" (ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ) - средства, защищающие гепатоцит, сохраняющие и восстанавливающие его функции. Данная группа препаратов очень многочисленна. Один из препаратов - СИЛИБИНИН (Silibininum) - флавоноидное вещество, выделенное из *Silybum marianum* (расторопша пятнистая). В нашей стране это растение не растет.

Из Югославии данный препарат поступает под названием - ЛЕГАЛОН , а из Болгарии поступает аналогичный препарат - КАРСИЛ.

Указанные препараты уплотняют мембраны гепатоцитов, в результате чего они становятся устойчивыми к повреждающим факторам.

Помимо того, что вышеперечисленные средства оказывают гепатозащитное действие, они улучшают обменные процессы в печени, способствуют пищеварению.

Препарат выпускается в виде драже, содержащих 35 мг (легалон-35) или 70 мг (легалон-70) силибинина, а также в виде жидкости содержащей в 100 мл 1, 0 силибинина (прилагается измерительная ложечка объемом 5 мл).

Легалон (карсил, силибинин) применяют при острых гепатитах, хронических заболеваниях печени, при циррозе печени.

Побочные эффекты: аллергические реакции в виде кожной сыпи.

Препарат Лив-52 (Liv-52) - комплексный, изготовленный из соков и отваров ряда растений. Таблетки содержат (в расчете на сухое вещество) 16 мг тысячелистника, 65 мг цикория, 16 мг сенны восточной, 32 мг черного паслена, 65 мг растения *Capparis spinosa*, 32 мг *Terminalia ajula*, 16 мг *Tamarix gallica* и 33 мг *Manolur Chasma*. Это набор различных индийских трав.

Применяют для улучшения функционирования печени при инфекционных и токсических гепатитах, хроническом гепатите и других заболеваниях печени. Препарат повышает аппетит, улучшает пищеварение, способствует отхождению газов из кишечника. Назначают внутрь по 2-3 таблетки 3-4 раза в день.

Одним из лучших гепатопротекторов является препарат ЭССЕНЦИАЛЕ (Essentiale; в амп. по 1 мл и в капсулах), который содержит исконые, эссенциальные, первичные, фосфолипиды, в частности, полиненасыщенный фосфатидилхолин. Последний внедряется в мембраны клеток - гепатоцитов. Под действием препарата происходит уплотнение фосфолипидов мембраны, он восстанавливает поврежденные мембраны и функциональную активность клеток, предохраняет клетки печени от аутоиммунной агрессии, нормализует детоксикационную функцию печени, тормозит формирование в ней соединительной ткани. Препарат показан при :

- 1) отравлениях;
- 2) острых гепатитах;
- 3) хронических гепатитах;
- 4) печеночной коме;
- 5) циррозах печени;

- 6) жировой дистрофии печени;
- 7) алкогольных и лекарственных поражениях печени;
- 8) псориазе.

Гепатопротекторным действием обладает также витамин В15 - кальция пангамат (в таб. по 0, 05). Препарат является донатором метильных групп, поэтому улучшает липидный обмен, повышает усвоение кислорода тканями, увеличивает содержание креатинфосфата в мышцах и гликогена в мышцах и печени, устраняет явления гипоксии.

Препарат используют в комплексной терапии при разных формах атеросклероза, склерозе мозговых сосудов, при эмфиземе легких, хронических гепатитах, хронической алкогольной интоксикации, различных кожных заболеваниях (псориаз).

Назначают по 1-2 таблетке 3-4 раза в день. СИРЕПАР (выпускается химическим заводом "Гедеон Рихтер АО", Венгрия в амп. по 1 мл, а также во флаконах по 10 мл) представляет собой комбинированное средство в виде гидролизата печени со стандартизированной концентрацией цианокобаламина (вит. В12). Препарат способствует регенерации паренхимы печени, оказывает детоксикационное действие.

Показание к применению : хронический и подострый гепатит, цирроз печени; жировая дистрофия печени различного генеза; токсические и лекарственные поражения паренхимы печени.

Побочные эффекты: со стороны ЖКТ могут отмечаться боли в

животе. Возможны аллергические реакции в виде кожного зуда, кожной сыпи. Иногда возможна повышенная чувствительность к препарату.

ХОЛЕЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В последние годы было показано, что некоторые производные дезоксихолевой кислоты, в частности, урсодезоксихолевая кислота (урсо - белый, полярный медведь), способны растворять образующиеся в желчном пузыре холестериновые камни (такое же действие оказывает изомерная хенодесоксихолевая кислота - ХДХК). Эти кислоты снижают содержание холестерина в желчи, повышая уровень желчных кислот. Данные соединения положили начало применению в медицине холелитических средств. Несмотря на то, что эти соединения можно использовать лишь при образовании холестериновых камней небольшого размера, и эффективность их мала, препараты на их основе являются дополнительными средствами при хирургическом либо ударно-волновом способах удаления желчных камней. Поиск новых, более активных литолитических средств продолжается.

Производные ХДХК и урсодезоксихолевой кислоты :

ХЕНОФАЛЬК (Chenofalk; в капсулах по 0, 25). Как известно, холестериновые желчные камни образуются из-за повышения секреции холестерина в желчных путях. ХДХК тормозит ферментативный синтез холестерина. Вследствие снижения концентрации холестерина в желчи, холестериновые камни постепенно растворяются.

Показания :

- холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря диаметром не более 2 см, при рентгенографии которых нет кальцификации (R-негативные камни).

Данные средства особенно важны тогда, когда противопоказано хирургическое лечение. Применяют их в случае возможности длительного контакта камней с лекарством.

Наиболее перспективно растворение камней у больных с нормальной функцией желчного пузыря с многими мелкими камнями.

Противопоказания :

- воспалительные заболевания желчного пузыря;
- закупорка общего желчного протока;
- воспалительные заболевания печени, тонкой кишки;
- почечная недостаточность;
- голодание и диета.

Суточная доза - 15 мг/кг массы (в среднем 0, 75). Курс - 6 -48 недель. Побочные эффекты: диарея, временное повышение активности трансаминазы. Препарат не следует назначать одновременно с холестирамином, антацидными средствами.

У больных, страдающих ожирением, препарат действует хуже. Процесс растворения камней длится от трех месяцев до 2-3 лет. Если через два года не наступило растворения, показано хирургическое лечение. Существует три варианта лечения :

1. Ежедневный прием пшеничных отрубей.
2. Постоянная терапия (одна капсула в день).
3. Ежегодный R-контроль или УЗИ.

УРСОФАЛЬК (Ursofalk; вып. в капс. по 0, 25) является холелитическим препаратом, содержащим урсодезоксихолевую кислоту. Выпускается в капсулах по 0, 25, применяется по тем же показаниям, что и хенофальк. Принимают длительно (от 6 месяцев до 2-х лет) по 2-5 капсул перед сном.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ СНИЖЕНИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При недостаточности функции поджелудочной железы для заместительной терапии используют ферментные препараты.

ПАНКРЕАТИН (Pancreatinum; в таб. и порошках по 0, 5) содержит амилазу, липазу, трипсин. Его получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней. Активность ферментов невелика и панкреатин применяют в больших дозах.

Данный препарат используют при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желудочной секреции, гастроэнтероколитах, кишечной форме муковисцидоза, заболеваниях печени, хронических энтероколитах.

Назначение панкреатина производят под контролем копрограммы. Препарат применяют 3-6 раз в день перед едой, запивая щелочной водой (боржоми). Более современным препаратом является ФЕСТАЛ (Festalum; в драже), который содержит панкреатические ферменты (липазу, протеазу, амилазу и др.) и основные компоненты желчи.

Выпускается в виде драже, имеющем оболочку, растворяющуюся в кишечнике.

Применяют при гастритах, энтероколитах, сопровождающихся недостаточной секреторной и переваривающей функциями желудка и кишечника; при панкреатитах, гепатитах, холециститах, после операций на желудке, кишечнике, поджелудочной железе; при расстройствах пищеварения, связанных с нарушениями диеты и отравлениями.

Назначают по 1 драже во время еды три раза в день.

Аналогичный препарат - ПАНЗИНОРМ (форте)(Panzynorm-forte), который выпускается в виде двухслойной таблетки. Наружный слой, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота (сумма ферментов желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и кишечника). Внутренний, кислотоустойчивый слой, распадается в кишечнике и содержит панкреатин и экстракт желчи.

Применяют панзинорм по тем же показаниям, что и фестал.

МЕКСАЗА - препарат, обладающий ферментным и антибактериальным действием за счет сложного трехслойного строения :

1. Внутренний слой - энтеросептол.
2. Средний слой - панкреатин и дегидрохолевая кислота.
3. Наружный слой - ферментный препарат бромелин.

Препарат эффективен при расстройствах пищеварения, связанных с недостаточностью секреции пищеварительных соков, инфекцией ЖКТ, печени и желчного пузыря.

МЕЗИМ-ФОРТЕ - сложный ферментный препарат. Показания те же.

АНТИФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ)

Иногда необходимо подавить чрезмерную активность ферментов (трипсина, химотрипсина, плазмина), действие которых может быть опасным (острые панкреатиты).

Инактивация протеаз предупреждает высвобождение биологически активных полипептидов (кининов). В результате происходит :

- инактивация кининов (калликреин);
- торможение отека путем стабилизации проницаемости ка

пилляров.

Это реализуется уменьшением боли, интоксикации, улучшением общего состояния больного и снижением летальности; также тормозится переход отека поджелудочной железы в некроз, прекращается процесс аутолиза, снижается экссудация.

Препараты :

1. Пантрипин. Показан при острых и хронических панкреати

тах, при операциях, травмах поджелудочной железы, свищи.

2. Гордокс ("Гедеон Рихтер", Венгрия).

3. Трасилол.

4. Контрикал.

Последние два препарата показаны при шоках (в том числе септических), перитонитах, абдоминальной инфекции миокарда.

5. Ингитрил.

6. Трасколан.

РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота :

1) защитный акт (освобождение желудка от ядов и токсинов),

физиологический процесс;

2) сопутствующий процесс, ухудшающий состояние организма (токсикоз, цитостатическая и лучевая терапии, морская болезнь).

Рвота контролируется соответствующим центром продолговатого мозга, стимуляция которого вызывает акт рвоты.

Лекарства, вызывающие рвоту действуют :

1) центрально (морфин и другие наркотические анальгетики,

апоморфин, противоопухолевые препараты);

2) рефлекторно, раздражая рецепторы слизистой оболочки же

лудка (меди сульфат, цинка сульфат и другие);

3) смешано (сердечные гликозиды).

В качестве основного лекарственного рвотного средства находит применение АПОМОРФИН (Apomorphini hydrochloridum; в амп. по 1, 5 и 10 мл 1% раствора) - специфический агонист D-рецепторов, полусинтетический алкалоид. Этот препарат обладает некоторыми свойствами морфина (слабая анальгетическая активность,

угнетение дыхательного центра). Однако наиболее выражено препарат действует на хеморецепторную зону продолговатого мозга (триггерная зона), что и обуславливает его выраженный эффект. Апоморфин как и морфин, непосредственно угнетает рвотный центр. Если первая доза не оказала эффекта, то не окажет его и последующая.

В последние годы установлено влияние апоморфина на нейроповеденческие (стереотипия, агрессивность) функции вследствие действия на D-рецепторы. Нейролептики - антагонисты апоморфина.

Показания к применению апоморфина как рвотного средства:

1) при необходимости быстрого удаления из желудка токсических веществ, недоброкачественных продуктов и т. п., особенно, если нет возможности промыть желудок;

При подкожном введении (0, 2-0, 5 мл) эффект развивается через несколько минут.

2) редко как отхаркивающее в микстуре взрослому по 0, 001

3) в наркологии при лечении больных хроническим алкоголизмом.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Противорвотный эффект могут оказывать препараты, действующие на разные звенья нервной регуляции акта рвоты:

1) если рвота вызвана местным раздражением желудка, то после удаления раздражающих веществ могут быть использованы обволакивающие (препараты семян льна, риса, крахмал и т. п.), вяжущие (танин, танальбин, плоды черемухи и т. п.) средства, а лучше - комбинированный антацидный препарат - АЛМАГЕЛЬ А;

2) если рвота обусловлена возбуждением нейронов рвотного центра (или пусковой зоны), то используют другие средства. Раньше применяли седативные и снотворные, но теперь созданы современные нейротропные препараты.

Эти препараты можно разделить на следующие подгруппы :

1. Холинолитические, или М-холиноблокаторы. Применяют в основном для профилактики и лечения морской и воздушной болезней, а также при болезни Меньера. Это заболевания, при которых рвота обусловлена раздражением вестибулярного аппарата. Используют, как правило, М-холиноблокаторы типа СКОПОЛАМИНА и ГИОСЦИАМИНА. Данные алкалоиды вместе с атропином содержатся в красавке, белене, дурмане, скополии.

Выпускаются таблетки "АЭРОН" (0, 0005) - содержащие скополамин и гиосциамин. Назначают по 1-2 таблетке в сутки.

С этими же целями используют следующую подгруппу средств :

2. Противогистаминные препараты - Н1-гистаминоблокаторы (димедрол, дипразин - наиболее активен и даже эффективен при рвоте любого генеза, в том числе и при вестибулярной рвоте).

Весьма действенными противорвотными средствами являются

нейролептики. Это третья подгруппа нейротропных противорвотных средств.

3. Нейролептики и прежде всего, производные фенотиазина: АМИНАЗИН, ТРИФТАЗИН, ЭТАПЕРАЗИН, ФТОРФЕНАЗИН, ТИЭТИЛПЕРАЗИН (ТОРЕКАН) и другие. Лучшим считается тизитилперазин (торекан) в связи с сильным избирательным действием и отсутствием побочных эффектов. Кроме того, используются нейролептики - производные бутирофенона (ГАЛОПЕРИДОЛ, ДРОПЕРИДОЛ), которые также эффективны при рвоте центрального генеза.

Противорвотное средство ДОМПЕРИДОН (МОТИЛИУМ; в таб. по 0, 01) - по структуре близко к группе препаратов бутирофенона (дроперидол, пимозид), а по действию схоже с метоклопрамидом. Является антагонистом D2-рецепторов, не проникает через гематоэнцефалический барьер (в отличие от церукала) и не вызывает экстрапирамидных расстройств.

Препарат показан при функциональных расстройствах ЖКТ, гипотонии желудка, рефлюкс-эзофагите. Препарат смягчает дискинезию желчевыводящих путей.

Побочные эффекты : повышение уровня пролактина, головная боль, сухость во рту, головокружение.

Противорвотное действие нейролептиков связано главным образом с их тормозящим действием на D-рецепторы (дофаминовые) хеморецепторной пусковой зоны рвотного центра.

Помимо блокаторов D-рецепторов, противорвотным действием обладают препараты, блокирующие серотониновые рецепторы.

4. Блокаторы серотониновых 5-HT₃ (или 5-HT₃)-рецепторов

(5-HT - от слов 5-Hydroxy Tryptophan, S - от Serotonine).

Подтипы рецепторов серотонина :

- 5-HT₁ - (или S₁) рецепторы представлены главным образом

в гладких мышцах ЖКТ;

- 5-HT₂ - (или S₂) в гладкой мускулатуре сосудов, бронхов, на тромбоцитах;

- 5-HT₃ - (или S₃) в периферических тканях и в ЦНС.

Одним из новых противорвотных средств, применяемых для профилактики рвоты при химиотерапии онкобольных, является препарат ТРОПИСЕТРОН (Tropisetronum; синоним - НАВОБАН; выпускается в капсулах по 0,005 и в амп. по 5 мл 0,1% раствора). Продолжительность действия препарата 24 часа.

Трописетрон показан для профилактики рвоты при проведении химиотерапии у онкобольных, курс - 6 дней. Суточная доза составляет 0,005, которую назначают до еды.

Побочные эффекты: диспепсии, головокружение, запоры, повышение АД. Наконец, есть препараты, обладающие противорвотной активностью, но имеющие смешанный характер действия.

5. МЕТОКЛОПРАМИД (Metoclopramidum; синонимы - РЕГЛАН, ЦЕРУКАЛ; в таб. по 0,01 и по 2 мл (10 мг) в амп.) - препарат, являющийся специфическим блокатором дофаминовых (D₂), а также серотониновых (5-HT₃) рецепторов. Является существенно более

активным, нежели другие средства (например, аминазин).

Препарат оказывает :

- противорвотное и противоикотное действие.

Кроме того, он регулирует функцию ЖКТ, нормализует тонус и моторику его;

- способствует заживлению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Как противорвотное метоклопрамид показан при :

- интоксикации сердечными гликозидами;

- для профилактики побочных эффектов цитостатиков и антибластомных антибиотиков;

- нарушениях диеты;

- комплексной терапии язвенного больного, больных с гастритами;

- дискинезии органов брюшной полости, метеоризме;

- рвоте беременных;

Препарат применяют :

- для улучшения качества рентгенодиагностики заболеваний желудка и тонкой кишки;

- при мигрени, синдроме Туретта (генерализованные тики и вокализация у детей).

Побочные эффекты : редко возможны явления паркинсонизма (необходимо вводить кофеин), а также сонливость, шум в ушах, сухость во рту.

Назначают препарат после еды.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

1. Средства, повышающие аппетит - это, прежде всего, горечи (amare) - вещества растительного происхождения, содержащие гликозиды, обладающие сильным горьким вкусом (НАСТОЙ ПОЛЫНИ И ЗОЛОТОТЫСЯЧНИКА, а также ГОРЧИЦА). Горечи раздражают слизистые и рефлекторно возбуждают центр голода, вызывают усиление секреции желез желудка, повышение аппетита, улучшают пищеварение.

Препараты инсулинов также стимулируют аппетит. Возбуждают центр голода, так как снижают содержание глюкозы в крови. Назначают по 4-8 ЕД в вену.

2. Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства). Эти средства используют при лечении больных с алиментарным ожирением. К наиболее эффективным средствам относят ФЕНАМИН и его производные. Фенамин является психостимулятором; повышает тонус адренергической системы; стимулирует центр насыщения, что ведет к угнетению центра голода. В качестве лекарственных препаратов используют дериваты фенамина:

- ФЕПРАНОН (Phepranonum; в таб. по 0, 025), который, обладая анорексигенным действием, практически не возбуждает ЦНС и не влияет на периферические адренергические структуры. Препарат применяется при лечении больных алиментарным ожирением, адипозогенитальной дистрофией, гипертиреозом.

- ДЕЗОПИМОН (Desoripon; в таб. по 0, 025). Показания к применению те же. Повышает АД.

- МАЗИНДОЛ (в таб. по 0, 001) - препарат, отличающийся по химической структуре от производных фенамина, но аналогичный по действию.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБИОЗЕ

Для купирования клинических симптомов дисбактериоза и нормализации биоценоза кишечного содержимого используются препараты следующих групп.

1. Производные 8-оксихинолина (менаформ, мексаза, энтеросептол, интестопан).

2. Препараты висмута (висмута нитрат основной, викалин, викаир, де-нол).

3. Для регуляции равновесия кишечной микрофлоры применяют биологические препараты или зубитики (колибактерин, бифидумбактерин, бификол, лактобактерин; протейный и стафилококковый бактериофаги; бактисубтил, линекс, хилак и др.).

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

Жидкое состояние крови и целостность кровеносного русла являются необходимыми условиями жизнедеятельности организма. Эти условия создает система свертывания крови, сохраняющая циркулирующую кровь в жидком состоянии.

Система свертывания крови входит в состав более обширной системы - системы регуляции агрегатного состояния крови и коллоидов (система РАСК), которая поддерживает агрегатное состояние внутренней среды организма на таком уровне, который необходим для нормальной жизнедеятельности. Система РАСК обеспечивает поддержание жидкого состояния крови и восстановления свойств стенок сосудов, изменяющихся даже при нормальном их функционировании. Таким образом, в организме имеется особая биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны - сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбирования последних при повреждениях. Эта система получила название системы гемостаза.

Выделяют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, обеспечивающий прекращение кровотечений из микроциркуляторных сосудов путем образования тромбоцитарных тромбов (первичный гемостаз), а также коагуляционный ферментативный гемостаз, который обеспечивает остановку кровотечений путем образования фибринового тромба (остановка кровотечений в крупных сосудах).

Жидкое состояние крови обеспечивает противосвертывающая система. Пусковым механизмом свертывания крови является повреждение кровеносных сосудов. Коагуляционный ферментативный гемостаз протекает в три фазы :

ФАЗА I Формирование протромбиназы (запускается тканевым тромбопластином с последующим образованием кровяной (тромбоцитарная и эритроцитарная) протромбиназы).

ФАЗА II Появление протромбиназы означает начало второй фазы свертывания крови - образования тромбина (процесс идет мгновенно - 2-5 секунд).

ФАЗА III Под влиянием тромбина в третьей фазе происходит превращение фибриногена в фибрин. Образование фибрина и завершает образование кровяного тромба.

Агрегатное (жидкое) состояние крови обеспечивается динамическим равновесием потенциалов свертывающей и противосвертывающей систем. Жидкое состояние крови, прежде всего, поддерживается имеющимися в ней естественными антикоагулянтами (противосвертывающая система). Прежде всего, это группа антитромбопластинов, тормозящих действие протромбиназы (антитромбин III, альфа-2-макрглобулин, или антитромбин IV). Кроме того - гепарин, продуцируемый тучными клетками и базофилами.

Имеется и третья составляющая - система фибринолиза, которая начинает действовать одновременно с ретракцией сгустка.

Фибринолиз - процесс расщепления фибрина, составляющего основу тромба. Главная функция фибринолиза - восстановление просвета (реканализация) закупоренного сгустком сосуда.

Расщепление фибрина осуществляется протеолитическим ферментом плазмином, который находится в плазме в виде плазминогена.

Патология свертываемости крови в клинике проявляется либо в виде геморрагий, либо в виде повышения тромбообразования, возможно также сочетание того и другого явления (при ДВС синдроме - диссоциированного внутрисосудистого свертывания).

В процессе лечения больных с этими состояниями используют две основных группы средств :

1. Лекарственные средства, способствующие свертыванию крови, а значит, остановке кровотечений (гемостатики).
2. Средства, понижающие свертывание крови (антитромботические) или средства при тромбозах и для их профилактики.

Каждая из указанных групп делится на подгруппы, разнонаправленно влияющих на тромбообразование, активность фибринолитической системы, агрегацию тромбоцитов и сосудистую стенку.

I. ГЕМОСТАТИКИ

1. Коагулянты (средства, стимулирующие образование фибриновых тромбов) :

- а) прямого действия (тромбин, фибриноген);
- б) непрямого действия (викасол, фитоменадион).

2. Ингибиторы фибринолиза :

- а) синтетического происхождения (аминокапроновая и транексамовая кислоты, амбен);
- б) животного происхождения (апротинин, контрикал, пантрипин, гордокс "Гедеон Рихтер", Венгрия);

3. Стимуляторы агрегации тромбоцитов (серотонина адипинат, хлористый кальций).

4. Средства, понижающие проницаемость сосудов :

- а) синтетические (адроксон, этамзилат, ипразохром) б) препараты витаминов (аскорбиновая кислота, рутин, кверцетин).
- в) препараты растительного происхождения (крапивы, тысячелистника, калины, водяного перца, арники и др.)

II. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ, ИЛИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА:

1. Антикоагулянты :

- а) прямого действия (гепарин и его препараты, гирудин, цитрат натрия, антитромбин III);
- б) непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин, фепромарон).

2. Фибринолитики :

- а) прямого действия (фибринолизин или плазмин);
- б) непрямого (активаторы плазминогена) действия (стрептолизаза, стрептокиназа, урокиназа, актилизе).

3. Антиагреганты :

- а) тромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопидин, индобуфен);
- б) эритроцитарные (пентоксифиллин, реополиглюкин, реоглюман, рондекс).

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (ГЕМОСТАТИКИ) КОАГУЛЯНТЫ

Согласно классификации, эту группу препаратов делят на коагулянты прямого и непрямого действия, однако иногда их делят и по другому принципу :

- 1) для местного применения (тромбин, губка гемостатическая, пленка фибриновая и др.)

2) для системного применения (фибриноген, викасол).

ТРОМБИН (Trombinum; сухой порошок в амп. по 0, 1, что соответствует 125 ед. активности; во флаконах по 10 мл) - коагулянт прямого действия для местного применения. Являясь естественным компонентом свертывающей системы крови, вызывает эффект *in vitro* и *in vivo*.

Перед использованием порошок растворяют в физрастворе. Обычно порошок в ампуле представляет собой смесь тромбопластина, кальция и протромбина.

Применяют только местно. Назначают больным с кровотечениями из мелких сосудов и паренхиматозных органов (операции на печени, почках, легких, мозге), кровотечениями из десен. Используют местно в виде пропитанной раствором тромбина гемостатической губки, губки гемостатической коллагеновой, или просто прикладывая тампон, пропитанный раствором тромбина.

Иногда, особенно в педиатрии, тромбин применяют внутрь (содержимое ампулы растворяют в 50 мл хлорида натрия или 50 мл 5% раствора амбена, назначают по 1 столовой ложке 2-3 раза в день) при желудочных кровотечениях или путем ингаляции при кровотечениях из дыхательных путей.

ФИБРИНОГЕН (Fibrinogenum; во флаконах по 1, 0 и 2, 0 сухой пористой массы) - используется для системного воздействия. Получают также из плазмы крови доноров. По влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин, образующий тромбы.

Фибриноген используют как средство скорой помощи. Особенно эффективен он тогда, когда наблюдается его дефицит при массивных кровотечениях (отслойка плаценты, гипои афибриногемия, в хирургической, акушерской, гинекологической и онкологической практике).

Назначают обычно в вену, иногда местно в виде пленки, наносимой на кровоточащую поверхность.

Перед применением препарат растворяют в 250 или 500 мл подогретой воды для инъекций. Внутривенно вводят капельно или медленно струйно.

ВИКАСОЛ (Vicasolum; в таб, по 0, 015 и в амп. по 1 мл 1% раствора) не прямой коагулянт, синтетический водорастворимый аналог витамина К, который активизирует процесс образования фибриновых тромбов. Обозначают как витамин К3. Фармакологический эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него витамины К1 и К2, поэтому эффект развивается через 12-24 часа, при внутривенном введении - через 30 минут, при внутримышечном - через 2-3 часа.

Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина (II фактор), проконвертина (VII фактор), а также IX и X факторов.

Показания к применению : при чрезмерном снижении протромбинового индекса, при выраженной К-витаминной недостаточности, обусловленной :

1) кровотечением из паренхиматозных органов;

2) процедурой заменного переливания крови, если переливали (ребенку) консервированную кровь;

а также при :

3) длительном применении антагонистов витамина К - аспирина и НПВС (нарушающих агрегацию тромбоцитов);

4) длительном применении антибиотиков широкого спектра действия (левомицетина, ампициллина, тетрациклина, аминогликозидов, фторхинолонов);

5) применении сульфаниламидов;

6) профилактике геморрагической болезни новорожденных;

7) длительной диарее у детей;

8) муковисцидозе;

9) у беременных женщин, особенно у страдающих туберкулезом и эпилепсией и получающих соответствующее лечение;

10) передозировке антикоагулянтов непрямого действия;

11) желтухах, гепатитах, а также после ранений, кровотечений (геморрой, язва, лучевая болезнь);

12) подготовке к хирургической операции и в постоперационном периоде.

Эффекты могут быть ослаблены при одновременном назначении антагонистов викасола : аспирин, НПВС, ПАКК, непрямые антикоагулянты группы неодикумарина.

Побочные эффекты : гемолиз эритроцитов при внутривенном введении.

ФИТОМЕНАДИОН (Phytomenadinum; по 1 мл для внутривенного введения, а также капсулы, содержащие 0, 1 мл 10% масляного раствора, что соответствует 0, 01 препарата). В отличие от природного витамина К1 (транс-соединения) является синтетическим препаратом. Представляет рацемическую форму (смесь транс- и цис- изомеров), а по биологической активности сохраняет все свойства витамина К1. Быстро всасывается и поддерживает пик концентрации до восьми часов.

Показания к применению : геморрагический синдром с гипопротромбинемией, вызванной снижением функций печени (гепатиты, циррозы печени), при язвенных колитах, при передозировке антикоагулянтов, при длительном использовании высоких доз антибиотиков широкого спектра действия и сульфаниламидов; перед тяжелыми операциями для снижения кровоточивости.

Побочные эффекты : явления гиперкоагуляции при несоблюдении режима дозирования.

Из средств, относящихся к коагулянтам прямого действия в клинике также используются препараты :

1) протромбиновый комплекс (VI, VII, IX, X факторы);

2) антигемофильный глобулин (VIII фактор).

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ)

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ (АКК) - порошкообразный синтетический препарат, тормозит превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) путем воздействия на активатор профибринолизина и этим способствует сохранению фибриновых тромбов.

Кроме того, АКК является также ингибитором кининов и некоторых факторов системы комплимента.

Обладает противошоковой активностью (ингибирует протеолитические ферменты, а также стимулирует обезвреживающую функцию печени).

Препарат малотоксичен, быстро выводится из организма с мочой (через 4 часа).

Применяют в клинике скорой помощи, при хирургических вмешательствах и при различных патологических состояниях, когда повышена фибринолитическая активность крови и тканей:

1) при и после операций на легких, простате, поджелудочной и щитовидной железах;

2) при преждевременной отслойке плаценты, длительной задержке в матке мертвого плода;

3) при гепатитах, циррозах печени, при портальной гипертензии, при использовании аппарата искусственного кровообращения;

4) при II и III стадиях ДВС синдрома, при язвенных, носовых, легочных кровотечениях.

АКК вводят при массивных переливаниях консервированной крови, назначают внутривенно или внутрь.

Выпускается: порошок и флаконы по 100 мл стерильного 5% раствора в изотоническом растворе хлорида натрия. В связи с тем, что АКК обладает противошоковой активностью, ингибирует протеолитические ферменты и кинины, угнетает образование антител, препарат используется при шоковых реакциях и как антиаллергическое средство.

Побочные эффекты: возможно головокружение, тошнота, понос, легкий катар верхних дыхательных путей.

АМБЕН (Ambenut, аминотетилбензойная кислота) - также синтетический препарат, по химической структуре похож на парааминобензойную кислоту. Белый порошок, плохо растворимый в воде. Это антифибринолитическое средство. Амбен ингибирует фибринолиз, по механизму действия схож с АКК.

Показания к применению те же. Назначают внутривенно, внутримышечно и внутрь. При введении в вену действует быстро, но кратковременно (3 часа). Форма выпуска : ампулы по 5 мл 1% раствора, таблетки по 0, 25.

Иногда показаны антиферментные препараты, в частности, контрикал. Он ингибирует плазмин, коллагеназы, трипсин, химотрипсин, играющие важную роль в развитии многих патофизиологических процессов. Препараты этой группы оказывают ингибирующее действие на каталитическое взаимодействие отдельных факторов фибринолиза и процессов свертывания крови.

Показания к применению : локальный гиперфибринолиз - постоперационные и постпортальные кровотечения; гиперменорея; генерализованный первичный и вторичный гиперфибринолиз в акушерстве и хирургии; начальная стадия ДВС-синдрома и др.

Побочное действие : редко аллергии; эмбриотоксическое действие; При быстром введении - недомогание, тошнота.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

СЕРТОНИН. Его применение связано со стимуляцией агрегации тромбоцитов, набуханием тканей, изменением микроциркуляции, что способствует возникновению тромбоцитарных тромбов. Серотонин в виде адипината (Serotonini adipinatis в ампулах по 1 мл 1% раствора) применяют внутривенно или внутримышечно при геморрагиях, связанных с патологией кровяных пластинок (тромбоцитопении, тромбоцитопатии). При этом повышается число тромбоцитов, укорачивается время кровотечения, повышается стойкость капилляров.

Используют при болезни Виллебранда I типа, гипо- и апластических анемиях, при болезни Верльгофа, геморрагических васкулитах.

Нельзя использовать при патологии почек, больным с бронхиальной астмой, при гиперкоагуляции крови.

Побочное действие : при быстром введении - боль по ходу вены; боль в животе, в области сердца, подъем артериального давления, тяжесть в голове, тошнота, диарея, снижение диуреза.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

КАЛЬЦИЙ непосредственно участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, а также способствует образованию тромбина и фибрина. Таким образом, он стимулирует образование и тромбоцитарных, и фибриновых тромбов.

Показания к применению :

- 1) как средство, уменьшающее проницаемость сосудов, при геморрагических васкулитах;
- 2) как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, а также перед операцией;
- 3) при кровотечениях, связанных со снижением кальция

в плазме крови (после переливания больших количеств цитратной крови, плазмозаменителей).

Используют кальция хлорид (внутривенно и внутрь).

Побочные эффекты: при быстром введении возможна остановка сердца, снижение артериального давления; при внутривенном введении отмечается ощущение жара ("горячий укол"); при подкожном введении кальция хлорида - некроз тканей.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ>

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

АДРОКСОН (Adroxonum; в амп. по 1 мл 0, 025%) - препарат адренохрома, метаболита адреналина. Он не повышает АД, не влияет на деятельность сердца и на свертывание крови.

Основной его эффект - повышение плотности сосудистой стенки и активация агрегации и адгезии тромбоцитов. Поэтому адроксон оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях, когда особенно повышена проницаемость стенок этих сосудов. Однако при массивных кровотечениях препарат не эффективен.

Показания к применению :

- 1) при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях;
- 2) при травмах и операциях;
- 3) при кишечных кровотечениях у новорожденных;
- 4) при мелене;
- 5) при тромбоцитарной пурпуре.

Адроксон применяют местно (тампоны, салфетки), внутримышечно или подкожно. ЭТАМЗИПАТ или дицинон (Ethamsylatum; в таб. по 0, 25 и в амп. по 2 мл 12, 5% раствора) - синтетик, производное диоксибензола. Препарат снижает проницаемость сосудов, уменьшает трансудацию и экссудацию жидкой части плазмы, нормализует проницаемость сосудистой стенки и улучшает микроциркуляцию, повышает свертываемость крови так как способствует образованию тромбобластина (гемостатический эффект). Последний эффект развивается быстро-при внутривенном введении через 5-15 минут, максимально выражено - через 1-2 часа. В таблетках действие проявляется через 3 часа. Препарат вводят в вену, подкожно или внутримышечно.

Показания к применению :

- 1) тромбоцитарная пурпура;
- 2) кишечные и легочные кровотечения (хирургия);
- 3) геморрагический диатез;
- 4) операции на ЛОР-органах;
- 5) диабетические ангиопатии (офтальмология).

Побочное действие - иногда возникает изжога, чувство тяжести в подложечной области, головная боль, головокружение, гиперемия лица, парестезия ног, снижение АД.

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНОВ

Для ликвидации повышенной проницаемости сосудов, особенно при наличии геморрагий, используют препараты витамина С (аскорбиновую кислоту), а также различные флавоноиды (рутин, аскорутин, кверцетин, витамин Р), а также витаминеры, то есть полусинтетические производные - венорутон и троксевазин в различных лекарственных формах (капсулы, гель, растворы). Препараты витамина Р используют при интенсивной трансудации жидкой части плазмы, например, при отечности ног (тромбофлебит). Кроме того, эти препараты назначают при геморрагическом диатезе, кровоизлияниях в сетчатку, при лучевой болезни, арахноидитах, гипертонической болезни и при передозировке салицилатов. Рутин и аскорутин используют в педиатрии для ликвидации интенсивной трансудации у детей, больных скарлатиной, корью, дифтерией и токсическим гриппом.

РУТИН выпускается в таблетках по 0, 02 (2-3 раза в

день). АСКОРУТИН - по 0, 05. ВЕНОРУТОН - в капсулах по 0,3; ампулах по 5 мл 10% раствора. Препараты из растений (настои, экстракты, таблетки) оказывают слабое гемостатическое действие. Поэтому их используют при легких кровотечениях (носовые, геморроидальные), при кровоточивости, кровохаркании, геморрагических диатезах, в акушерской и гинекологической практике.

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

1. Антикоагулянты (средства, нарушающие образование фибриновых тромбов) :

а) прямые антикоагулянты (гепарин и его препараты, гирудин, гидроцитрат натрия, концентрат антитромбина III) - вызывают эффект *in vitro* и *in vivo*;

б) антикоагулянты непрямого действия (производные

оксикумарина: неодикумарин, синкумар, пелентан и др.; производные индандиона - фенилин и др.)

- вызывают эффект только *in vivo*.

ГЕПАРИН (Heparinum; во флак. по 5 мл, содержащих 5000, 10000 и 20000 ЕД в 1 мл, "Гедеон Рихтер", Венгрия) - естественный противосвертывающий фактор, вырабатываемый мастоцитами. Гепарин - объединенное название для группы линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся числом остатков серной кислоты. Существуют высоко- и низкомолекулярные гепарины (средняя молекулярная масса -

Гепарин - новогаленовый лекарственный препарат, получаемый из легких и печени крупного рогатого скота. Он является сильнейшей органической кислотой из-за остатков входящей в его состав серной кислоты и наличия карбоксильной групп, что придает ему очень сильный отрицательный заряд. Поэтому он, собственно, и относится к анионным полиэлектролитам. Благодаря отрицательному заряду, в крови гепарин соединяется с положительно заряженными комплексами, сорбируется на поверхности мембран эндотелиальных клеток, макрофагов, ограничивая, тем самым, агрегацию и адгезию тромбоцитов. Действие гепарина во многом зависит от концентрации в плазме антитромбина III.

Фармакологические эффекты гепарина :

1) гепарин обладает антикоагуляционным эффектом, так как он активирует антитромбин III и необратимо угнетает IXa, Xa, XIa и XIIa факторы свертывающей

системы;

2) умеренно снижает агрегацию тромбоцитов;

3) гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проница-

емость сосудов, чем облегчает и ускоряет ток крови, препятствует развитию стаза (одного из факторов, способствующих тромбообразованию);

4) снижает содержание сахара, липидов и хиломикронов в крови, обладает антисклеротическим эффектом, связывает некоторые компоненты комплемента, угне-

тает синтез иммуноглобулинов, АКГГ, альдостерона, а также связывает гистамин, серотонин, проявляя, тем самым, противоаллергический эффект;

5) гепарин обладает калийсберегающим, противовоспалительным, анальгезирующим эффектами. Кроме того, гепарин способствует повышению диуреза и снижает сосудистое сопротивление за счет расширения резистивных сосудов, устраняет спазм коронарных артерий.

Показания к применению :

1) при острых тромбозах, тромбоэмболиях (острый инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, почечных вен, илеоцекальных сосудов), тромбоэмболия у беременных;

2) при работе с аппаратами искусственного кровообращения, искусственной почки и сердца;

3) в лабораторной практике;

4) при ожогах и обморожениях (улучшение микроциркуляции);

5) при лечении больных в начальных стадиях ДВС-синдрома (при молниеносной пурпуре, тяжелом гастроэнтерите);

6) при лечении больных бронхиальной астмой, ревматизмом, а также в комплексной терапии больных гломерулонефритом;

7) при проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции и форсированного диуреза;

8) при гиперальдостеронизме;

9) как противоаллергическое средство (бронхиальная астма);

10) в комплексе лечебных мероприятий у больных атеросклерозом.

Побочные эффекты:

1) развитие геморрагий, тромбоцитопения (30%);

2) головокружение, тошнота, рвота, анорексия, понос;

3) аллергические реакции, гипертермия.

Для ликвидации осложнений (геморрагий) в вену вводят антитоксические препараты гепарина (протамина сульфат в виде 5% раствора

или ПОЛИБРЕН; 1 мг протамина сульфата нейтрализует 85 ЕД гепарина; вводить медленно).

За один раз больному при остром тромбозе, в среднем, вводится 10000 ЕД внутривенно. В сутки до 40000 - 50000 ЕД внутривенно, вводить медленно. Можно вводить внутримышечно и подкожно (в область наименьшей васкуляризации). В последние годы для профилактики тромбозов рекомендуется вводить 5000 ЕД гепарина подкожно, либо внутрикочно, каждые 6-8 часов. Выпускается также гепариновая мазь в тубах по 25, 0 (2500 ЕД). Ингаляционно в виде аэрозоля, как противоаллергическое средство, препарат вводят с помощью ультразвукового ингалятора по 500 ЕД/кг в сутки. Ингаляции проводят 2-3 раза в неделю. Разовую дозу разводят в дистиллированной воде в соотношении 1: 4.

ГИРУДИН и его препараты (гирудонт и др.) представляет собой продукт пиявок. Используются противосвертывающее и противовоспалительное действие этих средств. Назначаются местно (мази и гели) при поверхностном воспалении вен, тромбозах вен, трофических язвах голени, при фурункулезе, воспалении лимфоузлов, для улучшения заживления швов после травм и ожогов.

Побочное действие - аллергические реакции (сыпь, зуд, отек Квинке).

НАТРИЯ ГИДРОЦИТРАТ используют только для консервирования крови. Анион лимонной кислоты соединяется с ионом кальция, что связывает активность последнего. Вещество добавляют с избытком. Больному применять нельзя, так как гидроцитрат натрия будет блокировать ионы кальция и у больного начнется аритмия, возможно развитие сердечной недостаточности и остановки сердца.

Иногда назначают внутрь для ликвидации гиперкальциемии и лечения отравления сердечными гликозидами.

Если больному переливают до 500 мл консервированной крови, то это не требует никаких дополнительных мер. Если же переливается кровь в объеме более 500 мл, то необходимо на каждые 50 мл сверх 500 мл объема переливаемой крови добавлять 5 мл 10% раствора хлорида кальция.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Из большого количества антикоагулянтов наиболее распространены препараты группы кумарина. Препаратов много, но чаще других используются неодикумарин (пелентан), синкумар, фепромарон, фенилин, амефин, фарфавин.

НЕОДИКУМАРИН (Neodicumarinum; в таб. по 0, 05 и 0, 1), синкумар, дикумарин, фепромарон, омефин, фенилин - производные фенилиндандиона, очень схожие по фармакодинамике. Механизм их действия связан с тем, что они являются антивитаминами К, то есть выступают как антагонисты витамина К.

Подавляя его активность, эти средства угнетают синтез проконвертина (VII фактор), протромбина (II фактор), а также IX и X факторов свертывания крови, необходимых для коагуляционного гомеостаза, то есть для образования фибриновых тромбов. Эти препараты действуют не сразу, а через 8-24 часов, то есть это средства медленного действия, обладающие кумулятивными свойствами. При этом разные препараты этой группы имеют различную скорость и силу действия, различную степень кумуляции. Другой особенностью их действия является высокая продолжительность действия.

Данные препараты используются только внутрь, так как хорошо всасываются, затем с током крови вновь приносятся к кишечнику, выделяются в его просвет и снова всасываются (рециркуляция). Все препараты вступают в непрочную связь с белками плазмы и легко вытесняются из нее другими лекарствами. Действуют только *in vivo*.

Показания к применению :

1) для снижения свертываемости крови в целях профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов и тромбозомболий (инфаркт миокарда), эмболических инсультов;

2) в хирургии для предупреждения тромбообразования в послеоперационный период.

Побочные эффекты регистрируются редко в виде диспепсического синдрома (тошнота, рвота, понос, снижение аппетита). В ходе фармакотерапии препаратами типа неодикумарина бывают осложнения в виде кровотечений, вследствие передозировки, при правильно подобранной дозе, но без учета взаимодействия лекарств. Например, при одновременном назначении неодикумарина и бутадиона или салицилатов. В этом случае возможны кровотечения и через неповрежденную стенку сосудов, например, у больных с язвенной болезнью. Лечение должно проводиться под постоянным контролем за уровнем протромбина в крови. При кровотечениях вводят раствор викасола, витамин Р, рутин, хлорид кальция, а также осуществляют переливание 70-100 мл крови донора.

Лечение антикоагулянтами является сложной задачей для врача. Необходимо следить за протромбиновым индексом, который должен быть 40-50. Лечение строго индивидуально.

Существует ряд противопоказаний к использованию данной группы средств :

1) открытые раны, язва желудка;

2) эндокардит;

3) гепатиты, циррозы печени;

4) угрожающий аборт;

5) заболевания почек.

ФИБРИНОЛИТИКИ (ТРОМБОЛИТИКИ)

1. Прямого действия - фибринолизин (плазмин).

2. Непрямого действия (активаторы плазминогена: актилизе, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа).

ФИБРИНОЛИЗИН (выпускается в виде порошка во флаконах, содержащих 10, 20, 30 и 40 тысяч ЕД) - старый препарат, являющийся фибринолитиком. Получают его из плазмы крови донора. Как протеолитический фермент он расщепляет фибрин, действуя на поверхности тромба. Он ликвидирует лишь фибринные тромбы в течение первых дней их образования, растворяет лишь свежие нити фибрина в венах, приводя к реканализации сосудов.

Продукты деградации фибрина обладают антикоагулянтными свойствами, так как ингибируют полимеризацию мономеров фибрина и образование тромбопластина.

Фибринолизин - препарат экстренной помощи, назначаемый при тромбоэмболических состояниях :

- периферическая окклюзия сосудов;

- тромбоз сосудов мозга, глаз;

- ИБС (инфаркт миокарда);

- при устранении тромба из сосудистого шунта.

У этого препарата есть существенные недостатки: - он очень дорогой (производится из донорской крови); - не очень активен, плохо проникает внутрь тромба. Побочные эффекты при введении фибринолизина, чужеродного белка, могут реализоваться в виде аллергических реакций, а также в виде неспецифических реакций на белок (гиперемия лица, боль по ходу вены, а также за грудиной и в животе) или же в виде лихорадки, крапивницы.

Перед употреблением препарат растворяют в изотоническом растворе из расчета 100-160 ЕД фибринолизина на 1 мл растворителя. Приготовленный раствор вливают внутривенно капельно (по 10-15 капель в минуту).

ФИБРИНОЛИТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

СТРЕПТОКИНАЗА (стрептаза, авелизин; выпускается в амп. содержащих 250000 и 500000 ЕД препарата) более современный препарат, не прямой фибринолитик. Его получают из бета-гемолитического стрептококка. Это более активный и дешевый препарат. Он стимулирует переход проактиватора в активатор, трансформирующий профибринолизин в фибринолизин (плазмин). Препарат способен проникать внутрь тромба (активируя в нем фибринолиз), что выгодно отличает его от фибринолизина. Стрептокиназа наиболее эффективна при

действии на тромб, который образовался не более семи дней назад. При этом данный фибринолитик способен восстанавливать проходимость кровеносных сосудов, распад тромбов.

Показания к применению :

1) при лечении больных с поверхностными и глубокими

тромбофлебитами;

2) при тромбоэмболиях легочных сосудов и сосудов глаза;

3) при септических тромбозах;

4) при свежем (остром) инфаркте миокарда. Побочные эффекты : 1) аллергические реакции (антитела к стрептококкам); 2) геморрагии; 3) падение уровня гемоглобина, гемолиз эритроцитов (прямое токсическое действие);

4) вазопатии (образование ЦИК).

В нашей стране на базе стрептокиназы синтезирована СТРЕПТОДЕКАЗА, аналогичный препарат, более продолжительно действующий. На этот препарат также возможны аллергические реакции.

УРОКИНАЗА - препарат, синтезируемый из мочи. Считается более современным средством, в меньшей степени дает аллергические реакции, чем стрептокиназа.

Общее замечание : при применении большого количества фибринолитиков в организме компенсаторно развиваются процессы свертывания крови. Поэтому все эти препараты необходимо вводить вместе с гепарином. Кроме того, используя данную группу средств, постоянно контролируют уровень фибриногена и тромбиновое время.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Антиагреганты - группа противосвертывающих средств :

1. Тромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота (АСК), гепарин, дипиридамо́л, тиклопидин, индобуфен, пентоксифиллин).
2. Эритроцитарные (пентоксифиллин, реополиглюкин).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (Acidum acetylsalicylicum; в таб. по 0, 25) является антагонистом витамина К и способна необратимо блокировать циклооксигеназу тромбоцитов. За счет чего в них быстро снижается образование метаболитов арахидоновой кислоты, в частности, агрегирующих простагландинов и тромбосана А, который является самым мощным эндогенным агрегантом и сосудосуживающим веществом.

Помимо ингибции склеивания тромбоцитов, АСК, являясь антагонистом витамина К, в больших дозах нарушает образование фибриновых тромбов.

Необходимо отметить ряд весьма важных для клиники моментов :

1. Предотвращение слипания тромбоцитов АСК при использовании очень малых доз. Оптимальная для этого эффекта доза от 20 до 40 мг в сутки. Прием 30-40 мг аспирина блокирует агрегацию пластинок в течение 96 часов. Доза, равная 180 мг в сутки необратимо угнетает фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Большие же дозы, равные 1000 - 1500 мг АСК в сутки, могут подавить ЦОГ и в сосудистой стенке, где идет образование другого простагландина - простаглицлина J2. Последний предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также вызывает расширение сосудов.

Таким образом, большие дозы АСК вызывают ингибицию ЦОГ и в тромбоцитах (что желательно), и в сосудистой стенке (что нежелательно). Последнее может спровоцировать тромбообразование.

2. АСК как НПВС действует несколько часов после приема. В то же время антиагрегационный эффект длителен, пока живут тромбоциты, то есть 7 дней, так как ингибиция в них ЦОГ - явление необратимое, вновь фермент пластинкой не синтезируется. Примерно через неделю восстанавливается новая популяция тромбоцитов, обладающая соответствующим запасом ЦОГ.

Приняв к сведению эти факты, можно понять, почему при приеме малых доз АСК свертываемость снижается, а кровотечений не возникает.

Показания к применению АСК (как антиагреганта) :

- 1) профилактика возникновения артериальных тромбов;
- 2) при стенокардии;
- 3) при гипертонической болезни;
- 4) при атеросклерозе.

Как антиагрегант препарат назначают по схеме : первые сутки по 0, 5 2 раза, затем по 0, 25 в сутки в течение нескольких месяцев, а иногда и лет. Для снижения риска ulcerогенеза выпущен МИКРИСТИН - гранулированный микрокристаллический препарат АСК, заключенный в оболочку из поливинилацетата.

По подобным показаниям также назначают индобуфен, индометацин.

ДИПИРИДАМОЛ (Dipyridomalum; синонимы : курантил, персантил; в таб. или драже по 0, 025 и 0, 075, а также в амп. по 2 мл 0, 5% раствора) - антиангинальное средство. Конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы. Дипиридамо́л предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет ограничения в них агрегирующих факторов (в тромбоцитах накапливается цАМФ) и потенцирования действия аденозина. Последний же способствует сосудорасширяющему и антиагрегационному эффектам, слабому снижению АД. Тем самым препарат расширяет коронарные сосуды и повышает скорость кровотока, улучшает снабжение миокарда кислородом. В целом препарат считается слабым антиагрегантом.

Показания к применению :

- 1) для предотвращения тромбообразования;
- 2) при лечении больных с ДВС-синдромом (в комбинации с гепарином);
- 3) для профилактики ДВС-синдрома при инфекционных токсикозах, септицемии (шок);
- 4) при обезвоживании;

- 5) у больных с протезами клапанов сердца;
- 6) при гемодиализе;
- 7) при стенокардии и инфаркте миокарда.

Побочные эффекты : кратковременное покраснение лица, тахикардия, аллергические реакции. Современным антиагрегантом является препарат ТИКЛОПИДИН (Ticlopidinum; синоним - тиклид; в таб. по 0, 25) - новый избирательный антиагрегант, превосходящий по силе действия АСК.

Тиклид ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов. Препарат стимулирует образование простагландинов Pg E1, Pg D2 и Pg J2, улучшает микроциркуляцию.

Показания к применению :

- 1) ишемические и цереброваскулярные заболевания;
- 2) ИБС;
- 3) ишемия конечностей;
- 4) ретинопатии (сахарный диабет и др.);
- 5) при шунтировании сосудов.

Побочные эффекты: боль в желудке, диарея, сыпь, головокружение, желтуха, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов.

В качестве антиагрегантов также используют плазмозамещающие препараты на основе декстрана, то есть низкомолекулярные декстраны (полимеры глюкозы). Это, прежде всего, растворы средномолекулярной фракции декстрана : 6% раствор полиглюкина, 10% раствор реополиглюкина (особенно этот препарат), а также реоглюман, рондекс. Эти средства "разводят" кровь, снижают ее вязкость, обволакивают тромбоциты и эритроциты, что способствует их антиагрегантному эффекту, улучшают перемещение жидкости из тканей в сосуды, повышают АД, оказывают дезинтоксикационный эффект.

Показания к применению : шок, тромбоз, тромбофлебит, эндартериит, перитонит и пр. (с целью улучшения капиллярного кровотока).

Побочные эффекты : аллергические реакции.

Тромбоцитарными антиагрегантами являются препараты из группы метилксантинов : эуфиллин, а также теоникол (ксантинола никотинат, комплавин, ксавин) и др.

ТЕОНИКОЛ (ксантинола никотинат; в драже по 0, 15 и амп. по 2 и 10 мл 15% раствора) оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению :

- 1) спазмы сосудов конечностей (эндартериит, болезнь Рейно);
- 2) трофические язвы конечностей.

Побочные эффекты: ощущение тепла, покраснение лица, шеи, общая слабость, головокружение, давление в голове, диспепсии.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

ПЕНТОКСИФИЛЛИН или трентал (Pentoxifyllinum; в драже по 0, 1 и в амп. по 5 мл 2% раствора) - производное диметилксантина, похожее на теобромин. Основной эффект препарата - улучшение реологических свойств крови. Он способствует изгибамости эритроцитов, что улучшает их прохождение через капилляры (диаметр эритроцитов 7 мкм, а капилляров - 5 мкм).

Так как трентал способствует повышению изгибамости эритроцитов, ограничивает агрегацию клеток крови, снижает уровень фибриногена, то в итоге он уменьшает вязкость крови и делает ее более текучей, снижая резистентность току крови. Улучшение реологических свойств крови происходит медленно. Эффект наступает через 2-4 недели.

Показания к применению :

- 1) при нарушениях периферического кровообращения:

- болезнь Рейно;
 - диабетические ангиопатии;
 - сосудистая патология глаза;
- 2) при нарушениях мозгового и коронарного кровообращения;
- 3) при циркуляторном шоке.

Трентал противопоказан при беременности, больным с гемorragиями и при инфаркте миокарда. Нежелательные эффекты: тошнота, анорексия, диарея, головокружение, покраснение лица.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антианемические средства применяют для усиления гемопоза и устранения качественных нарушений эритропоза.

Анемии могут развиваться в результате недостаточности различных гемопоэтических факторов :

- железа (железодефицитные анемии);
- некоторых витаминов (B12-дефицитная, фолиеводефицитная, E-дефицитная);
- белков (белководефицитная).

Помимо этого очень значительна роль наследственных нарушений эритропоза, недостаточности меди и магния. Различают гипохромные и гиперхромные анемии. Гиперхромные анемии возникают при дефиците витаминов группы B (фолиевой кислоты - Bc и цианокобаламина - B12). Все остальные анемии - гипохромные. Частота анемий высока, особенно среди беременных.

АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЯХ

Чаще всего гипохромные анемии - железодефицитного генеза. Дефицит железа может быть следствием :

- недостаточного поступления железа в организм плода и ребенка;
- плохого всасывания из кишечника (синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, прием тетрациклинов и других антибиотиков);
- избыточные кровопотери (глистная инвазия, носовые и геморроидальные кровотечения);
- повышенного расхода железа (интенсивный рост, инфекции).

Железо является важнейшим компонентом ряда ферментов как геминовой, так и негеминовой структуры. Геминовые ферменты : - гемо- и миоглобин;

- цитохромы (P-450);
- пероксидазы;
- каталазы.

Негеминовые ферменты : - сукцинатдегидрогеназа;

- ацетил-КоА-дегидрогеназа;
- НАДН-дегидрогеназа др.

При недостатке железа снижается содержание гемоглобина (цветовой показатель меньше единицы), а также активность дыхательных ферментов в тканях (гипотрофия).

Железо всасывается в двенадцатиперстной кишке, а также в других отделах тонкой кишки. Двухвалентное железо всасывается хорошо. Поступившее с пищей трехвалентное железо под влиянием соляной кислоты желудка переходит в

двухвалентное. Кальций, фосфаты, содержащиеся в молоке, особенно коровьем, фитиновая кислота, тетрациклины препятствуют всасыванию железа. Максимальное количество железа (двухвалентного, которое может поступить в организм за сутки, равно 100 мг).

Железо всасывается в два этапа :

I этап : железо захватывается клетками слизистой.

Поддерживается этот процесс фолиевой кислотой.

II этап : транспортировка железа через клетку слизистой и отдача его в кровь. В крови железо

окисляется до трехвалентного, связывается с трансферрином.

Чем тяжелее железодефицитная анемия, тем менее насыщен этот белок и тем больше его емкость и способность связывать железо. Трансферрин транспортирует железо в органы кроветворения (костный мозг) или депонирования (печень, селезенка).

Для лечения больных с гипохромной анемией используют препараты, назначаемые как внутрь, так и в инъекциях.

Внутри применяют преимущественно препараты двухвалентного железа, так как оно лучше всасывается и меньше раздражает слизистую.

В свою очередь препараты, назначаемые внутрь подразделяют на :

1. Органические препараты железа :

- лактат железа; - феррокаль;

- гемостимулин; - ферроплекс;

- конферон; - ферроцерон;

- сироп алоэ с железом; - феррамид.

2. Неорганические препараты железа :

- сульфат закисного железа;

- хлорид железа;

- карбонат железа.

Самым доступным и дешевым препаратом является препарат СУЛЬФАТА ЗАКИСНОГО ЖЕЛЕЗА (Ferrosi sulfas; таб. по 0, 2 (60 мг железа)) и порошки в желатиновых капсулах по 0, 5 (200 мг железа)). В данном препарате - высокая концентрация чистого железа.

Помимо этого препарата существует еще много других. ЛАКТАТ ЖЕЛЕЗА (Ferri lactas; в желатиновых капсулах по 0, 1- 0, 5 (1, 0 - 190 мг железа)).

СИРОП АЛОЭ С ЖЕЛЕЗОМ (во флаконах по 100 мл) содержит 20% раствор хлорида закисного железа, лимонную кислоту, сок алоэ. Используется по одной чайной ложке на прием в четверти стакана воды. Среди нежелательных эффектов при приеме этого препарата часты диспепсии.

ФЕРРОКАЛЬ (Ferrocallyum; комбинированный официальный препарат, содержащий в одной таблетке 0,2 закисного железа, 0,1 кальция фруктозодифосфата и церебралецитина). Препарат назначается три раза в день.

ФЕРРОПЛЕКС - драже, содержащее сульфат железа и аскорбиновую кислоту. Последняя резко повышает всасывание железа.

Препарат ФЕФОЛ представляет комбинацию железа с фолиевой кислотой.

Более современными считаются препараты пролонгированного действия (ТАРДИФЕРОН, ФЕРРО - ГРАДУМЕТ), изготовленные по особой технологии на инертной пластической губкообразной субстанции, из которой происходит постепенное освобождение железа.

Препаратов много, можно использовать любой, но необходимо помнить, что терапевтический эффект развивается не сразу, а через 3-4 недели приема лекарства. Часто требуется проведение повторных курсов. Это означает, что побочные эффекты прежде всего связаны с раздражающим действием ионов железа на слизистую ЖКТ (понос, тошнота). У 10% больных развиваются запоры так как двухвалентное железо связывает сероводород, который является естественным раздражителем ЖКТ. Отмечается окрашивание зубов. Возможны отравления, особенно у детей (капсулы сладкие, цветные).

Клиника отравления препаратами железа :

- 1) рвота, понос (каловые массы приобретают черный цвет);
- 2) падает АД, появляется тахикардия;
- 3) развивается ацидоз, шок, гипоксия, гастроэнтероколит.

Борьба с ацидозом - промывание желудка (3% раствором соды). Существует антидот, представляющий собой комплексон. Это ДЕФЕРОКСАМИН (десферал), который используется также при хроническом отравлении алюминием. Его назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно капельно по 60 мг/кг в сутки. Внутрь назначается 5-10 грамм. Если нет этого препарата, то можно назначить ТЕТАЦИН-КАЛЬЦИЙ в/в капельно.

Только в самых тяжелых случаях гипохромной анемии, при нарушении всасывания железа прибегают к препаратам для парентерального введения.

ФЕРКОВЕН (Fercovenum) вводится внутривенно, содержит двухвалентное железо и кобальт. При введении препарат вызывает боль по ходу вены, возможны тромбозы и тромбофлебиты, могут появиться боли за грудиной, гиперемия лица. препарат очень токсичен.

ФЕРРУМ-ЛЕК (Ferrum-les; в амп. по 2 и 5 мл) - зарубежный препарат для внутримышечного и внутривенного введения с содержанием 100 мг трехвалентного железа в комплексе с мальтозой. В ампулах для внутривенного введения содержится 100 мг железа сахара. Препарат для внутримышечных инъекций нельзя использовать для внутривенного введения. При назначении препарата в вену, введение препарата должно осуществляться медленно, предварительно содержимое ампулы необходимо развести в 10 мл изотонического раствора.

При лечении больных с гипохромными анемиями используют препараты витаминов :

- витамин В12 (цианокобаламина);
- витамин Вс (фолиевая кислота).

Цианокобаламин синтезируется в организме микрофлорой кишечника, а также поступает вместе с мясной и молочной пищей. В печени витамин В12 превращается в коэнзим кобамамид, который входит в состав различных восстанавливающих ферментов, в частности в редуктазу, которая переводит неактивную фолиевую кислоту в биологически активную фолиниевую кислоту.

Тем самым витамин В12 :

- 1) активизирует процессы кроветворения;
- 2) активизирует регенерацию тканей;

Кобамамид в свою очередь необходим для образования дезоксирибозы и способствует :

- 3) синтезу ДНК;
- 4) завершению синтеза эритроцитов;
- 5) поддержанию активности сульфгидрильных групп в глутатионе, защищающем эритроциты от гемолиза;
- 6) улучшению синтеза миелина.

Для усвоения поступающего с пищей витамина В12 нужен в желудке внутренний фактор Кастла. При его отсутствии в крови появляются незрелые эритроциты - мегалобласты.

Препарат витамина В12 ЦИАНОКОБАЛАМИН (Cianocobalaminum; вып. в амп. по 1 мл 0, 003%, 0, 01%, 0, 02% и 0, 05% раствора) - средство заместительной терапии, вводят его парентерально. В своей структуре препарат имеет группы циана и кобальта.

Препарат показан :

- при злокачественных мегалобластических анемиях Аддисона-Бирмера и после резекции желудка, кишечника;
- при дифиллоботриозе у детей;
- при терминальном илеите;
- при дивертикулезе, спру, целиакии;
- при длительных кишечных инфекциях;
- при лечении гипотрофий недоношенных детей;
- при радикулитах (улучшает синтез миелина);
- при гепатитах, интоксикациях (способствует образованию холина, препятствующего образованию жира в гепатоцитах);
- при невритах, параличах.

Применяется при гиперхромных анемиях и фолиевая кислота (витамин В₉). Основной ее источник - микрофлора кишечника. Поступает и с пищей (бобы, шпинат, спаржа, салат; яичный белок, дрожжи, печень). В организме она превращается в тетрагидрофолиевую (фолиниевую) кислоту, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот и белков. Это превращение происходит под влиянием редуктаз, активируемых витамином В₁₂, аскорбиновой кислотой и биотином.

Особенно важно влияние фолиниевой кислоты на деление клеток быстро пролиферирующих тканей - кроветворной и сли-

зистой оболочки ЖКТ. Фолиниевая кислота необходима для синтеза гемопротеидов, в частности гемоглобина. Она стимулирует эритро-, лейко- и тромбоцитопоз. При хронической недостаточности фолиевой кислоты развивается макроцитарная анемия, при острой - агранулоцитоз и алейкия.

Показания к применению :

- обязательно вместе с цианокобаламином при мегалобластической анемии Аддисона-Бирмера;
- при беременности и лактации;
- при лечении больных с железodefицитными анемиями, так как фолиевая кислота необходима для нормального всасывания железа и включения его в гемоглобин;
- при наследственных лейкопениях, агранулоцитозах, некоторых тромбоцитопениях;
- при назначении больным средств, которые угнетают кишечную флору, синтезирующую этот витамин (антибиотики, сульфаниламиды), а также средств, стимулирующих обезвреживающую функцию печени (противоэпилептические средства : дифенин, фенobarбитал);
- детям при лечении гипотрофий (белоксинтезирующая функция);
- при лечении больных язвенной болезнью (регенераторная функция).

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Стимуляторы лейкопоза назначаются при различных видах лейкопений, агранулоцитозе (при лучевых поражениях, тяжелых инфекционных заболеваниях) и противопоказаны при злокачественных процессах кроветворной системы.

НУКЛЕИНАТ НАТРИЯ (выпускается в виде порошков. Назначается по 0, 5-0, 6 три раза в день после еды. Курс лечения 10 дней. Стимулирует лейкопоз, повышает активность фагоцитов, увеличивает резистентность организма. Практически нет побочных эффектов.

ПЕНТОКСИЛ (в таблетках по 0, 2). **МЕТИЛУРАЦИЛ** (порошки, таблетки по 0, 5, свечи с метилурацилом по 0, 5, 10% метилурациловая мазь 25, 0). Пентоксил и метилурацил относятся к производным пиридина. Препараты обладают анаболической и антикатаболической активностью. Они ускоряют процессы регенерации, заживления ран, стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты. Важен тот факт, что соединения этого ряда стимулируют эритро-, но особенно лейкопоз, что является основанием для отнесения этих препаратов в группу стимуляторов лейкопоза.

Препараты показаны :

- при агранулоцитарной ангине;
- при токсических алейкиях;
- при лейкопении в результате химио- и лучевой терапии онкобольных;
- при вяло заживающих ранах, язвах, ожогах, переломах костей;
- при язве желудка и двенадцатиперстной кишки;
- при инфекционных заболеваниях, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза, при легких формах лейкопений.

Пентоксил не применяют местно вследствие его раздражающего действия. Более современное средство относится к средствам, получаемым с помощью рекомбинантной технологии. В этом плане лучшим средством стимулирующим различные ростки гемопозеза, является препарат МОЛГРАМОСТИМ (Molgramostim) или ЛЕЙКОМАКС. Это рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, активизирующий зрелые миелоидные клетки, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток предшественников кроветворной системы. Препарат приводит к повышению содержания гранулоцитов, моноцитов и Т-лимфоцитов. После однократного введения лейкомакса это действие проявляется через 4 часа и достигает пика через 6-12 часов. Лейкомакс усиливает фагоцитоз нейтрофилов.

Препарат используется для профилактики и коррекции нейтропении :

- у больных, получающих миелосупрессивную терапию (онкология);
- у больных с апластической анемией;
- у больных после трансплантации костного мозга;
- у больных с различными инфекциями, включая ВИЧ-инфекцию;
- при лечении ганцикловиром больных с цитомегаловирусным ретинитом.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды - сложные безазотистые соединения растительной природы, обладающие избирательным воздействием на сердце, которое реализуется, главным образом, через выраженный кардиотонический эффект.

Препараты данной группы обладают определенным достоинством:

- они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и, вместе с тем, эффективную деятельность сердца.

Вследствие этого оправдано применение этих средств для лечения больных с сердечной недостаточностью различной этиологии.

К растениям, содержащим сердечные гликозиды (всего их, примерно 400), относят, прежде всего, разные виды наперстянки. Это растение получило свое название из-за цветков, которые схожи с наперстком. Наперстянок, содержащих сердечные гликозиды много, но к настоящему времени изучена химическая структура 13 сердечных гликозидов из 37 разновидностей наперстянки.

В медицинской практике наиболее широко применяют препараты сердечных гликозидов, получаемых из следующих растений этого рода:

- наперстянка пурпурная (красная), *Digitalis purpurea*.

Сердечный гликозид - дигитоксин.

- наперстянка шерстистая, *Digitalis lanata*. Препараты сердечных гликозидов - дигоксин, целанид (изоланид, лантозид).

Кроме того, сердечные гликозиды могут быть получены из других растений :

- из семян африканской многолетней лианы, *Strophanthus gratus* и *Strophanthus Kombe*) получают строфантин (-G или -K соответственно);

- из ландыша майского (*Convallaria majalis*) получают препарат коргликон, содержащий конваллязид и конваллятоксин;

- из горичвета весеннего (*Adonis vernalis*) получают препараты (адонизид, настой травы горичвета), в состав которых входит сумма гликозидов (цинарин, адонитоксин и др.)

История открытия сердечных гликозидов связана с именем английского ботаника, физиолога и практического врача Withering, который впервые описал использование наперстянки для лечения больных с отеками.

Боткин называл наперстяночную траву "одним из ценнейших, имеющихя в распоряжении врача лекарственных средств".

В 1865 году Е.П. Пеликан впервые описал действие строфанта на сердце. В 1983 году Н. А. Бубнов впервые обратил внимание врачей на горичвет весенний.

В настоящее время чаще всего используют химически чистые, выделенные из растений препараты сердечных гликозидов.

Все сердечные гликозиды в химическом отношении родственны друг другу: это сложные органические соединения, молекула которых состоит из несхаристой части (агликон или генин) и сахаров (гликон). Основной агликона является стероидная циклопентанпергидрофенантеновая структура, связанная у большинства гликозидов с ненасыщенным лактонным кольцом.

Гликон (сахаристая часть молекулы сердечных гликозидов) может быть представлен разными сахарами: D-дигитоксозой, D-глюкозой, D-цимарозой, L-рамнозой и др. Число сахаров в молекуле варьирует от одного до четырех.

Носителем характерного кардиотонического действия сердечных гликозидов служит стероидный скелет агликона (генина), причем лактонное кольцо исполняет роль протетической группы (небелковая часть сложных белковых молекул).

Хотя сахаристый остаток (гликон) не обладает специфическим кардиотоническим действием, от него зависит растворимость сердечных гликозидов, их проникаемость через клеточную мембрану, сродство к белкам плазмы и тканей, а также степень активности и токсичности. Однако только целая молекула сердечных гликозидов вызывает четкий кардиотропный эффект.

Некоторые сердечные гликозиды могут иметь один и тот же агликон, но остатки разных сахаров; другие - один и тот же сахар, но различные агликоны; отдельные сердечные гликозиды отличаются от других как сахаристой частью, так и агликоном.

Схожую структуру (циклопентанпергидрофенантеновую) имеют некоторые соединения, входящие в состав ядов жаб, змей (в странах Азии шкурки этих животных издавна использовали с лечебными целями).

При выборе сердечного гликозида для терапевтического применения важное значение имеют не только его активность, но и быстрота наступления эффекта, а также продолжительность действия, что, в значительной степени, зависит от физико-химических свойств гликозида, а также способов его введения.

По физико-химическим свойствам сердечные гликозиды подразделяются на две группы: полярные и неполярные. Принадлежность к той или иной группе сердечных гликозидов определяется количеством полярных (кетоновых и спиртовых) групп, содержащихся в молекуле агликона.

1. Полярные гликозиды (строфантин, коргликон, конваллятоксин) содержат от четырех до пяти таких групп.
2. Относительно полярные (дигоксин, целанид) - по 2-3 группы.
3. Неполярные (дигитоксин) - не более одной группы.

Чем более полярна молекула сердечных гликозидов, тем больше ее растворимость в воде, и тем меньше ее растворимость в липидах. Другими словами, полярные гликозиды (гидрофильные), основными представителями которых являются строфантин и коргликон, мало растворимы в липидах, а значит плохо всасываются из ЖКТ. Это обуславливает парентеральный (внутривенный) способ введения полярных гликозидов.

Выведение полярных гликозидов производится почками (гидрофильные), в связи с чем при нарушении выделительной функции почек их доза (во избежание кумуляции) должна быть уменьшена.

Неполярные сердечные гликозиды легко растворимы в липидах (липофильны); они хорошо всасываются в кишечнике, быстро связываются с белками плазмы, главным образом с альбуминами. Основным представителем неполярных гликозидов является дигитоксин. Основное количество всосавшегося дигитоксина поступает в печень и выделяется с желчью, затем вновь всасывается. Поэтому период полувыведения неполярных гликозидов (например, дигитоксина) составляет в среднем 5 дней, а действие прекращается полностью через 14-21 день. Неполярные гликозиды назначаются перорально, а в случае невозможности их введения *per os* (рвота), их можно назначить ректально (свечи).

Относительно полярные сердечные гликозиды (дигоксин, изоланид) занимают промежуточную позицию. Поэтому эти препараты можно вводить как *per os*, так и внутривенно, что и осуществляется на практике.

Механизм терапевтического действия сердечных гликозидов (фармакодинамика сердечных гликозидов)

Практически всем сердечным гликозидам присущи четыре основных фармакологических эффекта :

I. Систолическое действие сердечных гликозидов.

Клиническое и гемодинамическое действие сердечных гликозидов обусловлено их первичным кардиотоническим эффектом и заключается в том, что под влиянием сердечных гликозидов систола становится более сильной, мощной, энергичной, короткой. Сердечные гликозиды, усиливая сокращения ослабленного сердца, приводят к увеличению ударного объема. При этом они не увеличивают потребление миокардом кислорода, не истощают его, а даже приумножают в нем энергетические ресурсы. Тем самым сердечные гликозиды повышают КПД сердца. Данный эффект называется положительным инотропным действием (inos - волокно). Биохимические молекулярные механизмы действия сердечных гликозидов связывают с их сложным влиянием на биоэнергетику миокарда (миокардиоцита). Сердечные гликозиды способны соединяться со специальными рецепторами как в миокарде, так и в других тканях, в частности мозговой. В миокарде таковым рецептором для сердечных гликозидов является мембранная натрий-калиевая АТФаза. Соединяясь с рецептором и угнетая этот фермент, сердечные гликозиды изменяют конформацию белковой и фосфолипидной частей как наружной мембраны кардиомиоцитов, так и мембраны саркоплазматического ретикулума. Это облегчает поступление ионов кальция из внеклеточной среды и способствует освобождению ионизированного кальция из внутриклеточных мест депонирования (саркоплазматический ретикулум, митохондрии). В результате сердечные гликозиды увеличивают концентрацию биологически активных ионов кальция в цитоплазме миокардиоцитов. Ионы кальция устраняют тормозящее влияние модулирующих белков - тропомиозина и тропонина, способствуют взаимодействию актина и миозина, активируют АТФазу миозина, расщепляющую АТФ. Образуется энергия, необходимая для сокращения миокарда. Кроме того, в механизме положительного инотропного действия сердечных гликозидов, вероятно, имеет значение повышение ими функции адренергических структур миокарда. На ЭКГ положительный инотропный эффект проявляется увеличением вольтажа, укорочением интервала QRS.

II. Диастолическое действие сердечных гликозидов.

Этот эффект проявляется тем, что при введении сердечных гликозидов больным с сердечной недостаточностью отмечается урежение сокращений сердца, то есть регистрируется отрицательный хронотропный эффект. Механизм диастолического эффекта многоплановый, но главное то, что он является следствием положительного инотропного эффекта: под действием увеличенного сердечного выброса сильнее возбуждаются барорецепторы дуги аорты и сонной артерии. Импульсы с этих рецепторов поступают в центр блуждающего нерва, активность которого повышается. В результате ритм сердечных сокращений замедляется.

Таким образом, при использовании терапевтических доз сердечных гликозидов усиленные систематические сокращения миокарда сменяются достаточными периодами "отдыха" (диастолы), способствующими восстановлению энергоресурсов в кардиомиоцитах. Удлинение диастолы создает благоприятные условия для отдыха, кровоснабжения, которое осуществляется только в течение периода диастолы, и питания миокарда, для более полного восстановления его энергоресурсов (АТФ, креатинфосфата, гликогена). На ЭКГ удлинение диастолы проявится увеличением интервала РР.

В целом действие сердечных гликозидов можно охарактеризовать фразой: диастола делается длиннее.

Механизм диастолического действия сердечных гликозидов связан с удалением ионов кальция из цитоплазмы с помощью "кальциевого насоса" (кальций-магниевой - АТФазой) в саркоплазматический ретикулум и удаление за пределы клетки ионов натрия и кальция с помощью обменивающего механизма в ее мембране.

III. Отрицательное дромотропное действие.

Следующий эффект сердечных гликозидов связан с прямым угнетающим их влиянием на проводящую систему сердца и тонизирующим влиянием на блуждающий нерв.

В результате замедляется проведение возбуждения по проводящей системе миокарда. Это, так называемый, отрицательный дромотропный эффект (dromos - бег).

Замедление проводимости происходит на протяжении всей проводящей системы, но наиболее оно выражено на уровне АВ-узла.

В итоге этого эффекта удлиняется рефрактерный период АВ - узла и синусового узла. В токсических дозах сердечные гликозиды вызывают предсердно - желудочковый блок. На ЭКГ замедление проведения возбуждения скажется удлинением интервала РR.

IV. Отрицательное батмотропное действие.

В терапевтических дозах сердечные гликозиды понижают возбудимость водителей ритма синусового узла (отрицательное батмотропное действие), что в основном связано с активностью блуждающего нерва. Токсические дозы препаратов этой группы, напротив, повышают возбудимость миокарда (положительное батмотропное действие), что приводит к возникновению дополнительных (гетеротропных) очагов возбуждения в миокарде и к экстрасистолии.

При этом надо помнить, что под действием сердечных гликозидов каждый ион кальция обменивается на два иона натрия, последние, благодаря работе калий-натриевого насоса, обмениваются на ионы калия. Сердечные гликозиды повышают содержание кальция в цитозоле, но и ведут к повышению цитозольного натрия и к снижению калия, что вызывает электрически нестабильное состояние миокардиоцитов.

У здорового человека под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов описанных изменений не будет (благодаря компенсаторным реакциям). Эти эффекты проявляются лишь в условиях сердечной декомпенсации, которая может возникать на фоне клапанных пороков, атеросклеротических поражений, интоксикации, физической нагрузки, при инфаркте миокарда и т. п. При указанных состояниях возникает сердечно-сосудистая недостаточность. Под влиянием сердечных гликозидов в этих условиях

увеличение силы сокращений сердца и его минутного объема крови улучшает гемодинамику во всем организме и ликвидирует последствия ее нарушений у больных с сердечной недостаточностью:

- прежде всего, уменьшается венозный застой, что способствует рассасыванию отеков;
- восстанавливаются нарушенные функции внутренних органов (печени, ЖКТ, почек и др.);
- происходит увеличение диуреза в результате уменьшения реабсорбция натрия и потери калия с мочой;
- уменьшается объем циркулирующей крови.

В итоге облегчаются условия работы сердца. Улучшение кровоснабжения в легких способствует повышению газообмена. Улучшается доставка кислорода тканям, ликвидируется тканевая гипоксия и метаболический ацидоз. Все это ведет к исчезновению у больного цианоза, одышки, к нормализации артериального давления, сна, процессов торможения и возбуждения в ЦНС.

Сердечные гликозиды - кардиотонические средства. Их действие необходимо отличать от кардиостимуляторов (например, адреномиметиков), под влиянием которых на ЭКГ будет регистрироваться усиление и учащение сердечных сокращений. На фоне сердечных гликозидов при усилении сердечных сокращений отмечается урежение последних.

ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Чем менее полярна молекула гликозида, тем она лучше растворяется в липидах и всасывается из ЖКТ и наоборот. Поэтому:

- строфантин практически не всасывается из кишечника;
- дигоксин и целанид всасывается на 30%;
- дигитоксин - всасывается на 100%. Различия в интенсивности всасывания сердечных гликозидов из ЖКТ определяют выбор пути введения этих препаратов в организм:
- полярные сердечные гликозиды вводят только парентерально;
- неполярные сердечные гликозиды назначают внутрь;
- относительно полярные - энтерально и парентерально.

В плазме крови препараты этой группы могут быть связанными с альбуминами или циркулировать в свободном состоянии. Полярные гликозиды практически не связаны с белками плазмы, а неполярные почти целиком связаны с ними (дигитоксин, например, связывается с белками на 97%).

Связанная фракция гликозидов в ткани не поступает, но ее величина может быть ниже обычной при снижении содержания белка в плазме крови (заболевания печени, почек), при наличии в крови эндогенных (свободные жирные кислоты) или экзогенных (бутадиион, сульфаниламиды и др.) средств.

Полярные сердечные гликозиды не проникают в соединительную ткань, поэтому концентрация строфантина, дигоксина в крови повышена у лиц с ожирением, а также у пожилых людей (поддерживающая доза должна быть значительно меньшей).

Свободная фракция сердечных гликозидов поступает почти во все ткани, но особенно в миокард, печень, почки, скелетные мышцы, головной мозг. Особенно интенсивно препараты накапливаются в миокарде. Основная направленность действия сердечных гликозидов объясняется высокой чувствительностью тканей сердца к этой группе лекарств.

Кардиотропный эффект наступает вслед за созданием в миокарде необходимых концентраций сердечных гликозидов. Скорость развития эффекта зависит как от легкости проникновения действующих веществ через клеточные мембраны, так и от связывания с белками плазмы крови. Эффект строфантина развивается через 5-10 минут после введения, дигоксина - через 30-40 минут (при внутривенном введении). После приема через рот эффект дигоксина отмечается через 1, 5 -2 часа, а дигитоксина - через 1-1,5 часа. Чем больше и прочнее связываются сердечные гликозиды с белками (особенно прочно дигитоксин, совсем легко - строфантин и конваллятоксин), тем дольше продолжается их действие.

Длительность эффекта препаратов этой группы определяется также и скоростью их элиминации. Полярные гликозиды выводятся в основном почками в неизмененном виде, а неполярные подвергаются биотрансформации в печени.

За сутки из организма элиминирует не вся доза сердечного гликозида:

- строфантина и конваллятоксина - 45-60%;
- дигоксина и целанида - 30-33%;

- дигитоксина (в начале лечения) - 7-9%.

Большая часть введенной дозы (различный объем у разных гликозидов) остается в организме, что и является причиной их кумуляции-накопления в организме при повторных введениях. При этом, чем продолжительнее действуют сердечные гликозиды, тем значительнее кумуляция (материальная кумуляция, то есть накопление самого сердечного гликозида в организме). Наиболее выраженная кумуляция отмечена при использовании дигитоксина, что связано с медленно протекающими процессами инактивации и выведения дигитоксина из организма (период полувыведения равен 160 часов). Примерно 7/8 введенной дозы строфантина выводится в первые 24 часа, поэтому при его использовании кумуляция выражена незначительно.

Сердечные гликозиды в ЖКТ связываются адсорбирующими, вяжущими, антацидными средствами. Максимальная биодоступность наблюдается при пониженной моторике ЖКТ, а при гиперацидных состояниях и отеке слизистых происходит снижение всасывания препаратов.

Показания к применению:

1. Как средство скорой помощи при острой сердечной недостаточности. С этой целью лучше всего назначать внутривенно быстро действующие гликозиды (строфантин, коргликон и др.)

2. При хронической сердечной недостаточности. В данном случае целесообразнее назначать длительно действующие гликозиды (дигитоксин, дигоксин).

3. Сердечные гликозиды назначают при некоторых видах предсердных (суправентрикулярных) нарушений ритма (как средства второго выбора при суправентрикулярной тахикардии, мерцательной и пароксизмальной тахикардии, а также при трепетании предсердий). В данном случае используется влияние сердечных гликозидов на проводящую систему, в результате снижается скорость проведения импульса через АВ-узел.

4. С профилактической целью сердечные гликозиды применяют в стадии компенсации у больных с пороком сердца перед предстоящей обширной хирургической операцией, перед родами и т. д.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Каждый из препаратов группы сердечных гликозидов имеет определенные отличия. Это касается активности, скорости развития эффекта, его продолжительности, а также фармакокинетики препарата.

В медицине применяют препараты из разных видов наперстянки: наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*), наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), наперстянки ржавой (*Digitalis ferruginea*).

ДИГИТОКСИН (*Digitoxinum*; таб. по 0, 0001 и ректальные суппозитории по 0, 15 мг) - гликозид, получаемый из разных видов наперстянки (*D. purpurea*, *D. lanata*). Белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде. При приеме внутрь всасывается почти полностью. В крови препарат на 97% связывается с белками плазмы. В отличие от других сердечных гликозидов, связь с белками у дигитоксина наиболее прочная. В связи с этим, препарат начинает действовать не сразу. После приема таблетки дигитоксина кардиотропный эффект начинает проявляться через два часа и достигает максимума через 4-6-12 часов. В нашей стране дигитоксин выпускается только в таблетках и в свечах, за рубежом этот препарат существует и в форме раствора для инъекций.

В печени дигитоксин подвергается биотрансформации. В результате образуется до 24 различных метаболитов, в том числе 7 активных. Элиминирует препарат очень медленно - около 8-10% в течение суток, следовательно обладает огромной способностью к кумуляции. Это связано с медленно протекающими процессами инактивации и выведения препарата из организма (период полувыведения равен 160 часов). Поэтому выраженное действие препарата отмечается в течение 1-3 дней, а длительность терапевтического эффекта после прекращения назначения поддерживающих доз равна 14-21 дню. Это самый медленно и длительно действующий сердечный гликозид.

Показания к применению:

1. При хронической сердечной недостаточности, особенно при склонности к тахикардии, но на фоне внутривенного введения строфантина !

2. Дигитоксин можно назначать с целью профилактики развития сердечной недостаточности больным с компенсированными пороками сердца перед предстоящей плановой обширной хирургической операцией, родами.

При назначении дигитоксина, как и всех сердечных гликозидов, надо помнить о возможности взаимодействия препаратов этой группы с другими средствами. При этом ряд средств (фенобарбитал, противозепилептические средства, бутадиион), являясь индукторами микросомальных ферментов печени, могут снижать лечебное действие дигитоксина. Так же действуют и рифампицин, изо니아зид, этамбутол.

Повышению эффективности действия сердечных гликозидов способствуют хинидин, НПВС, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты (в результате вытеснения гликозидов из связи с белками плазмы).

В практике используют не только высокоочищенные препараты сердечных гликозидов, но и галеновые, и неогаленовые препараты (порошки, настои, экстракты) из растений, содержащих гликозиды. Таким образом используют порошок из листьев наперстянки пурпурной или крупноцветковой.

При определении активности лекарственного сырья и многих препаратов сердечных гликозидов используют биологическую стандартизацию. Наиболее часто активность сердечных гликозидов выражают в лягушачьих единицах действия (ЛЕД) и кошачьих единицах действия (КЕД). Одна ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца у большинства подопытных лягушек, кошек, голубей. Так, размельченный порошок листьев наперстянки по активности соответствует такой пропорции : один грамм порошка листьев равен 50-66 ЛЕД или 10-13 КЕД. В процессе хранения активность листьев уменьшается. Один грамм дигитоксина равен около 5000 КЕД.

Основным гликозидом наперстянки шерстистой (*D. lanata*) является ДИГОКСИН (*Digoxinum*; таб. по 0, 25 мг, амп. по 1 мл 0, 025% раствора, "Гедеон Рихтер", Венгрия). По действию на кровообращение препарат близок к другим сердечным гликозидам, но имеет и свои фармакологические особенности:

1. Препарат слабее, чем дигитоксин связывается с белками плазмы. Являясь относительно полярным сердечным гликозидом, он на 10-30% (в среднем, на 25%) связан с альбуминами крови;

2. При приеме внутрь дигоксин всасывается в кишечнике на 50-80%. У этого препарата более короткий, чем у дигитоксина латентный период. При приеме внутрь он составляет 1, 5-2 часа, при внутривенном введении - 5-30 минут. Максимальный эффект развивается при приеме внутрь через 6-8 часов, а при внутривенном введении - через 1-5 часов. По скорости эффекта, особенно при внутривенном введении, препарат приближается к строфантину.

3. По сравнению с дигитоксином, дигоксин быстрее выводится из организма (период полувыведения равен 34-46 часов) и обладает меньшей способностью к кумуляции в организме. Полное выведение из организма наблюдается через 2-7 дней.

Показания к применению:

1. Хроническая сердечная недостаточность (таблетки).
2. Профилактика сердечной недостаточности у больных с компенсированными пороками сердца при обширных хирургических вмешательствах, родах и т. д. (в таблетках).
3. Острая сердечная недостаточность (препарат вводят внутривенно).
4. Тахикардическая форма мерцания предсердий, пароксизмальная мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (таблетки).

В целом дигоксин - препарат средней скорости и средней продолжительности действия.

ЦЕЛАНИД (синоним: изоланид) - очень близкий к дигоксину препарат, также получаемый из листьев наперстянки шерстистой. Выпускается целанид в таблетках по 0, 00025 и ампулах по 1 мл 0, 02% раствора. Активность одного грамма препарата составляет 3200-3800 КЕД. Каких-либо принципиальных отличий нет.

СТРОФАНТИН (*Strophanthinum*; ампулы по 1 мл 0, 025% раствора) - полярный сердечный гликозид, получаемый из семян тропических лиан (*Strophanthus gratus*; *Strophanthus Kombe*).

Строфантин практически не всасывается из ЖКТ (2-5%) и назначается только внутривенно. Препарат практически не связывается с белками. Кардиотонический эффект развивается через 5-7-10 минут и достигает максимума через 30-90 минут. Препарат выводится почками, период полувыведения составляет 21-22 часа, а полное выведение отмечается через 1-3 дня.

Строфантин самый быстродействующий, но и наиболее краткодействующий сердечный гликозид.

Выраженность систолического действия строфантина значительно существеннее, чем его диастолический эффект. Препарат относительно мало влияет на частоту сердечных сокращений и на проводимость по пучку Гиса. Практически не кумулирует.

Показания к применению:

1. Острая сердечная недостаточность, в том числе при некоторых формах инфаркта миокарда;
2. Тяжелых формы хронической сердечной недостаточности (II-III степени).

Строфантин назначают по 0, 5-1, 0 мл внутривенно, очень медленно (5-6 минут) или капельно, предварительно разведя в 10-20 мл изотонического раствора. При быстром введении высока вероятность шока. Препарат вводят как правило 1 раз в сутки.

Из отечественного сырья, а именно из листьев ландыша, получают препарат КОРГЛИКОН (*Corglyconum*; ампулы по 1 мл 0, 06% раствора), содержащий сумму гликозидов.

Коргликон очень близок к строфантину, но уступает последнему по скорости действия. Инактивация коргликона происходит несколько медленнее, поэтому в сравнении со строфантином, он оказывает более продолжительный эффект, а также, более выраженный вагусный эффект. Препарат назначают при:

- острой и хронической сердечной недостаточности II и III степеней;
- при сердечной декомпенсации с тахисистолической формой мерцания предсердий;
- для купирования приступов пароксизмальной тахикардии.

Перечисленные выше препараты сердечных гликозидов при парентеральном использовании необходимо вводить внутривенно, так как они обладают резким раздражающим действием. Аккумулированные растворы гликозидов (строфантина, коргликона, дигоксина) следует разводить в изотоническом растворе хлорида натрия или глюкозы, но только 5% (не 40%). Использование концентрированных растворов глюкозы (20-40%) не целесообразно, так как они могут частично инактивировать гликозиды еще до введения больному. Эти концентрированные растворы могут оказать повреждающее действие на эндотелий сосудов, способствовать их тромбированию, повысить осмотическое давление плазмы, затруднить поступление препаратов в ткани. Медленное введение является обязательным, что указывается в рецепте.

ПРЕПАРАТЫ ГОРИЦВЕТА

Трава горичвета весеннего (Herba Adonis Vernalis) - чернокорка или адонис весенний. Действующими веществами горичвета являются гликозиды, основные из которых ЦИНАРИН и АДОНИТОКСИН.

По характеру действия гликозиды горичвета близки к гликозидам наперстянки, однако они менее активны по систолическому влиянию, оказывают менее выраженный диастолический эффект, меньше влияют на тонус вагуса, менее стойки в организме, действуют кратковременно и не кумулируют. Хорошо всасываются в кишечнике. Препараты горичвета имеют один отличительный эффект - они обладают успокаивающим действием на ЦНС.

Показания к применению :

1. Самые легкие формы хронической сердечной недостаточности.
2. Эмоциональная неустойчивость, кардионеврозы, вегетодистония, легкие неврозы (в качестве успокаивающих средств).

Препараты горичвета обычно выпускаются в виде галеновых и новогаленовых, входят в состав микстур (например, адонизид в составе микстуры Бехтерева).

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Сердечные гликозиды нельзя назначать спонтанно. Это особый раздел лечения больных. Кумуляция препарата может привести к интоксикации сердечными гликозидами. Таким образом, для лечения больных хронической сердечной недостаточностью сердечные гликозиды применяют в дозах, обеспечивающих создание стабильной терапевтической концентрации препарата в крови.

При этом в первой фазе лечения ("насыщающей") у конкретного больного достигают компенсации сердечной деятельности. Для этого в начале лечения назначают такую дозу, которая позволяет достичь максимального терапевтического эффекта (доза насыщения, доза нагрузочная или полная доза дигитализации). По достижении дозы насыщения переходят ко второй фазе лечения ("поддерживающей"), когда препараты сердечных гликозидов назначают в малых дозах, достаточных для поддержания достигнутой компенсации. Для некоторых больных поддерживающая фаза может быть весьма длительной, иногда пожизненной. В первой фазе лечения препарат можно вводить парентерально либо перорально, а во второй - перорально. Доза насыщения для дигитоксина равна 0,8 - 1,2 мг, то есть, для достижения дозы насыщения необходимо назначить от 8 до 12 таблеток.

Поддерживающая доза компенсирует то количество препарата, которое подвергается элиминации. Поддерживающая доза подсчитывается по определенным формулам. Для дигитоксина поддерживающая доза равна 0,05-0,1 мг/сут, то есть необходимо назначить целую таблетку или ее половину в день. Согласно ВОЗ, существует три основных метода дигитализации (достижения дозы насыщения) :

1. Быстрая дигитализация.

При этом методе лечение назначают с дозы насыщения, которая достигается быстро, в течение первых 24-36 часов. Используют этот метод редко, только в условиях стационара, так как существует опасность передозировки препарата. Быстрая дигитализация используется у больных с тяжелой острой сердечной недостаточностью с большой осторожностью, так как у них снижена толерантность к сердечным гликозидам, поэтому препарат легко передозировать (строфантин назначают по 1/4 объема ампулы каждый час внутривенно медленно).

2. Умеренно быстрая дигитализация. Данный метод предусматривает применение средних доз с достижением эффекта через 2-5-7 дней. Препарат назначают дробно, постепенно подбирая дозу. Этот метод используется наиболее часто.

3. Медленная дигитализация.

При данном методе, лечение больного начинают малыми дозами сердечных гликозидов, практически равными поддерживающей дозе. Этот способ можно использовать и в амбулаторных условиях.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Сердечные гликозиды являются, потенциально, одними из самых токсичных препаратов. Они имеют исключительно малый терапевтический индекс - токсическая доза составляет 50-60% от терапевтической. У каждого четвертого больного, принимающего препараты сердечных гликозидов, отмечаются симптомы отравления. Причинами этого могут быть:

1) низкий терапевтический индекс;

2) несоблюдение имеющихся принципов использования сердечных гликозидов; 3) комбинация с другими препаратами :

- при использовании сердечных гликозидов совместно с диуретиками происходит потеря калия, способствующая гипокалиемии, что значительно снижает порог возбудимости кардиомиоцитов, и в результате возникает нарушение сердечного ритма (экстрасистолия);

- совместное применение препаратов сердечных гликозидов с глюкокортикоидами также ведет к потере калия с соответствующим нарушением ритма сердечных сокращений;

4) тяжелые поражения печени и почек (места биотрансформации и экскреции гликозидов);

5) индивидуальная высокая чувствительность больного к сердечным гликозидам, особенно при инфаркте миокарда.

Механизм развития интоксикаций сердечными гликозидами заключается в том, что токсические концентрации сердечных гликозидов, существенно снижая активность мембранной АТФ-азы, нарушают функцию калий-натриевого насоса. Ингибирование фермента приводит :

а) к нарушению возврата ионов калия в клетку, а также к накоплению в ней ионов натрия, что способствует повышению возбудимости клетки и развитию аритмий;

б) к увеличению входа и нарушению выхода ионов кальция, что реализуется гиподиастолией, ведущей к уменьшению сердечного выброса.

Симптомы интоксикации делят на:

I. Кардиальные симптомы интоксикации:

1. Брадикардия.

2. Атриовентрикулярные блокады (частичная, полная, поперечная).

3. Экстрасистолия.

II. Внекардиальные (экстракардиальные) симптомы интоксикации:

1. Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Это наиболее ранние симптомы интоксикации со стороны ЖКТ.

2. Неврологическая симптоматика (ее связывают с чрезмерной брадикардией, возникающей при передозировке сердечных гликозидов) : адинамия, головокружение, слабость, головная боль, спутанность сознания, афазия, нарушение цветоощущения, галлюцинации, "дрожание предметов" при их рассматривании, падение остроты зрения.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

При интоксикации сердечными гликозидами следует :

1. Немедленно отменить препараты сердечных гликозидов с одновременным назначением активированного угля, промыванием желудка, также следует назначить солевые слабительные.

2. Временно отменить лекарственные комбинации. Если состояние больного тяжелое, использовать антиаритмические средства. В условиях стационара можно назначить (4-5%) раствор хлорида калия, внутривенно, капельно, под контролем ЭКГ.

3. Назначить больному дифенин - препарат, стимулирующий микросомальные ферменты печени и оказывающий хороший антиаритмический эффект. В настоящее время это один из лучших препаратов при желудочковой тахикардии, обусловленной дигиталисной интоксикацией. Лидокаин (ксикаин) при интоксикации сердечными гликозидами менее эффективен, чем дифенин.

Иногда в целях борьбы с интоксикацией сердечными гликозидами используют бета - адреноблокаторы (например, анаприлин). Также можно назначить унитиол, являющийся донатором сульфгидрильных групп, растворы трилона Б, связывающего ионизированный кальций, а также специфические антитела к сердечным гликозидам. Последние в виде коммерческих препаратов (фрагментов моноклональных антител к сердечным гликозидам), являются, по сути, антитодами.

ПРОФИЛАКТИКА ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

1. Соблюдение принципов назначения сердечных гликозидов и индивидуализация лечения больного.
2. Рациональная комбинация сердечных гликозидов с другими лекарственными средствами.
3. Постоянный контроль ЭКГ (удлинение интервала PQ, появление аритмий).
4. Диета, богатая калием (курага, изюм, бананы, печеный картофель); назначение препаратов калия : ПАНАНГИН (калия аспарагинат в сочетании с магнием аспарагинатом),
"Гедеон Рихтер", Венгрия; АСПАРКАМ или КАЛИЯ ОРОТАТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Различают абсолютные и относительные противопоказания к применению сердечных гликозидов. Абсолютным противопоказанием является интоксикация сердечными гликозидами. Относительными противопоказаниями являются :

- 1) экстрасистолия;
- 2) атриовентрикулярные блокады;
- 3) гипокалиемия;
- 4) желудочковая пароксизмальная тахикардия. Иногда положительный инотропный эффект может определять противопоказания к назначению препаратов сердечных гликозидов - субаортальный и изолированный митральный стеноз при синусовом ритме.

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ (НЕСТЕРОИДНЫЕ) НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАРДИОТониКИ

В связи с высокой токсичностью сердечных гликозидов, велся поиск синтетических кардиотонических средств с большей широтой действия, эффективностью при разных видах сердечной недостаточности, наличием других положительных качеств. Таким образом, был создан ряд препаратов, удовлетворяющих этим условиям - АМРИНОН и МИЛПРИНОН.

Механизмы действия:

- ингибция фосфодиэстеразы;
- увеличение концентрации цАМФ;
- активация протеинкиназ;
- увеличение поступления ионов кальция в клетку; - стимуляция мышечного сокращения.

Первый синтетический кардиотонический препарат нестероидной структуры АМРИНОН (Amrinone; ам. по 20 мл раствора, содержащего 100 мг действующего вещества). Препарат оказывает положительное инотропное действие, сосудорасширяющее действие, увеличивает сердечный выброс, снижает давление в системе легочной артерии, уменьшает периферическое сопротивление сосудов. Показание к применению:

- только для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности (в отделении интенсивной терапии под контролем гемодинамики).

Побочные эффекты: снижение АД, тахикардия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, тромбоцитопения, нарушение функции почек и печени.

Аналогичным по структуре и действию является препарат МИЛПРИНОН. Он активнее амринона и, по-видимому, не вызывает тромбоцитопению.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Частота нарушений ритма сердца в клинике внутренних болезней очень существенна, и аритмии занимают в общей структуре сердечно-сосудистой патологии второе место после ишемической болезни сердца (ИБС).

Эффективное применение антиаритмических средств зависит от точности диагноза, понимания электрофизиологических основ нарушения ритма, а также от знания механизмов действия лекарственных средств на нормальные и "измененные" кардиомиоциты.

Аритмии характеризуются нарушением места и частоты возникновения импульсов, их регулярности и проводимости, то есть нарушения ритма сердечных сокращений могут быть обусловлены изменениями автоматизма, изменениями степени проводимости по проводящей системе сердца или комплексом этих нарушений.

Причины сердечных аритмий разнообразны. Прежде всего, это ишемия миокарда, пороки сердца (особенно митрального клапана), электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, различные интоксикации (например, при передозировке сердечных гликозидов), эндокринные заболевания, энергетические нарушения. При инфаркте миокарда частота возникновения аритмий достигает 90%.

Различают два основных вида аритмий :

1. Тахикардии.

2. Брадикардии.

В связи с этим все антиаритмические средства разделяют на две большие группы:

1. Средства, применяемые при тахикардах.

2. Средства, применяемые при брадикардах.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТАХИКАРДИЯХ :

I. Блокаторы натриевых каналов :

А: замедляющие деполяризацию и реполяризацию:

- хинидин, новокаинамид, этmozин, этацин, дизопирамид, аймалин, аллапинин, боннекор;

Б: ускоряющие реполяризацию :

- лидокаин, мексилетин, дифенин.

II. Блокаторы бета-адренорецепторов :

- анаприлин (пропранолол), окспренолол, пиндолол, тимолол, метапролол, атенолол, ацебутолол и др. III. Средства, удлиняющие реполяризацию :

- амиодарон, бретилия тозилат (орнид).

IV. Блокаторы кальциевых каналов :

- верапамил, нифедипин, дилтиазем и др.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРАДИКАРДИЯХ И БЛОКАДАХ

В эту группу входят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердце, а также, устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва)

I. Адреномиметические средства :

- изадрин, адреналин, эфедрин.

II. М-холиноблокаторы :

- атропин, ипратропия бромид (итроп). III. Гормональный препарат - глюкагон.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

В сердце присутствуют два типа клеток, различных по электрофизиологическим особенностям:

- 1) клетки с быстрым ответом,
- 2) клетки с медленным ответом.

Основным свойством сердечной мышцы является ее электрическая возбудимость, при этом свойства предсердных и желудочковых мышечных волокон отличаются от свойств клеток проводящей системы сердца.

Клиническое значение этого разделения заключается в избирательной способности одних препаратов блокировать преимущественно быстрые каналы (лидокаин), других - медленные каналы (верапамил), что и определяет выбор антиаритмического средства при конкретном виде нарушения ритма сердца. С помощью микроэлектродной методики исследования было выяснено, что электрическую активность клетки можно разделить на пять фаз :

- в состоянии покоя (диастолы, поляризации) - фаза 4, сердечная клетка имеет отрицательный заряд, обусловленный концентрационным градиентом ионов калия (30: 1), то есть внутри клетки концентрация ионов калия приблизительно равна 150 моль/л, а вне клетки - около 5 моль/л. Это обуславливает отрицательный трансмембранный потенциал покоя (для волокон предсердия эта величина составляет -65-75 мВ, а для миофибрилл желудочков -90-95 мВ). Специализированные клетки синоатриального узла, атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье в диастолу обладают дополнительным свойством спонтанной диастолической активацией (деполяризацией);

- фаза быстрой деполяризации (фаза активирования) обозначается как фаза 0 и характеризуется тем, что отрицательный потенциал покоя уменьшается до критической величины порогового потенциала (около -60 мВ), а затем быстро становится положительным (до +30 мВ). В данную фазу отмечается быстрый, лавинообразный ток ионов натрия внутрь клетки, в результате чего внутренняя поверхность клеточной мембраны приобретает положительный заряд, а наружная поверхность становится заряженной отрицательно. Проникновение ионов натрия в клетку через быстрые каналы вызывает высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме вызывает сокращение миокарда;

- фаза возвращения в состояние покоя (реполяризации) начинается с ранней быстрой реполяризации (фаза 1), когда в клетку поступают анионы хлора, и переходит далее в фазу медленной реполяризации (фаза 2), когда внутрь клетки медленно поступают ионы кальция. Эта фаза носит название фазы плато;

- фазу поздней реполяризации (фаза 3), ассоциируют с выходом ионов калия из клетки.

Вслед за этой фазой вновь следует фаза поляризации с последующей диастолической деполяризацией, во время которой в Р-клетках происходит медленное проникновение натрия до пороговой величины. Окончательное восстановление конфликта ионов в клетке происходит в течение фазы покоя с участием механизма ионной помпы, выводящей ионы натрия из клетки и обеспечивающей поступление в нее ионов калия.

ЭКГ отражает суммированные трансмембранные потенциалы миокарда :

- волна Р - соответствует предсердной деполяризации;
- комплекс QRS - соответствует желудочковой деполяризации (фаза 0);
- сегмент ST - соответствует фазам 1 и 2;
- зубец Т - соответствует фазе 3 на кривой трансмембранного потенциала.

Симпатическая иннервация (а значит и адреномиметические средства) стимулирует, ускоряет вышеперечисленные ионные процессы (особенно открытие быстрых натриевых каналов), а следовательно - генерацию потенциала действия. Под влиянием блуждающего нерва первично открываются каналы для калия, а не быстрые натриевые каналы. В этой связи ацетилхолин (выделяющийся при раздражении блуждающего нерва) усиливает выход ионов калия из клетки, вызывает явление гиперполяризации.

Ритм сердечных сокращений определяется активностью так называемых автоматических клеток - пейсмекеров (Р-клетки от англ. pace maker) синусного узла (синоатриального узла или узла Кис-Фляка). Описанный процесс генерации трансмембранного потенциала характеризует перенос ионов через мембрану клетки рабочего миокарда. Для клеток-водители сердечного ритма характер кривой трансмембранного потенциала аналогичен, за исключением того, что фаза медленной диастолической активации (деполяризации, фаза 4) регистрируется в виде наклонного отрезка фазы 4 (медленное "подтекание" ионов натрия через медленные ионные каналы). Последнее характеризует автоматизм этих клеток как способность клетки к спонтанной диастолической деполяризации. В норме максимум автоматизма присущ клеткам синоатриального узла.

Горизонтальный отрезок кривой трансмембранного электрического потенциала сердечной клетки (миокардиоцита) после достижения критической величины порогового потенциала (-60 мВ) сменяется практически вертикальным, резким подъемом данного отрезка (пик или спайк).

Необходимо ясно понимать смысл терминов АВТОМАТИЗМ (способность клетки к спонтанной диастолической деполяризации) и ВОЗБУДИМОСТЬ (способность клетки реагировать деполяризацией (фазой 0) на внешние стимулы), которая определяется по порогу потенциала действия.

Скорость спонтанной деполяризации в Р-клетках зависит от функции вегетативной нервной системы. Так, активация симпатических нервов (симпатических, адренергических влияний) повышает входение ионов натрия и кальция, ускоряет спонтанную деполяризацию и, следовательно, вызывает учащение сердечных сокращений. Активация парасимпатических влияний увеличивает выход ионов калия из Р-клетки, приводит к гиперполяризации ее мембраны, что замедляет деполяризацию, а также частоту сокращений сердца.

Аналогичный тип потенциала действия возникает и в Р-клетках атриовентрикулярного узла, в некоторых клетках пучка Гиса. В этих клетках спонтанная деполяризация протекает медленнее, чем в Р-клетках синоатриального узла, поэтому сердце сокращается в ритме, свойственном клеткам синоатриального узла.

По механизму возникновения аритмии разделяют на три типа :

1. Аритмии, вызванные нарушениями автоматизма или генерации импульса.
2. Аритмии, вызванные нарушением проводимости импульса по проводящей системе сердца.
3. Аритмии, вызванные сочетанными нарушениями автоматизма и возбудимости.

Существует несколько теорий, поясняющих патофизиологический механизм возникновения аритмий, например, теория эктопической аритмии, основанная на том заключении, что, если возбуждение в синоатриальном узле ослабевает (при нарушении поляризации мембраны), или нарушается его распространение по проводящей системе, то может проявиться автоматизм клеток-проводителей ритма II-го и последующих порядков. В результате возникают дополнительные (гетеротопные) очаги возбуждения, приводящие к возникновению экстрасистол или к проявлению более медленных водителей ритма.

Ускорение спонтанной деполяризации (автоматизма) в Р-клетках синоатриального узла, приводит к возникновению синусовых тахикардий, что может произойти под действием избыточного количества катехоламинов, а также при отравлении сердечными гликозидами.

Помимо нарушения образования импульсов, причиной тахикардий (причем более частой, нежели нарушения автоматизма) могут быть нарушения проведения импульсов. Основным нарушением данного типа является осуществление механизма возврата (re-entry). Данное явление послужило основанием для создания

теории повторного входа, согласно которой из одной точки миокарда в другую импульс может проводиться по двум путям, но один из них проводит его с большей скоростью, нежели другой. В этой связи импульс, приходя из первой точки во вторую по более быстрому пути, возвращается обратно в первую по более медленному пути. Так возникает локальная циркуляция импульсов - гетеротопный очаг возбуждения.

Некоторые лекарственные средства (хинидин), стабилизируя мембрану клеток для ионов и превращая тем самым односторонний блок в двусторонний, подавляют локальную циркуляцию возбуждения и выравнивают скорость проведения импульсов по различным путям.

Другие антиаритмические средства (изадрин) облегчают проводимость по месту блока, тем самым ликвидируя условия возврата и циркуляции возбуждения в проводящей системе сердца.

В свете электрофизиологических процессов, имеющих место в норме и при возникновении аритмий, весьма важным является понятие рефрактерного периода. Пришедшее из проводящей системы к рабочему миокарду возбуждение может вызвать его сокращение, при условии окончания эффективного рефрактерного периода, во время которого сердце неспособно ни к возбуждению, ни к сокращению. На ЭКГ данный период соответствует комплексу QRS и всему сегменту ST, а на кривой потенциала действия рабочего миокарда - от начала деполяризации (фаза 0) до реполяризации (-60мВ).

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ТАХИАРИТМИЯХ

Ведущим препаратом группы антиаритмических средств, уменьшающих проницаемость клеточных мембран для ионов калия и натрия и являющихся истинными противоритмическими средствами (использующимися только для лечения больных с аритмиями), является ХИНИДИНА СУЛЬФАТ (Chinidini sulfas; в таб. по 0, 1 и 0, 2). Хинидин - производное хинина (противомалярийного препарата, сокращающего матку). Алкалоид коры хинного дерева. Это один из самых сильных и универсальных противоритмических препаратов.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, на 70-90% связываясь с белками плазмы. Эффект развивается медленно, максимальное действие регистрируется через 1-3 часа после приема. Длительность эффекта - около 8 часов. В тканях препарат распределяется неравномерно, наибольшее количество его обнаруживается в миокарде, причем в миокарде желудочков концентрация хинидина больше, чем в миокарде предсердий. Препарат связывается с белками миокардиоцитов, вызывая тем самым мембраностабилизирующий эффект. В результате хинидин, прямо угнетая все четыре основных функции сердца, снижает возбудимость, уменьшает сократимость миокарда и скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца. В целом, в основе механизма действия хинидина лежит селективное блокирование быстрых натриевых каналов и торможение выхода ионов калия из клетки, что в итоге влечет за собой удлинение фазы реполяризации.

На кривой трансмембранного потенциала замедление скорости спонтанной деполяризации Р-клеток выразится более пологим характером участка фазы деполяризации (фаза 4), то есть угнетением автоматизма, замедлением фазы активирования деполяризации (фазы 0) и фазы реполяризации, что в целом приведет к удлинению эффективного рефрактерного периода, то есть к увеличению времени рефрактерности кардиомиоцитов и к удлинению периода потенциала действия. Важным фактом является то, что такое действие препараты первой группы, и хинидин в частности, оказывают преимущественно на автоматические клетки эктопических очагов, не влияя при этом в терапевтических дозах, на клетки синоатриального узла.

Итак, препараты первой группы снижают автоматизм эктопических очагов, препятствуют возврату возбуждения, устраняя тем самым аритмогенный очаг. В результате удлинения эффективного рефрактерного периода (в желудочках на 10% и в предсердиях на 50%) многие импульсы, пришедшие из эктопического очага, особенно слабые, отсекаются. Таким образом, препараты этой группы угнетают проводимость за счет удлинения потенциала действия. Важной особенностью этих препаратов является их способность к кумуляции.

Показания к применению :

1. Аритмии предсердного генеза:

а) трепетание предсердий (частота импульсов 220-300 в минуту);

б) мерцание предсердий (частота импульсов 500-600 в минуту);

в) иногда при пароксизмальной тахикардии предсердий (после использования других терапевтических манипуляций : каротидный массаж, введение бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, вазопрессоров, холиномиметиков).

Клиническая практика показывает, что наилучший эффект при применении средств первой группы, и хинидина в частности, достигается при лечении больных с предсердными аритмиями. Перечисленные кардиальные эффекты хинидина обусловлены, главным образом, ваголитическим (М-холиноблокирующим) и кардиодепрессивным влиянием. Данное атропиноподобное действие хинидина необходимо учитывать при его назначении, так как сначала при его введении наблюдается тахикардия вследствие усиления симпатических влияний, а уже после этого регистрируется ясный антиаритмический эффект. Также следует учитывать взаимодействие препарата с антикоагулянтами, бета-адреноблокаторами.

Побочные эффекты :

1. Нарушения со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, понос).

2. АВ-Блокады II-III степеней.

3. При длительном использовании препаратов в больших дозах происходит снижение сократимости миокарда, снижение артериального давления, отмечаются кожные сыпи, лихорадка и звон в ушах.

4. Со стороны крови : тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения.

5. Гепатит.

Противопоказания к применению :

1. Непереносимость хинидина.

2. Атриовентрикулярные блокады.

3. Отравление сердечными гликозидами.

4. Синдром Адамса-Стокса.

5. Сердечная недостаточность.

В последние годы создан целый ряд препаратов хинидина пролонгированного действия (КИНИЛЕНТИН, ХИНИПЭК) с полупериодом элиминации около 10 часов.

НОВОКАИНАМИД (Novocainamidum; выпускается в таб. по 0, 25 и в амп. по 5 мл 10% раствора, а также во флаконах по 10 мл 10% раствора) является таким же сильным и универсальным противоаритмическим средством как и хинидин. Наилучший эффект при применении новокаинамида достигается при лечении больных с желудочковыми тахикардиями. Препарат является производным новокаина и истинным противоаритмическим средством.

Новокаинамид, в зависимости от показаний, может назначаться внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Подобно хинидину, препарат понижает автоматизм и увеличивает порог возбудимости миофибрилл, удлиняет рефрактерный период больше, чем потенциал действия в предсердиях и желудочках и замедляет проводимость импульса по проводящей системе предсердий, через атриовентрикулярный узел и в желудочках сердца, что в целом реализуется снижением скорости нарастания потенциала действия (фаза 0) и его амплитуды.

В этой связи, препарат используют при предсердных и желудочковых аритмиях. Однако, согласно клиническим данным, препарат преимущественно подавляет желудочковые экстрасистолы, а также проведение возбуждения по дополнительным, аномальным путям. Таким образом, новокаинамид используется при желудочковых тахикардиях и экстрасистолиях.

Новокаинамиду также свойственен ганглиоблокирующий эффект (поэтому при приеме этого препарата артериальное давление снижается, хотя общее периферическое сопротивление сосудов повышается), поэтому в положении стоя у большинства больных прием препарата может вызвать коллапс.

Подобно хинидину, новокаинамид ухудшает сократимость миокарда, поэтому препарат вводят совместно с незначительными дозами сердечных гликозидов.

Для ликвидации аритмий препарат назначают в вену или в мышцу. При проведении поддерживающей терапии препарат назначается перорально.

Показания к применению :

1. Желудочковые тахикардии и экстрасистолия (за исключением экстрасистолии, связанной с интоксикацией сердечными гликозидами).

2. Пароксизмы мерцания и трепетания предсердий.

Побочные эффекты: гиперчувствительность, лейкопения, кожная сыпь, артралгии, гепатомегалия, перикардит.

Противопоказания к применению :

1. Наличие у больного атриовентрикулярной блокады II-III степени.

2. Выраженная сердечная недостаточность.

3. Шок.

4. Коллапс.

5. Повышенная чувствительность к новокаинамиду.

6. Интоксикация сердечными гликозидами.

ЭТМОЗИН (Aethmozinum; вып. в таб. по 0,01 и в амп. по 2 мл 2,5% раствора) - высокоактивный отечественный препарат, производное фенотиазина. Обладает хинидиноподобным мембраностабилизирующим свойством, блокирует быстрый внутриклеточный ток ионов натрия. Фармакодинамика препарата аналогична таковой хинидина. Этмозин обладает умеренным коронарорасширяющим действием, а также спазмолитическим и М-холиноблокирующим влияниями.

Показания к применению :

1. Предсердные и желудочковые аритмии.

2. Экстрасистолия.

3. Пароксизмальная предсердно-желудочковая тахикардия.

Побочные эффекты : боль в эпигастрии, зуд, головокружение, снижение артериального давления, болезненность в месте введения, нарушения в работе печени, почек.

Препарат в больших дозах обладает токсичностью, поэтому был синтезирован диэтиловый эфир этмозина, который получил название ЭТАЦИЗИН. В данное время, это наиболее эффективное средство для купирования желудочковой экстрасистолии (положительный эффект регистрируется у свыше 70% больных). Данный препарат практически лишен побочных эффектов.

К этой группе препаратов обычно относят и препараты калия, из которых наиболее часто применяют ПАНАНГИН ("Гедон Рихтер", Венгрия), АСПАРКАМ, КАЛИЯ ОРОТАТ, ХЛОРИД КАЛИЯ. Данные препараты применяют при длительном использовании сердечных гликозидов, которое ведет к обеднению миокардиоцитов калием (гипокалигемии).

Комбинированные препараты (панангин, аспаркам) используют очень широко при аритмиях, связанных с электролитными нарушениями (гипокалиемией), с интоксикацией сердечными гликозидами, а также при применении препаратов, способствующих выведению калия из организма (диуретики, сердечные гликозиды, глюкокортикоиды).

Часто калий назначают больным в составе так называемой поляризующей смеси. В ее состав обычно входят:

- 1) хлорид калия (2, 0-4, 0),
- 2) инсулин (6-12 ЕД),
- 3) раствор глюкозы (350 или 250 мл 5% или 10% раствора соответственно).

Иногда в состав этой смеси включают кокарбоксилазу. Смесь вводят в вену капельно.

В эту же группу входят схожие препараты АЙМАЛИН (гилуритмал), а также ДИЗОПИРАМИД (ритмодан, норпейс), обладающие выраженным кардиодепрессивным эффектом, равным таковому хинидина.

Таким образом, препараты первой группы используют при желудочковых тахикардиях, экстрасистолиях, при пароксизмах суправентрикулярной и желудочковой тахикардии.

СРЕДСТВА, УСКОРЯЮЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ

К этой группе относят препараты, снижающие проницаемость клеточных мембран для ионов натрия и повышающие - для ионов калия.

По ряду фармакодинамических характеристик эти препараты существенно отличаются от препаратов группы хинидина :

- уменьшают рефрактерный период;
- не изменяют скорость проведения импульса, либо повышают ее;
- не оказывают отрицательного инотропного действия.

ЛИДОКАИН (Lidocainum; вып. в таб. и драже по 0, 25, а также в амп. по 2 мл 2% и 10% раствора) - ведущий препарат скорой помощи, его первичным эффектом является усиление выхода ионов калия из клетки.

Механизм действия: лидокаин ускоряет реполяризацию, уменьшает продолжительность фазы 2 трансмембранного потенциала, увеличивая наклон кривой в фазах 2 и 3 без значительного изменения максимальной амплитуды покоя и амплитуды потенциала действия. Фаза 0 практически не изменяется, однако, лидокаин угнетает фазу 4 (реполяризации) в волокнах Пуркинье, уменьшая их автоматизм. Эффективный рефрактерный период также снижается, но в меньшей степени, чем продолжительность потенциала действия.

В результате последующий потенциал действия также смещается. Кроме того, препараты этой группы облегчают проведение импульсов через АВ-узел. Таким образом, применение лидокаина при предсердных аритмиях является неоправданным, и препарат используется исключительно при желудочковых аритмиях.

Таблетированная лекарственная форма лидокаина используется редко в силу того, что большая часть препарата (75%) разрушается в печени, поэтому препарат вводят в вену, иногда в мышцу.

Показания к применению:

Лидокаин используют только по скорой помощи, особенно при остром инфаркте миокарда, при политопной тахикардии, например, при интоксикации сердечными гликозидами.

Препарат также применяется для профилактики желудочковой фибрилляции.

Несомненными достоинствами препарата являются :

- способность уменьшать длительность потенциала действия, что способствует распространению импульса из синусового узла. Спонтанная деполяризация в эктопическом очаге не успевает достичь порога, необходимого для возникновения в нем потенциала действия;

- лидокаин не ослабляет силу сокращения миокарда и не нарушает проведение возбуждения по проводящей системе сердца, в том числе и через АВ-узел;

- препарат малотоксичен, действует кратковременно, и поэтому при его использовании практически не бывает передозировок;

- лидокаин обладает небольшим коронарорасширяющим и калийсберегающим эффектами.

Побочные эффекты.

При применении лидокаина иногда отмечается нежелательное воздействие препарата на ЦНС: головная боль, раздвоение сознания, сонливость, парестезии, возбуждение, снижение АД, кома.

ДИФЕНИН (Difeninum; официальный препарат выпускается в таб. по 0,117) также используют в качестве антиаритмического средства. Действие этого препарата аналогично таковому лидокаина, однако, отличается от последнего более легким поступлением ионов натрия в клетки миокарда в фазу 0 деполяризации клеток миокарда. Этим дифенин ускоряет генерацию потенциала действия и возникновение сокращения миокарда.

Воздействуя на ЦНС, дифенин ослабляет центральное влияние на сердце, что является особенно важным при интоксикации сердечными гликозидами. Несомненно важным фактом является то, что, среди антиаритмических средств, только дифенин улучшает проводимость возбуждения через АВ-узел. По этой причине препарат применяют для устранения суправентрикулярных и желудочковых аритмий, обусловленных интоксикацией сердечными гликозидами. В этих случаях эффективность дифенина очень высока (50-90%). Препарат оказывает антиаритмическое действие и на фоне гипокалиемии.

Побочные эффекты:

При применении дифенина возможны следующие нежелательные эффекты: атаксия, нистагм, нарушения психики, артралгии, брадикардия, гипотония. При длительном использовании препарата возможны диспепсия, гиперплазия десен, анемия, остеопатия.

СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ (увеличивающие рефрактерность миокарда)

АМИОДАРОН (Amiodaronum; вып. в таб. по 0,2 и в амп. по 3 мл 5% раствора) - йодное производное бензофурана, содержащее 37,2% йода.

Механизм действия препарата окончательно не выяснен, в большинстве источников он представлен как антиадренергическое средство.

Препарат увеличивает потенциал действия, удлиняет рефрактерный период в дополнительном проводящем пучке, АВ-узле и в системе Гиса-Пуркинье, что объясняет его эффективность при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Амiodарон улучшает коронарный кровоток.

Показания к применению:

Препарат показан при желудочковых аритмиях, особенно при хроническом лечении (в таблетированной форме), а также его используют при желудочковых экстрасистолах и тахикардии. У детей амiodарон особенно эффективен при суправентрикулярных аритмиях.

Побочные эффекты:

1. Положительный эффект препарата развивается непредсказуемо долго.
2. Препарат кумулирует.
3. Амiodарон накапливается в роговице в виде желтокоричневых гранул.
4. Препарат оказывает действие на периферическую нервную систему (парестезии, тремор, атаксия, головная боль).
5. При приеме амiodарона, кожа (у 5% больных) приобретает серо-голубой оттенок, а у 25% больных наблюдаются фотодерматиты.
6. Препарат оказывает влияние на синтез тироксина.
7. Иногда больные могут внезапно погибнуть (фиброз легких, некроз клеток печени).

Орнид (бретилия тозилат) влияет преимущественно на желудочки и применяется для устранения и профилактики желудочковых экстрасистол, тахикардий, фибрилляций.

Механизм действия: препарат укорачивает потенциал действия и эффективный рефрактерный период, повышая переход ионов калия из клетки во внеклеточное пространство в течение реполяризации, блокирует возврат возбуждения.

Начало антиаритмического эффекта наблюдается через 6 часов, а начало первичного гипотензивного - через 20-30 минут после внутривенного введения препарата. Продолжительность эффекта - 12 часов.

В экстренных ситуациях препарат вводят в вену, а в менее срочных - в мышцу.

Показания к применению:

Орнид назначают при желудочковых тахикардии и экстрасистолии, не поддающихся лечению другими препаратами.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

В этой группе наибольшее значение имеют следующие препараты :

- пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал);
- окспренолол (тразикор);
- альпренолол (аптин);
- пиндолол (вискен);
- ацебутолол (сектраль).

Противоаритмическое действие бета-адреноблокаторов обусловлено комплексом различных механизмов действия :

1. Блокирование соответствующих рецепторов миокарда приводит к торможению поступления ионов натрия в период спонтанной деполяризации (фаза 4).

2. Торможение автоматизма в синусном узле и в эктопическом очаге.

3. Происходит ускорение выхода ионов калия из клетки, что приводит к укорочению фазы реполяризации (фаза 2 и 3) и уменьшению эффективного рефрактерного периода.

АНАПРИЛИН (Anaprilinum; вып. в таб. по 0, 01 и 0, 04, а также в амп. по 1 и 5 мл 0, 1% раствора) замедляет проводимость через АВ-узел, а также внутрижелудочковую проводимость (за счет нарушения поступления ионов натрия в фазу 0 потенциала действия рабочего миокарда). Таким образом, препарат замедляет работу сердца, а блокирование АВ-узла препятствует возврату возбуждения через него в предсердие и, в результате, устраняется причина пароксизмальной предсердной тахикардии.

Существенное значение имеет угнетающее действие бета-адреноблокаторов на ЦНС, что уменьшает поток симпатической импульсации к сердцу.

Кроме того, препараты этой группы нормализуют метаболизм миокарда, оказывают мембраностабилизирующее влияние (в больших дозах).

Показания к применению:

Анаприлин назначают при трепетании и мерцании предсердий, однако, препарат наиболее эффективен при суправентрикулярных аритмиях. Препарат также может применяться при желудочковых и предсердных пароксизмальных тахикардиях. При экстрасистолии анаприлин можно назначить лицам с повышенным влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы (эмоциональные люди). При повышенном симпатическом тоне (феохромочитома, тиреотоксикоз) препараты бета-адреноблокаторов наиболее эффективны.

Для купирования наджелудочковой и желудочковой тахикардий анаприлин вводят в вену или внутрисердечно. В этом случае антиаритмический эффект препарата проявляется практически сразу. При поддерживающей терапии анаприлин назначают в таблетированной форме.

Побочные эффекты: блокады, снижение сократимости миокарда, снижение насосной функции сердца, снижение АД, бронхоспазм.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

(Группа препаратов, ингибирующих медленный трансмембранный поток ионов кальция)

За разработку данной группы лекарственных средств английские фармакологи в 1989 году получили Нобелевскую премию.

ВЕРАПАМИЛ (Verapamilum; в таб. по 0,04 и 0,08, а также в амп. по 1 и 2 мл 0, 25% раствора) селективно тормозит трансмембранный ток ионов кальция внутрь сердечной клетки. Препарат замедляет спонтанную деполяризацию (автоматизм) Р-клеток синоатриального (СА) и АВ-узлов, а также клеток эктопических очагов.

Препараты этой группы, замедляя ток ионов кальция в клетку, удлиняют фазу плато (фаза 2), особенно на уровне АВ-узла.

Показания к применению:

Верапамил наиболее эффективен при предсердных тахикардиях. Это препарат первого выбора при суправентрикулярных тахикардиях.

Синусовый ритм может восстановиться уже во время или сразу после внутривенного введения. У детей купируемость суправентрикулярной тахикардии при помощи верапамила равна 100%. Поддерживающая терапия таблетками продолжается в течении 3-4 недель.

Побочные эффекты: ослабление сердечных сокращений, падение АД, блокады, обстипация.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРАДИАРИТМИЯХ

В эту группу относят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердечной мышце, а также средства, устраняющие тормозящее влияние на них N. vagus.

1. М-холиноблокаторы (группа атропина).

Устраняют влияние N. vagus на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной его активностью. Препарат в основном назначают при синусовой брадикардии, СА- и АВ-блокадах, при интоксикации сердечными гликозидами.

2. Адреномиметики.

Адреномиметические препараты, возбуждая бета-1 адренорецепторы сердца, увеличивают содержание цАМФ и активность ионов кальция, что несомненно улучшает АВ-проводимость, повышает возбудимость миокарда.

Препараты этой подгруппы назначают при резкой брадикардии, АВ-блокаде, приступах болезни Морганьи-Адамса-Стокса.

Изадрин и адреналин действуют недолго, но быстро. Эффект эфедрина более длителен.

3. Гормонопрепарат - ГЛЮКАГОН влияет на свои рецепторы, что приводит к повышению уровня свободного кальция в клетках сердца. В результате возрастает автоматическая активность клеток синусового узла, улучшается проведения возбуждения в атриовентрикулярном узле, исчезают различные блокады.

Глюкагон имеет преимущества перед адреномиметиками, так как не повышает автоматизм желудочков и не вызывает тахикардии и фибрилляции.

Глюкагон вводят внутривенно, капельно.

Препарат короткодействующий (10-15 минут), поэтому его необходимо вводить длительно (до двух суток). Назначают его при брадикардии, развивающихся в результате передозировки бетаадреноблокаторов, сердечных гликозидов и блоках различного происхождения.

Глюкагон нельзя применять вместе с препаратами кальция, так как это может привести к аритмии и остановке сердца. Введение глюкагона может сопровождаться: тошнотой, рвотой; гипергликемией, которая сохраняется и после отмены препарата, а затем сменяется гипогликемией; гипокалиемией (поэтому вместе с глюкагоном необходимо вводить калия хлорид).

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Группа патологических состояний, связанных с коронарной недостаточностью, объединяется под термином "ишемическая болезнь сердца" (ИБС). Согласно рекомендации экспертов ВОЗ (1979), различают несколько классов (форм) ИБС. Среди этих форм существенное место занимает такая распространенная патология, как стенокардия (или грудная жаба), а также инфаркт миокарда. Латинское название грудной жабы - angina pectoris. В этой связи средства, применяемые при стенокардии, носят название - антиангинальных или антиангинозных.

Синдром стенокардии, классически описанный Геберденом в 1768 году, проявляется в виде приступообразных, кратковременных болей, чаще локализующихся за грудиной, с соответствующей иррадиацией в руку, возникающих после физической работы или в покое и купирующихся обычно в течение 1-10 минут. Вообще приступ, спонтанно проходящий, длится в течение 5-6 минут, во всяком случае не более 20-30 минут, так как далее участок миокарда, страдающий от ишемии, подвергается некрозу с образованием инфаркта.

В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют две формы стенокардии :

I форма : ТИПИЧНАЯ форма стенокардии, когда наблюдаются склеротические изменения коронарных сосудов. В этом случае angina pectoris провоцируется физической, психической или голодной нагрузками;

II форма: ВАРИАНТНАЯ форма стенокардии (или вазоспастическая форма, или стенокардия Принцметала), в последнее время все чаще встречается у молодых людей, без признаков склероза сосудов. Эта форма чаще всего связана с эмоциональным перенапряжением, но может возникать и в условиях покоя.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИЧИНЫ, ВЕДУЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ И РАЗВИТИЮ СТЕНОКАРДИИ

Основной причиной ишемии миокарда является несоответствие (дисбаланс) между потребностью миокарда в кислороде и его наличием, обеспечиваемым коронарным кровотоком. То есть одним из механизмов, обуславливающих возникновение приступа стенокардии, является нарушение доставки кислорода к миокарду из-за спазма коронарных сосудов.

Говоря о возникновении данного несоответствия, представляется возможным выделить три "слабых места" коронарного кровотока:

1. Коронарные артерии функционально являются концевыми и имеют очень мало коллатералей.

2. В покое сердечная мышца поглощает из крови максимальное количество кислорода (60-70%), и поэтому увеличение извлечения кислорода миокардом является задачей невыполнимой.

3. На коронарный кровоток влияют, в основном, два фактора :

- давление в аорте;

- резистентность коронарных сосудов. Кровь к миокарду левого желудочка поступает прерывисто, только в диастолу.

Несмотря на все эти условия, коронарный кровоток имеет большие возможности резерва - до 500%.

Таким образом, если по какой-либо причине повышение коронарного кровотока не способно удовлетворить увеличивающиеся потребности в кислороде, то развивается стенокардия.

В связи с двумя основными причинами возникновения стенокардии (нарушение доставки кислорода и усиление потребности миокарда в кислороде), существуют и два основных принципа фармакологической коррекции :

1. Расширение коронарных сосудов и повышение таким образом доставки кислорода.

2. Снижение работы сердечной мышцы и уменьшение таким образом потребности миокарда в кислороде.

При лечении больного, страдающего стенокардией, можно преследовать две цели :

1. Купировать (оборвать, обрезать, прекратить) приступ стенокардии.

2. Предупредить приступ стенокардии, что означает возможность хронического лечения больных. Такой вид терапии позволяет профилактировать развитие приступов и увеличить толерантность (устойчивость) к физической и эмоциональной нагрузкам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Для лечения больных с приступами стенокардии используется довольно широкий арсенал средств, обладающих антиангинальной активностью. Этих средств много, несколько десятков, однако, в настоящее время выделяют только три группы препаратов, завоевавшие признание специалистов.

I. Нитросодержащие препараты (или органические нитраты).

Ранее существовали препараты органических и неорганических нитритов (например, амилнитрит и натрия нитрит), то есть соединения азотистой кислоты, но в настоящее время они практически не используются.

II. Бета-адреноблокаторы. III. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Нитросодержащие препараты уже более 100 лет (Уильям Митчелл, 1879 год) с успехом применяются при лечении больных стенокардией. Классическим препаратом из этой группы является нитроглицерин (Nitroglycerinum) - самый известный и наиболее эффективный препарат данной группы лекарств.

Механизм действия связан с тем, что препарат обладает прямым миотропным действием на гладкую мускулатуру, особенно сосудов (в большей степени, вен, нежели артерий), находящихся в состоянии спазма. Под действием нитроглицерина наиболее значительно расширяются сосуды головного мозга, шеи, головы, то есть сосуды верхней части туловища, в том числе сердца.

Преимущественное венодилатирующее влияние нитроглицерина ведет к изменению периферической гемодинамики : депонированию крови и снижению венозного возврата, то есть перераспределению крови. Это сопровождается уменьшением нагрузки на сердце (снижение преднагрузки) и способствует стойкому снижению использования энергии. Такое уменьшение венозного возврата крови к сердцу, вследствие действия на емкостные сосуды, сопровождается следующими эффектами :

- снижением давления в обоих предсердиях;
- снижением ударного объема;
- уменьшением напряжения стенки миокарда;
- уменьшением объема сердца;
- снижением АД;
- рефлекторной тахикардией.

Умеренная дилатация артериол, то есть снижение постнагрузки на сердце сопровождается :

- снижением АД;
- увеличением ударного объема.

Важным фактом является то, что нитроглицерин расширяет коронарные сосуды, особенно наиболее крупные. Нитроглицерин не просто расширяет коронарные сосуды, но и увеличивает количество коллатералей, повышая, тем самым, коллатеральный кровоток. Кроме того, уменьшение сопротивления в коронарных сосудах ведет к такому перераспределению кровотока, что число функционирующих коллатералей становится наиболее значимым в субэндокардиальном слое миокарда, а, как известно, именно в этом слое чаще всего развивается ишемия. С этой точки зрения нитроглицерин целесообразно использовать не только при типичной, но и при вазоспастической форме стенокардии.

Таким образом, снижение сопротивления в коронарных сосудах, особенно в эпикардиальных отделах миокарда, сопровождается:

- снятием спазма коронарных артерий;
- усилением коронарного кровотока.

В целом можно говорить о двояком механизме действия нитроглицерина:

1. Прямое расширение коронарных сосудов (увеличивается доставка кислорода к ишемизированному участку миокарда)
2. Происходит уменьшение пред- и постнагрузки на сердце (снижается потребность миокарда в кислороде).

Благодаря этим эффектам, восстанавливается равновесие между притоком кислорода к миокарду и его потреблением, таким образом устраняется ишемия.

Действие нитроглицерина как вазодилатора связано с имитацией действия эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ). Нитроглицерин обладает выраженной липофильностью, легко проникает в клетку и активирует фермент гуанилатциклазу (его растворимую фракцию). Это способствует повышению концентрации цГМФ. Накопление последнего в гладких мышцах ведет к их релаксации и расширению сосудов. Также известен тот факт, что эндотелий сосудов под действием некоторых БАВ (ацетилхолина, брадикинина) выделяет вещество, расширяющее сосуды - ЭРФ, который представляет собой оксид азота (NO). Источником данного фактора в организме является L-аргинин.

Нитроглицерин хорошо абсорбируется слизистыми оболочками ротовой полости и ЖКТ, а также кожей. Нитроглицерин особенно хорошо всасывается из подъязычной области. При сублингвальном приеме препарата максимальная концентрация его в крови достигается через 4 минуты после приема и начинает снижаться через 15 минут. Спустя 45 минут препарат полностью выводится из организма. Поэтому наиболее часто используемой лекарственной формой нитроглицерина (эталонным препаратом) являются таблетки под язык.

Действие таблеток под язык начинается спустя 1-2 минуты и продолжается в течение 10-30 минут.

Таблетки отечественного производства содержат 0, 5 мг действующего вещества. Таблетки очень нестабильны и их необходимо заменять свежими через каждые 2 месяца.

Для купирования приступа стенокардии обычно достаточно одной таблетки под язык.

Наряду с таблетками, выпускаются капсулы, содержащие 1% масляный раствор нитроглицерина. Капсулы могут содержать 0, 5 и 1, 0 мг нитроглицерина. После помещения капсулы под язык ее следует раздавить.

Существует также и довольно устаревшая лекарственная форма нитроглицерина - 1% спиртовой раствор. Эта форма требует от больного самостоятельного дозирования: 2-3 капли раствора наносят на или под язык (3-4 капли соответствует одной таблетке нитроглицерина под язык). Можно рекомендовать больным наносить капли спиртового раствора на кусочек сахара. Спиртовой раствор нитроглицерина входит в состав капель Вотчала.

В Западной Европе получили практическое применение аэрозоли с нитроглицерином (Nitroglycerini spray).

Показания к применению нитроглицерина :

1) Все перечисленные лекарственные формы, относясь к формам короткого действия, применяются для купирования приступов при всех типах стенокардии. В случае типичной стенокардии, когда приступы часто повторяются, нитроглицерин можно применять сублингвально и с целью профилактики возможного приступа, например, за 2-3 минуты перед выходом на улицу, особенно, в морозный день.

Интересен тот факт, что прием 25-30 доз нитроглицерина способствует развитию такой степени коллатерального кровообращения, что становится возможным предупреждение инфаркта.

2) Таблетки под язык можно применять при тромбозе сосудов сетчатки (для уменьшения площади поражения).

3) При отсутствии других средств, нитроглицерин может применяться при спазме желчевыводящих путей, в качестве первой доврачебной помощи.

С 1974-82 года на западном рынке получили распространение трансдермальные лекарственные формы (мази, пластыри и диски различной конструкции с фиксированной дозой действующего вещества).

Выпускается 2%-ная нитроглицериновая мазь для натирания кожных покровов в области сердца. При этом нитроглицерин медленно всасывается, его действие начинается через 1 час и длится около 6 часов.

Пластыри, диски обеспечивают терапевтическую концентрацию препарата в крови в течение 24 часов, то есть оказывают пролонгированный эффект.

Наиболее распространены следующие трансдермальные системы (выпускаются в виде пластыря) :

- Нитродерм ТТС;
- Депонит;
- Нитра-диск и др.

Эти формы препарата показаны для профилактики приступов стенокардии (перед физическими нагрузками, у больных с ночными приступами стенокардии).

Кроме того, следует сказать о такой лекарственной форме нитроглицерина, как раствор для внутривенного применения (перлинганит, нитрожект). Используется только в условиях палаты интенсивного наблюдения для купирования ангинозного статуса у больных с острым инфарктом миокарда.

Побочные эффекты (при приеме вышеперечисленных лекарственных форм нитроглицерина) :

- сильная головная боль, связанная с параличом (резким расширением) сосудов головного мозга и сдавливанием болевых рецепторов. Боли могут быть настолько интенсивными, что пациент может отказаться от приема препарата. Через 1-2 недели боли самостоятельно проходят. Для купирования болевого синдрома можно назначить препараты спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин), анальгин, кофеин;

- резкое падение АД;
- слабость;
- рефлекторная тахикардия;
- повышение внутричерепного и внутриглазного давления;
- ощущение жара, покраснение лица и кожи верхней половины туловища.

В конце 60-х годов нашего столетия с помощью новых технологий, а именно, путем использования метода микрокапсулирования нитроглицерина, были созданы его препараты пролонгированного действия для перорального использования : Сустак (Югославия), Сустонит (Польша).

При поступлении в ЖКТ таблетки растворяются и постепенно выходящий из микрокапсул нитроглицерин начинает действовать. Поэтому эти таблетки показаны лишь для предупреждения приступов стенокардии. Действие сустака продолжается до 4-5 часов. Данные препараты выпускаются в виде двух форм:

- mite - содержит 2, 6 мг нитроглицерина;
- forte - содержит 6, 4 мг нитроглицерина.

Среди подобных препаратов: Нитрогранулонг (содержит 5, 2 мг нитроглицерина), Нитро-Мак Ретард, Нитроминт и др. Показание к применению - профилактика приступов стенокардии у больных с ИБС. С 1980 года широкое применение получили буккальные (защечные) лекарственные формы нитроглицерина - препараты сусадрин, сустабукал, нитробукал, нитрогард, сускард. Отечественной фармацевтической промышленностью выпускается препарат ТРИНИТРОЛОНГ (Trinitrolong; в виде тонких полимерных пластинок толщиной 1, 5-2 мм, содержащих 1, 0; 2, 0 или 4, 0 мг нитроглицерина). Пластинку тринитролонга помещают на строго определенное место - на слизистую верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. Благодаря специальным адгезивным свойствам, пластинка мгновенно приклеивается к слизистой в ротовой полости. Далее начинается процесс равномерного постепенного рассасывания пластинки. По мере растворения нитроглицерин поступает прямо через слизистую в системный кровоток, минуя печень. При этом в плазме крови длительно поддерживается терапевтическая концентрация нитроглицерина. Действие тринитролонга начинается через несколько минут, а длится на протяжении нескольких часов.

Показания к применению:

- купирование приступов стенокардии;
- профилактика приступов стенокардии.

Существуют еще несколько препаратов органических нитратов, но с более медленным и продолжительным эффектом, чем у нитроглицерина, например, НИТРОСОРБИД (изосорбид динитрат, изомак-ретард, изокет, изодинит и др.; выпускается в виде таблеток для перорального применения по 5, 10, 20 мг). Начало действия - через 30-50 минут, эффект длится до 4-6 часов. Данный препарат используется только для предупреждения приступов стенокардии. Существуют и другие лекарственные формы данного препарата: растворы для внутривенного введения (изокет или изодинит для инфузий), аэрозоли для ингаляций (изокет аэрозоль, изоМак спрей), трансдермальные формы (изокет мазь, изоМак спрей ТД).

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Данная группа средств в последние годы нашла широкое распространение для лечения целого ряда терапевтических заболеваний.

Различают неселективные бета-адреноблокаторы (тимолол, пропранолол, соталол, надолол, окспренолол, пиндолол и др.) и селективные бета-1-адреноблокаторы (метопролол, атенолол, ацебутолол и др.).

Терапевтическая активность этой группы препаратов при стенокардии обусловлена их способностью блокировать влияние симпатической нервной системы на сердце, что приводит к снижению его работы и уменьшению потребления миокардом кислорода.

АНАПРИЛИН (пропранолол, индерал, обзидан; таблетки по 0, 01 и 0, 04) - некардиоселективный бета-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности с непродолжительным действием. Анаприлин снижает все 4 функции сердца, прежде всего - сократимость миокарда. Максимально выраженный эффект наблюдается в течение 30-60 минут, терапевтический эффект, в связи с коротким периодом полувыведения (2, 5-3, 2 часа), длится 5-6 часов. Это означает что препарат следует принимать 4-5 раз в сутки. Анаприлин используют только для профилактики приступов стенокардии, исключительно при типичной ее форме, так как при вазоспастической форме стенокардии на фоне заблокированных бета-адренорецепторов, катехоламины будут усиливать спазм коронарных сосудов.

Побочные эффекты: снижение сократимости миокарда, брадикардия, АВ-блокады, бронхоспазм; тошнота, рвота, диарея, общая слабость, головокружение, иногда - аллергические реакции. Возможны явления депрессии. При одновременном применении сахароснижающих средств - опасность гипогликемии.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ (БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)

Значение кальция в выполнении организмом жизненно важных функций огромно. Кальций необходим для регуляции процессов возбуждения и торможения как в гладкой, так и в скелетной мускулатуре. Поступая из внешней среды или из внутриклеточного депо под действием различных стимулов, кальций взаимодействует с кальций-связывающими белками цитоплазмы, выполняющими роль регуляторов.

Для сердца и сосудов значение кальция несколько различно, что связано с преобладанием (в сердце или сосудах) специфических кальцийсвязывающих белков. В миокардиоцитах имеется особый белок - тропонин (лейотонин), а в гладких миоцитах сосудов - особый термостабильный кальций-зависимый белок кальмодулин. В зависимости от того, действуют ли они в большей степени на тропонин или кальмодулин, одни блокаторы кальциевых каналов в большей степени влияют на сердце, а другие - на

сосуды. Например, такой антагонист кальция как ВЕРАПАМИЛ в большей степени действует на сердце (очень важным является его антиаритмическое действие).

Антиангинальный эффект препаратов этой группы связан как с прямым их действием на миокард, так и, прежде всего, с влиянием на периферическую гемодинамику. Антагонисты кальция блокируют его поступление в гладкомышечную клетку, таким образом уменьшая ее способность к сокращению. Действие этих средств на коронарные сосуды характеризуется как антиспастическое, в результате коронарный кровоток увеличивается, а вследствие действия на периферические сосуды - снижается АД. Благодаря этому снижается постнагрузка на сердце, улучшается кровоток в зоне ишемии. Эти препараты уменьшают механическую работу сердца и потребность миокарда в кислороде, увеличивают количество коллатералей. При их использовании у больных уменьшается частота и интенсивность приступов стенокардии, повышается толерантность к физическим нагрузкам.

Наиболее часто с этой целью применяют нифедипин (синонимы: фенигидин, коринфар, кордафен, кордипин и др.; таб. по 0, 01). Эффект наступает через 15-20 минут и продолжается 4-6 часов. Препарат уступает нитроглицерину по силе антиангинального эффекта.

В отличие от верапамила препарат обладает слабой антиаритмической активностью, сильно снижает диастолическое давление. Особенно хорошо расслабляет коронарные сосуды при вазоспастической стенокардии. Вообще при этой форме стенокардии антагонисты кальция предпочтительнее. Кроме нифедипина для хронического лечения стенокардии используют созданные в 80-х годах производные нифедипина второго поколения : исрадипин (син.: ломир).

Данная группа препаратов дает незначительное количество побочных эффектов: снижение АД, головные боли, мышечная слабость, тошнота, запоры. Непрерывный прием препаратов в течение 2-3 месяцев ведет к развитию толерантности.

При стенокардии с брадикардией, используют производное эфедрина - ОКСИФЕДРИН (ильдамен, МИОФЕДРИН; таблетки по 0, 016). Препарат обладает частичной агонистической активностью по отношению к бета-1-рецепторам сердца, оказывает непосредственное коронарорасширяющее действие, повышает сократительную способность миокарда без избыточного увеличения потребности в кислороде. Другой подобный препарат НОНАХЛАЗИН, отечественного производства, выпускается в таблетках по 0, 03 - производное фенотиазина. Препарат обладает положительным инотропным эффектом и снижает тонус коронарных артерий.

При лечении больных со стенокардией находит применение и такой препарат как дипиридамоп (курантил)- производное пириимидина. Этот препарат действует на микроциркуляцию крови в мелких сосудах, препятствуя агрегации тромбоцитов, увеличивает число коллатералей и интенсивность коллатерального кровотока, однако, может вызвать симптом "обкрадывания", особенно при внутривенном введении у больных с выраженным коронарным атеросклерозом, так как препарат вызывает расширение тех сосудов, которые не поражены склерозом. С другой стороны, этот препарат показан больным, у которых есть стенокардия, а также вследствие различных причин повышена свертываемость крови.

Средства типа валидола имеют рефлекторный тип действия. В состав этого препарата входит ментол (25% раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты). Является слабым антиангинальным средством, оказывает седативное действие и умеренный рефлекторный сосудорасширяющий эффект. Показан при легких формах стенокардии.

АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Атеросклероз - одна из важнейших проблем современной медицины и его проявления играют важную роль в возникновении и последующем течении ИБС, которая, в свою очередь, занимает первое место в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы. В патогенезе атеросклероза важную роль отводят нарушениям обмена холестерина. В связи с этим, в последние 30 лет были предприняты многочисленные попытки создания гиполипидемических средств.

Липиды в организме представлены следующими классами веществ:

- 1) Жирные кислоты.
- 2) Триглицериды.
- 3) Фосфолипиды.
- 4) Холестерин.

Все указанные соединения почти нерастворимы в воде, поэтому в крови перемещаются в комплексе с белками. Данные комплексы носят название липопротеинов (ЛП). Считается достоверным, что холестерин проникает в сосудистую стенку в составе липопротеинов, а развитие атеросклероза (атеросклеротических бляшек) связано с образованием в организме липопротеинов, обладающих атерогенными свойствами. Отдельные фракции липопротеинов можно выделить, разделить с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. В целом выделяют следующие классы липопротеинов:

- 1) Хиломикроны.
- 2) Пре-бета липопротеины (ЛП очень низкой плотности-ЛПОНП).
- 3) Бета-липопротеины (ЛП низкой плотности - ЛПНП).

4) Альфа-липопротеины (ЛП высокой плотности - ЛПВП).

5) Альбумин-этерифицированные жирные кислоты.

Основными классами ЛП в организме являются - ЛПОНП и ЛПВП, которые синтезируются печенью. ЛПОНП превращаются в крови в "дочерние" липопротеины : ЛППП (липопротеины промежуточной плотности) и ЛПНП (липопротеины низкой плотности). Данные классы, особенно ЛПНП, являются основными переносчиками холестерина, так как содержат наибольшее количество холестерина (60-70% от содержащегося в плазме крови). В этой связи, ЛПНП являются главным атерогенным фактором, так как, по данным исследований, до 50% объема атеросклеротической бляшки составляют ЛПНП.

Холестерин поступает в организм извне, а также синтезируется в печени из коэнзима А под действием фермента ацетилкоэнзимредуктазы. Холестерин из печени поступает в желчь в виде желчных кислот, которые реабсорбируются в подвздошной кишке.

ЛПВП являются так называемыми "уборщиками" холестерина, они "собирают" его с поверхности периферических клеток, в частности эндотелиоцитов, и переносят его в печень для экскреции, снижая тем самым вероятные проявления атеросклероза.

Таким образом, особую важность имеют три основных факта:

1) Имеет значение уровень поступления холестерина с пищей извне (экзогенного холестерина), а также активность синтеза холестерина печенью (эндогенного холестерина).

2) Важным является процесс транспорта холестерина из печени к стенкам сосудов с помощью ЛПНП.

3) Важное значение имеет транспорт холестерина от стенки сосуда в печень с помощью ЛПВП, то есть процесс катаболизма.

Нормализующее влияние на содержание холестерина и обмен липопротеинов могут оказывать вещества различной химической структуры, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Антиатеросклеротические средства разделены на пять основных групп. Это разделение несколько условно и связано с преимущественным воздействием веществ на отдельные этапы обмена холестерина.

1. Средства, снижающие всасывание холестерина и желчных кислот из кишечника ("секвестранты" желчных кислот): - холестирамин (квестран, колестипол); - хьюаровая смола (гуарем).

2. Средства, влияющие на транспорт холестерина: - никотиновая кислота.

3. Ингибиторы синтеза холестерина в печени:

- ловастатин (мевакор, мевинакор, правастатин, синвастин, флувастатин);

- фибраты (клофибрат, безафибрат, фенофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат).

4. Средства, влияющие на катаболизм и выведение холестерина: - липостабил.

5. Разные гиполлипидемические препараты (пробукол, полиненасыщенные жирные кислоты, комбинированные средства).

ХОЛЕСТИРАМИН (Cholestyraminum; порошок по 500, 0). Назначают по одной чайной ложке два раза в день.

Данный препарат представляет собой анионнообменную смолу, образующую в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами, что увеличивает выведение последних из организма и приводит к уменьшению всасывания холестерина в кишечнике. Препарат снижает содержание в крови ЛПНП и триглицеридов. При приеме данного препарата отмечается снижение проявлений хронических заболеваний печени (снижение кожного зуда и желтухи). Препарат назначают в больших дозах, 12-16 г в сутки. При длительном приеме холестирамина в такой дозе наблюдается снижение уровня холестерина ЛПНП на 10-20% и повышение уровня холестерина в ЛПВП на 3-8%

Побочные эффекты : тошнота, рвота, запоры, дефицит жирорастворимых витаминов.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (Acidum nicotinicum; таблетки по 0, 1, порошки по 0, 5). Назначают по три раза в день, постоянно увеличивая дозу до 4-6 граммов в сутки. Используют также препараты ниацин, витамин РР.

В больших дозах препарат снижает содержание триглицеридов и ЛПНП в крови, так как никотиновая кислота снижает продукцию ЛПОНП в печени. Последнее ведет к снижению концентрации "дочерних" ЛПНП. Помимо этого под действием препарата угнетается липолиз жира. Вследствие активации липопротеидлипазы никотиновая кислота повышает транспорт триглицеридов в

жировую ткань. Препарат активирует фибринолиз, оказывает вазодилатирующий эффект. В дозе 3-6 г/сутки препарат снижает уровень холестерина ЛПНП на 20-33%, триглицеридов на 20-40%.

ЛОВАСТАТИН (Lovastatinum; таблетки по 10, 20, 30, 40 мг), наиболее современный препарат, которому отдается предпочтение в развитых странах (США).

ФИБРАТЫ (выпускаются в капсулах по 0, 25; 0, 5) назначаются три раза в день по 2-3 капсулы после еды.

Механизм действия производных фибриковой кислоты :

- снижение биосинтеза триглицеридов в печени;
- торможение синтеза холестерина (на стадии образования мевалоновой кислоты);
- повышение активности липопротеидлипазы (фибраты);
- гипокоагулирующее действие;
- усиление фибринолитической активности крови;
- снижение агрегационной активности тромбоцитов.

Препараты подгруппы ловастатина приводят к снижению общего холестерина на 30%, холестерина ЛПНП на 40%, а у некоторых больных повышают уровень холестерина на 10%.

Фибраты второго поколения (безафибрат, фенофибрат), ведут к падению уровня холестерина в ЛПНП на 18-28%.

Побочные эффекты ловастатина:

- диспепсические расстройства (метеоризм, диарея, запоры, тошнота, боли в животе, сухость во рту, нарушение вкуса).

Реже : кожные сыпи, зуд, головокружение, бессонница, повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз.

Побочные эффекты фибратов :

- диспепсические расстройства (тошнота, снижение аппетита, тяжесть в эпигастрии);
- падение гемоглобина;
- лейкопения;
- выпадение волос.

ЛИПОСТАБИЛ (Lipostabilum; амп. по 5 мл и капсулы) - официальный препарат, назначается по 5-20 мл в вену медленно. Представляет собой комплекс эссенциальных фосфолипидов растительного происхождения с преобладанием ненасыщенных жирных кислот (линолевой и олеиновой).

Механизм действия:

- повышение способности ЛПВП переносить холестерин;
- повышается мобилизация холестерина из сосудистой стенки в печень для метаболизма и выведения с желчью;
- антиоксидантное действие;
- антиагрегационный эффект.

Данному препарату свойственно отсутствие каких-либо побочных эффектов. В комплексной терапии больных атеросклерозом используются париноидные антиоксиданты (пробукол, лорелко), а также экстракорпоральные методы снижения уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов. С этой целью применяют гемосорбцию, плазмоферез и иммуноэлектроферез, энтеросорбцию.

Назначают все указанные гиполлипидемические препараты при выраженном атеросклерозе церебральных и коронарных сосудов, при гиперлипотеидемии (повышение уровня холестерина выше 250 мг/дл), больным со стенокардией, после инфаркта миокарда, инсульта, больным сахарным диабетом.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Антигипертензивными называются средства, понижающие повышенное артериальное давление.

Данные средства используют как для лечения эссенциальной (первичной) гипертонической болезни, так и для лечения больных с симптоматической (вторичной) гипертензией, являющийся следствием заболеваний почек (гломерулонефрит, стеноз почечных артерий), эндокринных желез (феохромоцитомы), головного мозга (травмы черепа), а также отравлений (свинцом, витамином D и др.).

Гипертоническая болезнь (ГБ) - очень частая патология, основным признаком которой является стойкое повышение артериального давления. Каждый пятый житель развитых стран страдает гипертонической болезнью.

Повышение АД осуществляется и поддерживается, благодаря трем основным факторам:

1. Повышение общего периферического сопротивления (ОПС)

сосудов. Данный показатель во многом зависит от симпатических норадренергических импульсов.

2. Насосная функция сердца, его ударная функция, реализуемая через такой показатель как минутный объем крови (МОК).

3. Объем циркулирующей крови (ОЦК).

В зависимости от влияния антигипертензивных средств на различные факторы, осуществляют их классификацию.

Классификация антигипертензивных средств

I. Антиадренергические средства (средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической системы на сердечно-сосудистую систему - нейротропные средства):

1. Препараты центрального действия (клофелин, метилдофа, пирроксан);

2. Препараты периферического действия:

а) ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад, бензогексоний, пирилен, гироний);

б) симпатолитики (октадин, резерпин);

в) адреноблокаторы:

- альфа-адреноблокаторы (фентоламин, дигидроэрготоксин, празозин);

- бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол).

II. Вазодилататоры (сосудорасширяющие средства):

1. Средства миотропного действия (папаверин, дибазол, апрессин, нитропруссид натрия);

2. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин);

3. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др.);

4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан);

5. Активаторы калиевых каналов (миноксидил и др.). III. Диуретики (дихлотиазид, фуросемид, спиронолактон).

IV. Комбинированные средства (адельфан, бринердин, кристепин, трирезид, синипресс).

АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К антиадренергическим средствам центрального действия в основном относят три препарата: клофелин (гемитон, клонидин, катапрессан), метилдофа (допегит, альдомет), пирроксан.

КЛОФЕЛИН (Clophelinum; таб. по 0, 75 мг и 0, 15 мг; амп. по 1 мл 0, 01% раствора) - адреномиметик, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Данный препарат способен стимулировать альфа-1 и альфа-2 адренорецепторы, но активность в отношении вторых более значительна. В этой связи клофелин относят к альфа-2-адреномиметикам.

Механизм действия клофелина сложен и заключается в следующем:

1) Препарат стимулирует альфа-2-адренорецепторы на мембранах тормозных нейронов вазомоторных центров (продолговатого мозга и гипоталамуса), тем самым уменьшается симпатическая импульсация по преганглионарным симпатическим нервам. Таким образом, клофелин снижает симпатическую иннервацию на центральном уровне, что обеспечивает антигипертензивный эффект.

2) Препарат повышает тонус парасимпатических нервов, чем и обеспечивает депрессивное влияние на сердце. Это ведет к снижению частоты сердечных сокращений, к уменьшению сердечного выброса.

3) Клофелин также обладает седативным влиянием, что может иметь значение в его антигипертензивном действии.

4) Активация альфа-2-адренорецепторов на пресинаптических мембранах симпатических волокон тормозит освобождение из них норадреналина, что тоже уменьшает периферическое сопротивление сосудов и ведет к брадикардии, а в почках вызывает ограничение секреции ренина.

Все перечисленные эффекты обуславливают снижение АД. Однако, помимо них, клофелину свойственны также отчетливый анальгетический эффект и повышение секреции соматотропного гормона (что используется для оценки функциональной активности соответствующих структур).

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и снижает АД через 30-60 минут после приема внутрь. Максимальный эффект достигается через 2-4 часа и сохраняется 8-20 часов, поэтому препарат назначают 2-3 раза в сутки. При внутримышечном введении снижение АД регистрируется через 15-20 минут, а при внутривенном введении - через 4-5 минут. Таким образом, клофелин является эффективным средством при купировании гипертонического криза.

Клофелин является активным средством. Кроме того, он не блокирует симпатический рефлекс, связанный со вставанием, поэтому практически не вызывает ортостатических реакций.

Побочные эффекты:

- сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость);

- сухость слизистых (рта, конъюнктивы);

- запоры;

Перечисленные побочные эффекты обычно исчезают после первого месяца приема препарата.

- со стороны ЦНС : депрессия, тревога, нарушения сна, беспокойство;

- при проведении монотерапии клофелином может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому препарат назначают в комплексе с диуретиками;

- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);

- у детей препарат вызывает угнетение дыхания;

- к препарату быстро развивается привыкание.

Показаниями к применению клофелина является гипертензия любого происхождения, но препарат менее эффективен при повышении АД, вызванном гормональными нарушениями. Инъекционную форму препарата используют для купирования гипертонического криза.

Данный препарат также используется при лечении больных с первичной формой открытоугольной глаукомы в виде глазных капель, а также для премедикации и диагностики нарушений функций гипоталамуса.

МЕТИЛДОФА - производное диоксиметилаланина, выпускается в таблетках по 0, 25. При введении в организм препарат проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, где в адренергических нейронах ЦНС превращается сначала в альфа-метилдофамин, а затем биотрансформируется в альфа-метилнорадреналин, последний рассматривается как ложный медиатор. Именно он взаимодействует с адренергическими рецепторами, стимулируя подобно клофелину, альфа-2-адренорецепторы сосудодвигательных структур головного мозга, что уменьшает поток симпатических импульсов к сосудам и юктагломерулярному аппарату почек. Одновременно снижается уровень секреции норадреналина, содержание катехоламинов в центрах головного мозга, особенно в гипоталамусе, что снижает функциональную активность сосудодвигательного центра и возбудимость ЦНС в целом. Таким образом, действие препарата не имеет периферического компонента. Метилдофа аналогично клофелину снижает ОПС, венозный

возврат крови к сердцу (преднагрузку). В итоге происходит прогрессивное снижение АД и некоторое замедление частоты сердечных сокращений. Снижению АД также способствует снижение секреции ренина под действием метилдофа и, как следствие, снижение образования ангиотензина II. Препарат не вызывает ортостатических реакций.

Метилдофа умеренно всасывается из ЖКТ, и через 4-6 часов после его приема регистрируется снижение АД. На 2-5 день приема лекарства стойкий гипотензивный эффект развивается у 80% больных. При внутривенном введении гипотензивный эффект развивается через 3-20 минут, поэтому для купирования гипертонических кризов препарат не используется.

Метилду используют при любых формах ГБ.

Среди побочных эффектов отмечают отчетливый седативный эффект, который обычно проходит через 2-3 недели лечения, а также: - препарат оказывает влияние на кровь, возможно развитие

гемолитической анемии. Необходим гематологический контроль;

- нарушение обмена серотонина (нарушение сна, экстрапирамидные расстройства);

- гепатотоксический эффект, препарат может вызывать тяжелые обратимые гепатиты;

- усиливается секреция пролактина, у женщин возможна лактация;

- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);

- сухость слизистых (рта, носа);

- при проведении монотерапии может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому метилдофа назначается в комплексе с диуретиками;

- диспепсические нарушения (тошнота, рвота);

- препарат увеличивает потребность миокарда в кислороде, стимулирует сократимость сердечной мышцы, поэтому назначение препарата больным с гиперкинетической формой ГБ может вызвать приступ стенокардии;

Назначение препарата некоторым больным изначально неэффективно или незначительно эффективно (всего до 20% резистентных лиц). У ряда больных быстро развивается привыкание и снижение антигипертензивного эффекта. При почечной недостаточности метилдофа кумулирует (в норме две трети препарата выводится с мочой).

Симпатическая иннервация сосудов может быть фармакологически прервана и в своей периферической части, в частности:

- на уровне ганглиев;

- на уровне постганглионарных окончаний;

- на уровне адренорецепторов.

Данная фармакологическая коррекция осуществляется с помощью ганглиоблокаторов, симпатолитиков и адреноблокаторов.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Эта группа включает в себя очень сильные препараты с массой побочных эффектов, в связи с чем используются лишь при тяжелых формах гипертонической болезни, при кризах или обострениях заболевания, требующих интенсивной терапии.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов :

1. Отсутствие избирательности действия на симпатические и парасимпатические ганглии, что ведет к угнетению парасимпатических ганглиев и реализуется угнетением моторики ЖКТ (запор, обстипация).

2. Быстрое развитие толерантности к препаратам.

3. Очень тяжелые ортостатические реакции (ортостатический коллапс).

Препараты этой группы применяют лишь при самых тяжелых формах ГБ, при гипертонических кризах.

СИМПАТОЛИТИКИ

Препараты этой группы угнетают передачу возбуждения (эфферентные импульсы) на уровне периферических адренергических (пресинаптических) окончаний. Это действие реализуется путем нарушения освобождения медиатора норадреналина (НА) из окончаний симпатических нервов.

ОКТАДИН (Octadinum; таб. по 0, 025; синонимы : исмелин, изобарин, гуанетидин) - очень активно вытесняет НА из везикул пресинаптических окончаний симпатических нервов в цитоплазму, где медиатор быстро инактивируется моноаминоксидазой. В результате запасы медиатора истощаются, тем самым ослабляется симпатическая импульсация к артериолам, венам и к сердцу. Это снижает общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов, уменьшает частоту сокращений сердца и выделение ренина юкстагломерулярной тканью почек, в результате чего АД снижается. Эффекты препарата обусловлены периферическим действием, в ЦНС октадин не проникает.

Антигипертензивный эффект развивается медленно (стойкий эффект развивается через 1-3 дня), что связано с постепенным истощением запасов НА. Однако длительность действия высока.

Побочные эффекты :

1. Очень тяжелые ортостатические реакции (коллапс, обморок).
2. Преобладание парасимпатической иннервации (повышение перистальтики кишечника, секреции желез ЖКТ, поносы, заложенность носа).
3. Нарушение половой функции.

Препарат трудно дозировать. Октадин обычно назначают 1 раз в сутки, утром после еды. Дозу иногда делят на 2-3 приема. В связи с высокой активностью препарат используют у больных с тяжелыми формами ГБ (IIБ и III стадии) и злокачественной гипертензией (реноваскулярной).

РЕЗЕРПИН (Reserpinum; таб. по 0, 0001; синонимы: рацидил, серпазил) - алкалоид раувольфии, широко используемый при лечении больных гипертонической болезнью.

Механизм действия подобен октадину (нарушение захвата и депонирования НА в везикулах). Снижение АД под влиянием резерпина является следствием уменьшения ОПС и МОК. Резерпин не снижает тонус вен, поэтому не дает ортостатических реакций. Препарат легко проникает в ЦНС, где истощает запасы катехоламинов, дофамина, серотонина, тем самым оказывая нейролептический эффект (глубокое седативное действие). Такое двойное действие : периферическое симпатолитическое и центральное нейролептическое - играет безусловно положительную роль в лечении больных с ГБ.

К резерпину обычно не развивается толерантность и привыкание. Препарат слабее октадина, но имеет меньше побочных эффектов: поносы, заложенность носа, снижение настроения, язвенно-эрозивный эффект, паркинсонизм. У больных бронхиальной астмой снижение концентрации катехоламинов может вызвать бронхоспазм.

Резерпин используют при легких и средних степенях тяжести ГБ (до III стадии) любого происхождения. Кроме того, резерпин входит в состав многих комбинированных средств (адельфан, бринердин, трирезид и др.). Препарат абсолютно противопоказан грудным и новорожденным детям.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АЛЬФА-АДРЕНорецепторы

В данной группе выделяют препараты, блокирующие одновременно пост- (альфа-1) и пре- (альфа-2) синаптические адренорецепторы - неселективные альфа-адреноблокаторы, и препараты, блокирующие преимущественно альфа-1-адренорецепторы - селективные альфа-адреноблокаторы.

ФЕНТОЛАМИН (Phentolaminum; таб. по 0, 025; синоним : регитин)- производное имидазола, один из современных синтетических альфа-адреноблокаторов. Характеризуется выраженным, но относительно кратковременным (3-4 часа), неселективным альфа-адреноблокирующим действием.

Механизм действия связан с тем, что, блокируя альфа-1-адренорецепторы, препарат устраняет повышенный тонус артерол, спазм прекапиллярных сфинктеров, сокращение предельвеолярного жома. Кроме того, фентоламин прямо расслабляет гладкие мышцы сосудов.

При блоке альфа-2-адренорецепторов устраняется тормозящее влияние катехоламинов на пресинаптические окончания симпатических волокон, что ведет к увеличению освобождения медиаторов, вызывающих активацию бета-адренорецепторов на фоне блока альфа-адренорецепторов. В результате снижается резистентность сосудов, ОПС сосудов, улучшается микроциркуляция и снижается давление в системе легочной артерии, особенно у больных с гипертензией малого круга.

Среди нежелательных эффектов фентоламина выделяют: повышение секреции желудочного сока, набухание слизистой носа, покраснение кожи, ее зуд, вследствие освобождения гистамина, а также увеличение частоты и силы сердечных сокращений.

Наиболее показано применение фентоламина как антигипертензивного препарата для купирования гипертонических кризов, причем он может быть рекомендован при повышении АД, связанном с высоким содержанием в крови адреналина. Это наблюдается при феохромоцитоме. Помимо купирования приступов ГБ при феохромоцитоме, препарат показан для ее диагностики. Данный способ распознавания феохромоцитомы у больных основан на извращении реакции адренорецепторов на адреналин. У этих больных в крови много адреналина, и на фоне заблокированных альфа-адренорецепторов проявляется стимулирующее действие адреналина на бета-адренорецепторы сосудов. При введении фентоламина больному феохромоцитомой, через 10-15 минут происходит снижение АД примерно на 30 мм ртутного столба. При гипертензии иной этиологии этого не происходит.

Фентоламин находит применение при лечении больных с острой, хронической сердечной недостаточностью и у детей с пороками сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов) и больных хроническим неспецифическим миокардитом.

Фентоламин назначают при болезни Рейно, эндартериите, акроцианозе, трофической язве.

В инъекционной форме препарат используют при нарушениях периферического кровообращения.

К неселективным альфа-адреноблокаторам относят также дегидрированные алкалоиды спорыньи:

- ДИГИДРОЭРГОТОКСИН;
- ДИГИДРОЭРГОТАМИН;
- ДИГИДРОЭРГОКРИСТИН.

Препараты этой группы слабее, поэтому как монопрепараты они используются очень редко, но нашли широкое использование в составе комбинированных антигипертензивных средств:

- бринердин (резерпин + дигидроэргокристин + клопамид);
- кристепин (резерпин + дигидроэргокристин + брэнальдикс (клопамид) и др.

Неселективные альфа-адреноблокаторы имеют недостаток, который заключается в том, что они блокируют альфа-адренорецепторы пре- и постсинаптических окончаний. Вследствие этого, постоянно выделяющийся в синаптическую щель НА, не действуя на заблокированные рецепторы, влияет на сердце. В результате - тахикардия, увеличение числа сердечных сокращений. Также возможен понос. Блокада пресинаптических альфа-2-адренорецепторов в холинергических синапсах и увеличение секреции ацетилхолина обуславливает парасимпатические эффекты, что реализуется саливацией, усилением перистальтики.

Таким образом, возникла необходимость в создании селективных препаратов, избирательно блокирующих альфа-1-постсинаптические адренорецепторы.

ПРАЗОЗИН (Prazosinum; таб. по 0, 001; синонимы: минипресс, праксиол)-производное хиназолина. Препарат уменьшает преднаг

рузку и постнагрузку на сердце, облегчает работу сердца, снижает АД. Эффект длится около 10 часов. Празозин используют для лечения больных стабильной формой ГБ, а также больных с левожелудочковой недостаточностью. Препарат обладает средней силой антигипертензивного эффекта. Эффективен при всех степенях ГБ, но дает наилучший эффект при лечении средней и тяжелой форм ГБ или при комплексной терапии больных ГБ. Празозин лишен недостатков, связанных с неселективностью действия.

Побочные эффекты : головная боль, бессонница, слабость, диспепсия (тошнота), нервозность, утомляемость, задержка жидкости.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ БЕТА-АДРЕНореЦЕПТОРЫ

В данную группу препаратов входят АНАПРИЛИН, ОКСПРЕНОЛОЛ, ПИНДОЛОЛ, МЕТАПРОЛОЛ и др.

АНАПРИЛИН (Aparilinum; таб. по 0, 04; синонимы: обзидан, индерал) - обладает антиангинальным, антиаритмическим и антигипертензивным эффектами. Под влиянием анаприлина снижается сердечный выброс, минутный объем крови, а также АД. При систематическом приеме препаратов этой группы снижается и общее периферическое сопротивление (ОПС). Происходит угнетение секреции ренина, который обеспечивает переход ангиотензиногена в ангиотензин-I, который, в свою очередь, переходит в ангиотензин-II. Последний резко суживает сосуды и вызывает повышение давления. Препарат влияет также на ЦНС.

Гипотензивный эффект анаприлина усиливается при сочетании его с тиазидными диуретиками, симпатолитиками.

Показаниями к применению данного препарата являются начальные стадии ГБ, ГБ на фоне повышенной секреции ренина. В сочетании с фентоламином анаприлин используется при лечении больных с тяжелыми формами ГБ.

Побочные эффекты : снижение сократимости миокарда, АВ-блокады, повышение тонуса бронхов. Вследствие этого необходимо постоянное наблюдение за больными. Категорически противопоказана резкая отмена препаратов бета-адреноблокаторов, так как при этом возможен острый инфаркт миокарда или развитие приступа стенокардии.

ВАЗОДИЛЯТАТОРЫ

Данные средства оказывают прямое спазмолитическое влияние на гладкие мышцы сосудов (миотропное гипотензивное действие). К данной группе препаратов относятся апрессин, папаверин, но-шпа, дибазол, нитропруссид натрия, сульфат магния и др.

Данные препараты действуют непосредственно на гладкие мышцы кровеносных сосудов, вызывая их расширение.

АПРЕССИН (Apressinum; таб. по 0, 01; синонимы : гидралазин, депрессан) - препарат средней силы действия, прямо, не

посредственно, расслабляющий гладкие мышцы артерол (резистивных сосудов), и снижающий при этом ОПС и постнагрузку на сердце. На тонус вен препарат практически не влияет. Стойкое снижение АД, преимущественно диастолического, происходит через 3-6, максимум - 14 дней, постоянного приема препарата. Действие длится около 6-8 часов.

Апрессин повышает мозговой кровоток и увеличивает давление в системе легочной артерии (этот эффект является нежелательным при лечении больных с недостаточностью митрального клапана) и показан для лечения больных с ГБ средней степени тяжести.

Побочные эффекты встречаются с частотой 20%. Среди них: тахикардия, боль в сердце (вплоть до инфаркта), головная боль, диспепсия, покраснение лица, гиперемия слизистых, конъюнктивы, слезотечение, заложенность носа, крапивница, потливость, головокружение. Препарат способствует освобождению гистамина, поэтому оправдано применение антигистаминных средств с целью нивелирования нежелательных эффектов. Ацетилирование препарата у разных людей происходит по-разному, вследствие этого необходим индивидуальный подбор дозы. При длительном использовании апрессина возможно развитие синдрома, подобного коллагенузу типа красной волчанки (частота проявления этого побочного эффекта - 10%). Возможно развитие анемии и лейкопении.

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД (Papaverini hydrochloridum; таб. по 0, 04 и амп. по 2 мл 2% раствора) - препарат, в больших дозах понижающий возбудимость сердечной мышцы и замедляющий внутрисердечную проводимость. Ранее папаверин использовался при стенокардии и гипертонии. Антигипертензивный эффект слабый.

Механизм действия заключается в повышении концентрации цАМФ в миоцитах, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры. Препарат действует 1, 5-2 часа и применяется при спазмах гладких мышц органов брюшной полости.

ДИБАЗОЛ (Dibasolum; таб. по 0, 02, амп. по 1 мл и 2, 5 мл 1% и 0, 5% раствора соответственно) - очень близкий к папаверину препарат, их часто сочетают (комбинированный препарат ПАПАЗОЛ).

Дибазол в инъекционной форме используют для купирования гипертонических кризов (6-7 мл). Однако примерно у 20% больных применение препарата может вызвать повышение АД.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ (ниприд, нипрутон, нанипрусс) - самый мощный периферический вазодилататор смешанного действия. Особенностью этого препарата является кратковременность действия. Гипотензивный эффект прекращается почти сразу после прекращения введения нитропруссид натрия (через 5-15 минут). При его применении, АД практически можно снизить до любого уровня, до любых величин. Препарат применяется только в условиях стационара, например в палатах интенсивной терапии. Вводят внутривенно капельно.

Препарат применяют при тяжелых гипертонических кризах, сопровождающихся отеком легких, а также при феохромоцитоме и в комплексной терапии больных с хронической или острой сердечной недостаточностью. Нитропруссид натрия также получил применение при гипертонии с энцефалопатией и для купирования приступов сердечной астмы.

Препарат нестабилен на свету, поэтому выпускается в черной склянке, и раствор его готовят ex tempore.

Нитропруссид натрия содержит цианидную группу, и при его передозировке симптоматика отравления аналогична таковой при отравлении цианидами.

СУЛЬФАТ МАГНИЯ также применяют в качестве антигипертензивного средства. Помимо гипотензивного, также отмечают седативный и противосудорожный эффекты.

В организме сульфат магния снижает тонус сосудов, уменьшая концентрацию ионов натрия и кальция внутри клетки, связывая норэпинефрин.

Препарат получил применение при кризах, энцефалопатиях, эклампсии.

К данной группе средств очень близко примыкают следующие три подгруппы препаратов :

1. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).
2. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - АПФ).
3. Активаторы калиевых каналов.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ (БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)

По современным представлениям, препараты этой подгруппы являются наиболее специфичными корректорами основного патофизиологического механизма гипертензии - повышенного ОПС, поскольку блокируют трансмембранный поток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, патологически возрастающий при гипертонической болезни и ведущий к генерализованной вазоконстрикции. Таким образом, в терапевтическом отношении антагонисты кальция более выгодны, по сравнению с бета-адреноблокаторами и диуретиками, поскольку не только снижают АД, но и улучшают перфузию жизненно важных органов.

В самой подгруппе препараты различают по их селективному действию на сосуды и проводящую систему сердца.

ВЕРАПАМИЛ (Verapamilum; таб. по 0, 04 и амп. по 2 мл 0, 25% раствора; синонимы: изоптин, финоптин) - производное фенилаланина, применяется также в качестве антиаритмического средства.

НИФЕДИПИН (Nifedipinum; таб. по 0, 01; синонимы: фенигидин, коринфар, кордипин, адалат) также как и верапамил применяется в качестве гипотензивного средства. Оба препарата снижают поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что предупреждает или устраняет сокращение в этих клетках миофибрилл. Помимо этого, так как при применении этих средств сосуды расширяются, увеличивается почечный кровоток, увеличивается выведение ионов натрия, а значит и воды, из организма. Сила антигипертензивного действия препаратов этой подгруппы оценивае

тся как средняя, они применяются при ГБ средней степени тяжести (монотерапия), а также при сопутствующей гипертонической болезни стенокардии и тахикардии. Длительность действия около 5-7 часов. Препараты назначают и при гипертонических кризах сублингвально, эффект наступает через 10-15 минут.

Побочные эффекты :

- при приеме верапамила: головокружение, запоры, тошнота (при энтеральном введении), а также брадикардия,

АВ-блокады;

- при приеме нифедипина чрезмерная вазодилатация может привести к периферическим отекам, гиперемии лица.

Созданы антагонисты кальция второго поколения, пролонгированного действия, например, исрадипин (ломир).

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

Известно уже несколько поколений этой подгруппы препаратов:

I поколение: КАПТОПРИЛ.

II поколение: ЭНАЛАПРИЛ.

III поколение: РАМИПРИЛ, ЛИЗИНОПРИЛ, ЦИЛАЗАПРИЛ.

Механизм действия:

Ренин, взаимодействуя с альфа-2-глобулином, образует ангиотензин-I, являющийся неактивным декапептидом. Последний под влиянием конвертирующего фермента превращается в октапептид ангиотензин-II. Это вещество, в результате прямого влияния на резистивные сосуды, а также на ретикулярную формацию головного мозга, обладает выраженным сосудосуживающим действием. Ангиотензин-II стимулирует секрецию альдостерона, что ведет к повышению ОЦК и калийурезу.

Кроме того, конвертирующий фермент усиливает разрушение брадикинина, участвует в превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). Снижение концентрации ангиотензина-II приводит к снижению тонуса артериол, ОПС, повышению почечного кровотока, снижению АД. Снижение концентрации альдостерона ведет к повышению натрийуреза и задержке в организме ионов калия. Параллельно происходит рост концентрации брадикинина, что, в свою очередь, также приводит к расширению сосудов, стимуляции синтеза простагландинов.

Препараты этой группы снижают АД, пред- и постнагрузку, при этом повышается натрийурез и общий диурез, а ОЦК остается в норме.

В целом ингибиторы конвертирующего фермента не влияют на обмен углеводов, мочевой кислоты, холестерина.

Препараты можно применять длительно: от нескольких месяцев до четырех лет. Продолжительность эффекта - 4-8 часов. Наилучший эффект достигается при применении их в комплексе с диуретиками и вазодилататорами. Хороший эффект отмечается при лечении больных ГБ с атеросклерозом.

Фармакологические эффекты обосновывают применение препаратов данной подгруппы в следующих случаях:

- при артериальной гипертензии с высоким содержанием ренина (почечные и вазореналные артериальные гипертензии);
- при лечении больных с ГБ, резистентных к традиционным антигипертензивным препаратам, или при их непереносимости;
- при лечении больных ГБ с проявлениями склероза;
- при застойной недостаточности кровообращения (в качестве вазодиллятора и блокатора альдостерона).

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, Кожная сыпь, зуд, нарушение вкусовых ощущений, гиперемия кожи. Также возможны протеинурия, нефротический синдром, нейтропения, эозинофилия.

КАПТОПРИЛ (Captoprilum; таб. по 0,025 и 0,05; синоним: капотен) - антигипертензивный препарат. Этот препарат избирательно ингибирует ангиотензинконвертирующий фермент (АКФ), который способствует превращению ангиотензина-I в ангиотензин-II, последний является ответственным за выполнение следующих функций:

- осуществление вазоконстрикции (в 40 раз более мощной, чем под воздействием норадреналина);
- повышение синтеза альдостерона и, следовательно, увеличение задержки ионов натрия, а значит - воды.

Таким образом, каптоприл, ингибируя АПФ, приводит к менее интенсивной активации ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, что приводит к уменьшению тонуса резистивных сосудов, снижению высвобождения минералокортикоида альдостерона. В целом это ведет к снижению ОПС, а значит и к уменьшению АД. Кроме того, каптоприл уменьшает инактивацию брадикинина, который расширяет сосуды прямо, а также через выделение простагландинов. Кинины, обладая депрессорными, натрийуретическими и диуретическими свойствами, являются физиологическими антагонистами ангиотензина-II.

Побочные эффекты : аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка), головная боль, извращение вкуса, тахикардия. Препарат влияет на кровь, выделение происходит через почки, может появиться протеинурия. При приеме каптоприла повышается чувствительность клеток к инсулину и утилизация глюкозы. Таким образом, больным с инсулинзависимым сахарным диабетом препараты этой подгруппы следует назначать в меньших дозах. Возможно резкое падение АД, поэтому лечение следует начинать с назначения малых доз, постепенно увеличивая их. Препарат способен проникать через плаценту.

ЭНАЛАПРИЛ (эднит, "Гедеон Рихтер", Венгрия) - препарат второго поколения, лишен сульфгидрильных групп, и поэтому имеет меньше побочных эффектов (при приеме этого препарата не возникает покраснения кожи, нарушений вкуса); действует дольше, чем каптоприл.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

КОЗААР (действующее вещество - лозартан калия) - специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Снижает ОПС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает АД и давление в малом круге кровообращения, оказывает натрийуретический и диуретический эффекты, снижает уровень альдостерона и норадреналина в крови. Повышает выведение уратов из организма.

Показание к применению : хроническое лечение больных с артериальной гипертонией.

Побочные эффекты: мало выражены, носят преходящий характер. Возможны головокружение, ортостатическая гипотония, повышение в крови уровня кальция и АЛат.

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Активация препаратами этой группы калиевых каналов ведет к их открытию и выходу ионов калия из клетки, что вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток. В результате потенциалзависимые кальциевые каналы не открываются и поступление ионов кальция в клетку уменьшается, что ведет к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов и расширению сосудов, а значит к снижению АД.

МИНОКСИДИЛ (Minoxidilum; таб. по 0,0025 и 0,01) - наиболее активный препарат, расширяет артериолы, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Длительность гипотензивного эффекта 24 часа. Препарат выделяется через почки.

Побочные эффекты: гирсутизм лица, повышение освобождения ренина, что приводит к задержке воды - отекам.

ДИАЗОКСИД (зудемин) - препарат, наиболее часто используемый для купирования гипертонических кризов, быстро снижает АД, однако также угнетает работу сердца. При приеме диазоксида внутрь длительность эффекта - 12-18 часов.

ДИУРЕТИКИ (МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА)

В основе гипотензивного эффекта данной группы средств лежит снижение объема циркулирующей крови (ОЦК). В комплексной терапии больных ГБ чаще используют тиазидные диуретики, например, ДИХЛОТИАЗИД (гипотиазид).

Препараты данной группы способствуют выведению из организма ионов натрия, а значит и воды. При этом происходит снижение ОЦК. В результате снижается сердечный выброс, а также идет стойкое снижение общего периферического сопротивления. В итоге постепенно снижается АД.

При длительном приеме диуретиков снижается содержание ионов натрия в сосудистой стенке, что приводит к ослаблению ее реакции на воздействие эндогенных сосудосуживающих веществ. То есть данные средства при длительном использовании оказывают прямое релаксирующее действие на мышечные волокна резистивных сосудов и снижают вазоконстрикторное действие норадреналина.

Помимо этого, на фоне приема тиазидных диуретиков (дихлотиазид) резко увеличивается эффективность многих гипотензивных средств.

Вместе с тем, все мочегонные средства обладают очень слабым антигипертензивным действием и поэтому как монопрепараты используются лишь на начальных стадиях ГБ. Недостатком дихлотиазид является возникающая при его приеме гипокалиемия, а также происходящая при этом задержка солей мочевой кислоты. Последнее следует учитывать при наличии подагры у больного гипертонической болезнью.

Тиазиды также способствуют задержке сахара в крови. В целом же диуретики показаны при всех формах гипертонической болезни. Диуретик Фуросемид (лазикс) используется реже, чем тиазидные препараты. Для хронического лечения назначают фуросемид в таблетках. Препарат меньше кумулирует и действует в два раза короче, нежели дихлотиазид.

СПИРОНОЛАКТОН (верошпирон, "Гедеон Рихтер", Венгрия) - калийсберегающий диуретик и поэтому является более предпочтительным при гипокалиемии. Этот препарат можно назначать больным, с подагрой, а также больным, страдающим сахарным диабетом.

ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

При легких формах гипертонической болезни используется монотерапия либо резерпином или комплексным препаратом папазолом, либо транквилизаторами или седативными препаратами.

При гипертонической болезни средней степени тяжести или тяжелой форме ГБ проводят комплексное лечение, комбинированное воздействие на различные звенья патогенеза гипертонической болезни. Данный принцип позволяет использовать наименьшие терапевтические дозировки, что немаловажно для больных гипертонической болезнью, которые вынуждены принимать лекарственные препараты годами.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Данные сочетания позволяют, используя наименьшие дозировки, охватывать как можно больше звеньев патогенеза гипертонической болезни.

1. Адельфан (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг))
 - 1.1 Адельфан-эзидрекс (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг) + дихлотиазид (10 мг))
 - 1.2 Адельфан-эзидрекс-К (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (10 мг) + дихлотиазид (10 мг) + хлористый калий (0, 6))
2. Бринердин (резерпин (0, 1 мг) + дигидралазин (0, 5 мг) + клопамид (5 мг))
3. Кристепин (резерпин + дигидроэргокристин + клопамид)
4. Трирезид (резерпин (0, 1 мг) + дихлотиазид (10 мг) + дигидралазин (10 мг))
 - 4.1 Трирезид К (резерпин (0, 1 мг) + дихлотиазид (10 мг) + дигидралазин (10 мг) + хлористый калий (350 мг))

КУПИРОВАНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Криз - резкое повышение АД, сопровождающееся неврологической симптоматикой, нарушением психики и вегетатики.

Для купирования гипертонических кризов применяют следующие препараты :

1. Клофелин.
2. Дибазол.
3. Арфонад, пентамин.

4. Нитропруссид натрия.
5. Сульфат магния.
6. Фуросемид, урегит.
7. Фентоламин (особенно при феохромоцитоме).
8. Аминазин.
9. Диазоксид (эудемин).
10. Нифедипин, верапамил.
11. Анаприлин.

Препараты назначаются в виде растворов для внутривенного введения, таблеток под язык. При эклампсии, энцефалопатии, сопровождающихся повышением давления, можно использовать сернокислую магнезию, нитропруссид натрия.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

К данной группе лекарств относятся средства различной химической структуры, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей, и увеличивающие их выведение с мочой.

Средства, повышающие скорость образования мочи, используются при сердечных отеках (хроническая сердечная недостаточность, ХСН), почечных и печеночных отеках. При всех этих формах патологии (особенно при ХСН) у больного имеется положительный баланс натрия (то есть количество натрия, принятого с пищей, превышает его выведение). Выведение натрия из организма сопровождается спадом отеков. Поэтому наибольшее значение имеют те диуретики, которые повышают, прежде всего, натрийурез.

В образовании мочи главную роль играют три процесса:

- 1) фильтрация;
- 2) реабсорбция;
- 3) канальцевая секреция.

Эти процессы обусловлены особенностями морфо-функциональной организации почки. Известно, что мозговой слой почки состоит из нефронов, имеющих в своей структуре сосудистый клубочек, расположенный в капсуле Шумлянского-Боумана, где происходит фильтрация плазмы крови и образование первичной мочи, лишенной высокомолекулярных белков и других соединений. В норме ежедневный гломерулярный фильтрат составляет около 150 литров и в нем содержится приблизительно 1, 2 кг натрия.

Фильтрация - процесс пассивный; обеспечивается насосной функцией сердца, онкотическим давлением недифференцированной части плазмы, а также количеством функционирующих клубочков.

Первичная моча поступает во второй отдел - канальцы, которые подразделяются на проксимальный, дистальный отделы и петлю Генли. В канальцах происходит процесс реабсорбции (то есть обратное всасывание) в кровь воды, ионов натрия, калия, хлора, бикарбоната и др. Также на этом участке полностью реабсорбируются аминокислоты, витамины, глюкоза, белки, микроэлементы. Этот процесс идет с участием ряда ферментов (карбоангидраза и др.) В канальцах наблюдаются и секреторные процессы, в результате которых выделяются некоторые метаболиты, ксенобиотики (например, пенициллин и др.). В результате реабсорбции образуется вторичная моча, выделяющаяся из организма здорового человека в количестве 1, 5 л и содержащая 0, 005 кг натрия в сутки.

Реабсорбция натрия происходит преимущественно в дистальных отделах канальцев под действием гормона коры надпочечников - альдостерона. В случае повышения уровня альдостерона происходит задержка натрия и воды в организме (что бывает при сердечной недостаточности, заболеваниях печени и др.). Выделение альдостерона стимулируется ангиотензином-II, и поэтому одной из функций последнего является опосредованная задержка в организме натрия, а значит и воды.

В дистальных отделах канальцев на процессы реабсорбции воды влияет также антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин (гормон задней доли гипофиза). АДГ, облегчая обратное всасывание воды, уменьшает объем мочи, повышая ее осмолярность.

Выделены также атриопептиды или натрийуретические факторы, которые вырываются в норме в ушках предсердий при их слишком большом растяжении кровью и регулируют водно-натриевый гомеостаз.

Все основные препараты группы диуретиков действуют на процессы реабсорбции, тормозят их, хотя канальцевую реабсорбцию воды снижают лишь на 1 %.

Для применения в клинической практике имеют важное значение классификации, подразделяющие мочегонные средства по силе действия, скорости наступления эффекта и длительности действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

I. Мощные, или сильно действующие ("потолочные") диуретики

- фуросемид, этакриновая кислота;

II. Диуретики средней силы действия, производные бензотиадиазина (тиазидные диуретики)

- дихлотиазид, политаiazид;

III. Калийсберегающие диуретики

1) антагонисты альдостерона :

- спиронолактон (верошпирон, "Гедеон Рихтер");

2) с неизвестным механизмом действия :

- триамтерен, амилорид.

По силе действия это слабые диуретики.

IV. Ингибиторы карбоангидразы :

- диакарб.

Данный препарат как мочегонное также относится к слабым диуретикам.

Все четыре вышеперечисленные группы средств в первую очередь выводят соли, прежде всего натриевые и калиевые, а также анионы хлора, бикарбонатов, фосфатов. Именно поэтому препараты этих четырех групп называют салуретиками.

V Осмотические диуретики

- маннитол, мочеви́на, концентрированные растворы глюкозы, глицерин.

Эти мочегонные средства выносят в отдельную группу, поскольку они в первую очередь выводят из организма воду.

Использование диуретиков призвано изменить баланс натрия в организме, сделать его отрицательным. Только в этом случае увеличенная экскреция натрия будет сопровождаться повышением выделения воды из организма и спадением отеков.

Первая группа - "потолочные, высокие", сильные, мощные диуретики (High ceiling diuretics).

ФУРОСЕМИД (Furosemidum; в таб. по 0, 04; 1% раствор в амп. по 2 мл) - считается петлевым диуретиком, так как диуретический эффект связан с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора на всем протяжении петли Генле, особенно в восходящем ее отделе.

ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА (урегит; Acidum etacrinicum; Uregit; в таб. по 0, 05; 0, 1).

Препараты этой группы тормозят реабсорбцию натрия на 10-20%, поэтому являются мощными, кратковременно действующими диуретиками. Фармакологический эффект обоих препаратов практически одинаков. Механизм действия фуросемида связывают с тем, что он существенно усиливает почечный кровоток (за счет увеличения синтеза простагландинов в почках). Кроме того, этот препарат угнетает процессы энергообразования (окислительное фосфорилирование и гликолиз) в почках, крайне необходимые для реабсорбции ионов. Фуросемид умеренно (в два раза) увеличивает выведение с мочой калия и гидрокарбонатного иона, в большей степени кальция и магния, но снижает экскрецию мочевой кислоты. Помимо диуретического эффекта, фуросемиду присущи следующие действия, обусловленные как прямым влиянием на все гладкие мышцы сосудистой стенки, так и снижением содержания в них натрия, что, в итоге, снижает чувствительность миоцитов к катехоламинам :

1. Прямой кардиостимулирующий;

2. Противоаритмический;
3. Сосудорасширяющий;
4. Контринсулярный.

При приеме внутрь эффект наступает в течение часа, а длительность действия равна 4-8 часам. При внутривенном введении мочегонный эффект наступает через 3-5 минут (в/м через 10-15 минут), достигая максимума через 30 минут. В целом эффект длится около 1, 5-3 часов.

Побочные эффекты.

Одной из наиболее часто встречающихся нежелательных реакций является гипокалиемия, которая сопровождается слабостью всех мышц, анорексией, запорами и нарушениями ритма сердечных сокращений. Этому способствует также и развитие гипохлоремического алкалоза, хотя данный эффект особого значения не имеет, поскольку действие данных препаратов не зависит от реакции среды.

Основные принципы борьбы с гипокалиемией :

- прерывистое назначение мочегонных средств, вызывающих потерю калия;
- комбинирование их с калийсберегающими диуретиками;
- ограничение натрия в пище;
- обогащение путем богатой калием диеты (изюм, курага, печеный картофель, бананы);
- назначение препаратов калия (аспаркам, панангин).

Препараты этой группы также задерживают секрецию мочевой кислоты, вызывая тем самым явления гиперурикемии. Это особенно важно учитывать у больных, страдающих подагрой.

Помимо гиперурикемии препараты могут вызвать явления гипергликемии и обострение сахарного диабета. Этот эффект наиболее вероятен у больных с латентным и манифестным типами течения диабета.

Способствуя повышению концентрации атрия в эндолимфе внутреннего уха, данные препараты вызывают ототоксический эффект (поражение слуха). При этом, если использование фуросемида вызывает обратимые изменения, то применение урегита, как правило, сопровождаются необратимыми нарушениями слухового аппарата.

Следует также сказать о невозможности сочетания фуросемида и этакриновой кислоты с нефро- и ототоксичными антибиотиками (цепорин, цефалоридин - цефалоспорины первого поколения), аминогликозидными антибиотиками (стрептомицин, канамицин и др.), которые тоже оказывают повреждающее побочное действие на орган слуха.

При применении препаратов внутрь отмечаются незначительные, легкие диспепсические расстройства.

При приеме возможны кожные сыпи, снижение числа эритроцитов, лейкоцитов крови, поражения печени, поджелудочной железы. В эксперименте препараты иногда оказывают тератогенное действие.

Показания к применению :

- в таблетках :

1. При хронических отеках, обусловленных хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени, хроническим нефритом;

2. Как препараты выбора при сердечной недостаточности с тяжелыми нарушениями гемодинамики;

3. В комплексной терапии больных с гипертонической болезнью.

- в растворе (в/в) :

1. При остром отеке мозга и легких (дегидратационная терапия, отнятие воды из тканей);

2. При необходимости проведения форсированного диуреза (при острых медикаментозных отравлениях и отравлениях другими химическими веществами, выделяющимися преимущественно с мочой);

3. Гиперкальциемия различного генеза;

4. При гипертоническом кризе;

5. При острой сердечной недостаточности.

Доза фуросемида, впрочем как и любого другого мочегонного средства, считается правильно подобранной тогда, когда для данного больного диурез в период активной терапии увеличивается до 1, 5-2 литров/сутки.

Этакриновая кислота имеет те же показания к применению, что и фуросемид, за исключением гипертонической болезни, так как она непригодна для длительного применения.

Противопоказания к назначению мощных диуретиков :

- гиповолемия, выраженная анемия, почечная и печеночная недостаточность.

К препаратам мощного, но кратковременного действия относят также торасемид, буметанид, пиретанид.

Диуретики средней силы (производные бензотиадиазина или тиазидные диуретики)

Типичный представитель ДИХЛОТИАЗИД (Dichlothiazidum; в таб. по 0, 025 и 0, 100). Хорошо всасывается из ЖКТ. Мочегонный эффект развивается через 30-60 минут, достигает максимума через два часа и продолжается 10-12 часов.

Препараты этой группы снижают активную реабсорбцию хлора, соответственно, пассивную натрия и воды в широкой части восходящей части петли Генле.

Механизм действия препарата связан с уменьшением энергообеспечения процесса переноса хлора через базальную мембрану. Кроме того, тиазидные диуретики умеренно угнетают активность карбоангидразы, что также увеличивает натрийурез. Хлорурез под действием данного препарата осуществляется в количестве, эквивалентном натрийурезу (то есть хлорурез возрастает также на 5-8%). При использовании препарата отмечается умеренная потеря гидрокарбонатного аниона, магния, но увеличение в плазме крови ионов кальция и мочевой кислоты.

Среди всех мочегонных средств тиазиды оказывают наиболее выраженное калийуретическое действие; между тем тиазиды оказывают также наиболее выраженный антигипертензивный эффект, который объясняется мочегонным действием (уменьшение ОЦК), а также снижением содержания натрия в сосудистой стенке, что снижает сосудосуживающие реакции биологически активных веществ. Дихлотиазид также потенцирует действие гипотензивных средств, используемых одновременно с ним.

Данный препарат уменьшает диурез и чувство жажды при несахарном мочеизнурении, снижая при этом повышенное осмотическое давление плазмы крови.

Достоинства тиазидных диуретиков:

1. достаточная активность действия;

2. действуют достаточно быстро (через 1 час);

3. действуют достаточно долго (до 10-12 часов);

4. не вызывают выраженных изменений в кислотно-основном состоянии.

Недостатки тиазидных диуретиков:

1. Так как препараты этой группы действуют преимущественно в дистальных канальцах, они в большей степени вызывают гипокалиемию. По этой же причине развивается гипомагниемия, а ионы магния необходимы для поступления калия внутрь клетки.

2. Применение тиазидов приводит к задержке в организме солей мочевой кислоты, что может спровоцировать артралгии у больного с подагрой.

3. Препараты повышают уровень сахара в крови, что у больных сахарным диабетом может привести к обострению заболевания.

4. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, понос, слабость).

5. Редкое, но опасное осложнение - развитие панкреатита, поражения ЦНС.

Показания к применению:

1. Наиболее широко используется при хронических отеках, связанных с хронической сердечной недостаточностью, патологией печени (цирроз), почек (нефротический синдром).

2. При комплексном лечении больных с гипертонической болезнью.

3. При глаукоме.

4. При несахарном диабете (пародоксальный эффект, механизм

которого не ясен, но снижается ОЦК, следовательно, снижается чувство жажды).

5. При идиопатической кальциурии и оксалатных камнях.

6. При отежном синдроме новорожденных.

Близкими по активности к тиазидам, но превосходящими их по длительности действия являются препараты КЛОПАМИД (БРИНАЛЬДИКС) и ОКСОДОЛИН (ГИГРОТОН), а также ИНДАПАМИД и ХЛОРТАЛИДОН.

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

СПИРОНОЛАКТОН (верошпирон; Spironolactonum, Verospironum, "Геден Рихтер", Венгрия; в таб. по 0, 025) - слабый калийсберегающий диуретик, являющийся конкурентным антагонистом альдостерона. Спиринолактон по химической структуре очень похож на альдостерон (стероид), а потому блокирует альдостероновые рецепторы в дистальном канальцах нефрона, что нарушает обратное поступление (реабсорбцию) натрия в клетку почечного эпителия и увеличивает экскрецию натрия и воды с мочой. Этот диуретический эффект развивается медленно - через 2-5 суток и довольно слабо выражен. Торможение реабсорбции профильтрованного в клубочках натрия составляет не более 3%. Вместе с тем, торможение калийуреза проявляется сразу же после введения препарата. Активность спиринолактона не зависит от кислотно-основного состояния. Препарат обладает существенной длительностью действия (до нескольких суток). Это препарат медленного, но длительного действия. Препарат повышает калийурез, оказывает прямое положительное инотропное действие на сердечную мышцу.

Показания к применению:

1. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона - опухоль надпочечников). При этой патологии верошпирон используют как препарат консервативной терапии.

2. При вторичном гиперальдостеронизме, развивающемся при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефропатическом синдроме .

3. В комплексной терапии больных гипертонической болезнью.

4. Спиринолактон показан для комбинирования его с другими диуретиками, вызывающими гипокалиемию, то есть для коррекции калиевого баланса, нарушенного при использовании других мочегонных средств (тиазиды, диакарб).

5. Препарат назначают при подагре и сахарном диабете.

6. Спиринолактон назначают также для усиления кардиотонического действия сердечных гликозидов (здесь также важен тот факт, что спиринолактон тормозит калийурез).

Побочные эффекты:

1. Диспепсические расстройства (боли в животе, диарея).

2. При длительном использовании совместно с препаратами калия - гиперкалиемия.

3. Сонливость, головные боли, кожные сыпи.

4. Гормональные расстройства (препарат имеет стероидное строение): - у мужчин - может возникнуть гинекомастия; - у женщин - вирилизация и нарушения менструального цикла

5. Тромбоцитопения.

Препарат этой же группы - ТРИАМТЕРЕН (птерофен). Выпускается в капсулах по 50 мг. Слабый калийсберегающий диуретик, начало действия через 2 - 4 часа, продолжительность эффекта - 7-16 часов. Нарушает реабсорбцию натрия в собирательных трубочках и тормозит калийурез (дистальные отделы). Препарат усиливает действие других мочегонных средств, особенно тиазидов, предотвращая развитие гипокалиемии. Способствует выведению уратов. Оказывает гипотензивное действие достаточной силы. Препарат нельзя назначать беременным женщинам, так как происходит угнетение редуктазы, фермента, переводящего фолиевую кислоту в фолиниевую.

Калийсберегающим диуретиком слабой силы, по средней продолжительности действия является также препарат АМИЛОРИД (таб. по 5 мг). Препарат ТРИАМПУР является комбинацией триамтерена и дихлотиазида.

ПРЕПАРАТЫ - ИНГИБИТОРЫ КАРБОНАТГИДРАЗЫ (КАГ)

ДИАКАРБ (Diacarb; фонурит, диамокс; в порошках и таблетках по 0, 25 или в ампулах по 125; 250; 500 мг). Препарат является мочегонным средством средней скорости и длительности действия (эффект возникает через 1-3 часа и длится около 10 часов, при внутривенном введении - через 30-60 минут, в течение 3-4 часов).

Препарат ингибирует фермент карбоангидразу, который в норме способствует соединению в нефроцитах углекислого газа и воды с образованием угольной кислоты. Кислота диссоциирует на протон водорода и гидрокарбонат-анион, который поступает в кровь, а протон водорода - в просвет канальцев, обмениваясь на реабсорбируемый ион натрия, который вместе с гидрокарбонат-анионом пополняет щелочной резерв крови.

Снижение активности КАГ при применении диакарба происходит в проксимальных отделах нефрона, что приводит к снижению образования в клетках канальцев угольной кислоты. Это обуславливает снижение поступления в кровь гидрокарбонат-аниона, служащего для пополнения щелочного резерва крови, и поступления в мочу иона водорода, обменивающегося на ион натрия. В результате увеличивается выведение натрия с мочой в виде гидрокарбонатов; реабсорбция хлора меняется мало. Последнее в сочетании с уменьшением образования и поступления в кровь гидрокарбонатного аниона приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза. Компенсаторно повышается калийурез, что ведет к гипокалиемии.

Снижение активности КАГ диакарбом в эндотелиальных клетках, клетках хориоидального сплетения, ведет к снижению секреции и улучшению оттока спинномозговой жидкости, что способствует снижению внутричерепного давления. Диакарб понижает продукцию внутриглазной жидкости и снижает внутриглазное давление, особенно значимо у больных с острым приступом глаукомы.

Обмен натрия на калий ведет к тому, что этот диуретик, являясь сравнительно слабым мочегонным средством (торможение реабсорбции натрия не более 3%), вызывает сильнейшую гипокалиемию. Кроме того, в связи с тем, что гидрокарбонат натрия не поступает обратно в кровь на пополнение щелочных резервов, развивается сильнейший ацидоз, а в условиях ацидоза действие диакарба прекращается. Таким образом, можно сделать вывод, что диакарб как мочегонное средство используется редко.

Показания к применению:

1. При лечении больных с острым приступом глаукомы (можно в/в).
2. Черепно-мозговая травма с повышением внутричерепного давления.
3. При некоторых формах малых приступов эпилепсии.
4. В сочетании с петлевыми диуретиками для профилактики или устранения метаболического алкалоза.
5. При отравлении салицилатами или барбитуратами для увеличения диуреза и щелочности мочи.
6. При значительном повышении содержания мочевой кислоты в крови с угрозой выпадения ее в осадок при лейкозах, лечении цитостатиками.
7. Для профилактики высотной болезни.

Диакарб назначают по 0, 25 - 1 таблетке на 1 прием в сутки ежедневно в течение 3 - 4 дней с последующим перерывом на 2-3 суток, затем такие курсы и повторяют на протяжении 2-3 недель.

ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

К этой группе мочегонных средств относятся маннитол, концентрированные растворы глюкозы, глицерин. Объединяют эти препараты в одну группу общие механизмы действия. Последние обуславливают то, что диуретический эффект этих мочегонных средств сильный, мощный.

МАННИТОЛ (МАННИТ; Mannitolum)- шестиатомный спирт, являющийся наиболее сильным из существующих осмотических диуретиков. Он способен увеличить диурез на 20% от всего профильтровавшегося в клубочках натрия.

Выпускается в герметически закрытых флаконах по 500 мл, содержащих 30, 0 препарата, а также в ампулах по 200, 400, 500 мл 15% раствора.

Выводится медленно. При внутривенном введении, находясь в крови, маннитол, как и другие диуретики этой группы, резко повышает осмотическое давление в плазме крови, что приводит к притоку жидкости из тканей в кровь и увеличению ОЦК ("высушивающий эффект"). Это приводит к снижению реабсорбции натрия и воды в дистальной части нефрона, а также

обуславливает усиление фильтрации в клубочках. Кроме того, маннитол хорошо фильтруется через мембрану клубочков и создает высокое осмотическое давление в моче, а реабсорбции в канальцах не подвергается. Маннитол не подвергается биотрансформации и выводится неизменным, а потому постоянно притягивает воду и первично выводит ее за собой. Применение осмотических диуретиков не сопровождается гипокалиемией и изменением кислотно-основного состояния.

По способности выводить воду из организма, маннитол - почти самый сильный препарат.

Показания к применению:

1. Предупреждение развития или ликвидация отека мозга (шок, опухоль мозга, абцесс) является наиболее распространенным показанием.

2. Маннитол показан как средство дегидратационной терапии при отеке легких, возникшем после токсического действия на них бензина, скипидара, формалина; а также при отеке гортани.

3. При проведении форсированного диуреза, в частности при отравлении лекарственными средствами (барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, ПАСК, борной кислотой), при переливании несовместимой крови.

4. При остром приступе глаукомы.

5. Для уменьшения повреждения канальцев почек при резком падении фильтрации (у больных с шоками, ожогами, сепсисом, перитонитом, остеомиелитом, у которых препарат улучшает почечный кровоток), при тяжелых отравлениях гемолитическими ядами (выпадение в осадок белков, гемоглобина- опасность закупорки почечных канальцев и развития анурии).

Побочные эффекты:

- головная боль, тошнота, рвота, иногда аллергические реакции.

ИММУНОАКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация иммуноактивных средств :

A : Иммуностимулирующие средства :

I ИС бактериального происхождения

1. Вакцины (BCG, CP)

2. Микробные липополисахариды Гр-отрицательных бактерий (продионозан, пирогенал и др.)

3. Низкомолекулярные иммунокорректоры

II Препараты животного происхождения

1. Препараты тимуса, костного мозга и их аналоги (тималин, тактивин, тимоген, виллозен, миелопид и др.)

2. Интерфероны (альфа, бета, гамма)

3. Интерлейкины (ИЛ-2)

III Препараты растительного происхождения

1. Дрожжевые полисахариды (зимозан, декстраны, глюканы)

IV Синтетические иммуноактивные средства

1. Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота, диуцифон)

2. Производные имидазола (левамизол, дибазол)

3. Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)

V Регуляторные пептиды (тафцин, доларгин)

VI Другие иммуноактивные средства (витамины, адаптогены)

B : Иммуносупрессирующие средства

I Глюкокортикоиды

II Цитостатики

1. Антиметаболиты

а) антогонисты пурина;

б) антогонисты пиримидина;

в) антогонисты аминокислот;

г) антогонисты фолиевой кислоты.

2. Алкилирующие средства

3. Антибиотики

4. Алкалоиды

5. Ферменты и ингибиторы ферментов

Наряду с вышеперечисленными средствами выделяют физические и биологические методы воздействия на иммунитет :

1. Ионизирующее излучение

2. Плазмаферез

3. Дренаж грудного лимфатического протока

4. Антилимфоцитарная сыворотка

5: Моноклональные антитела

Патология иммунных процессов встречается очень часто. По далеко неполным данным - участие, в той или иной степени, иммунной системы в патогенезе заболеваний внутренних органов доказано для 25% больных, находящихся в терапевтических поликлиниках страны.

Стремительное развитие экспериментальной и клинической иммунологии, углубление знаний о патогенезе иммунных нарушений при различных заболеваниях, определили необходимость разработки методов иммунокоррекции, развития экспериментальной и клинической иммунофармакологии. Таким образом, сформировалась особая наука - иммунофармакология, новая медицинская дисциплина, основной задачей которой является разработка фармакологической регуляции нарушенных функций иммунной системы с применением иммуноактивных (иммуотропных) средств. Действие этих средств направлено на нормализацию функций клеток, участвующих в иммунном ответе. Здесь возможна модуляция двух состояний, встречающихся в клинике, а именно иммуносупрессии или иммуностимуляции, что существенно зависит от особенностей иммунного ответа больного. В связи с этим возникает проблема проведения оптимальной иммунотерапии, модулирующей иммунитет в клинически необходимом направлении. Таким образом главная цель иммунотерапии - направленное воздействие на способность организма больного к иммунному ответу.

Исходя из этого, а также учитывая то, что в клинической практике врача может возникнуть необходимость в проведении как иммуносупрессии, так и иммуностимуляции, - все иммуноактивные средства разделены на иммунодепрессанты и иммуностимуляторы.

Иммуностимуляторами называют, как правило, лекарственные средства, интегрально, в целом увеличивающие гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Ввиду сложности выбора конкретного средства, схемы и продолжительности терапии следует более подробно остановиться на характеристиках и клиническом применении наиболее перспективных иммуностимулирующих препаратов, прошедших опробацию в клинике.

Необходимость стимулирования иммунной системы возникает при развитии вторичных иммунодефицитов, то есть при снижении функции эффекторных клеток иммунной системы, вызванном опухолевым процессом, инфекционными, ревматическими,

бронхолегочными заболеваниями, пиелонефритом. что в итоге приводит к хронизации заболевания, развитию оппортунистической инфекции, резистентности к антибактериальному лечению.

Главной особенностью иммуностимуляторов является то, что их действие направлено не на патологический очаг или возбудителя болезни, а на неспецифическую стимуляцию популяций моноцитов (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций).

По типу воздействия существуют два способа усиления иммунного ответа :

1. Активный
2. Пассивный

Активный способ, как и пассивный бывает специфическим и неспецифическим.

Активный специфический способ усиления иммунного ответа включает в себя применение методов оптимизации схемы введения антигена и антигенной модификации.

Активный неспецифический способ усиления иммунного ответа включает в свою очередь использование адьювантов (Фрейнда, БЦЖ, и др.), а также химических и других препаратов.

Пассивный специфический способ усиления иммунного ответа включает использование специфических антител, в том числе моноклональных антител.

Пассивный неспецифический способ включает введение гамма-глобулина плазмы донора, трансплантацию костного мозга, использование аллогенных препаратов (тимических факторов, лимфокинов).

Поскольку в клинических условиях существуют определенные ограничения, основным подходом к иммунокоррекции является неспецифическая терапия.

В настоящее время количество иммуностимулирующих средств, используемых в клинике, достаточно велико. Все существующие иммуноактивные средства используются как препараты патогенетической терапии, способные влиять на различные звенья иммунного ответа, а потому эти средства можно рассматривать как гомеостатические агенты.

По химической структуре, способу получения, механизму действия эти средства представляют разнородную группу, поэтому единой классификации не существует. Наиболее удобной представляется классификация иммуностимуляторов по происхождению :

1. ИС бактериального происхождения
2. ИС животного происхождения
3. ИС растительного происхождения
4. Синтетические ИС различной химической структуры
5. Регуляторные пептиды
6. Другие иммуноактивные средства

Имуностимуляторы бактериального происхождения включают в себя вакцины, липополисахариды Гр-отрицательных бактерий, низкомолекулярные иммунокорректоры.

Кроме индукции специфического иммунного ответа, все вакцины вызывают в разной степени иммуностимулирующие эффекты. Наиболее изучены вакцины БЦЖ (содержащая непатогенную бациллу Кальметта-Герена) и СР (*Corynebacterium parvum*) - псевдодифтерийные бактерии. При их введении увеличивается число макрофагов в тканях, усиливается их хемотаксис и фагоцитоз, наблюдается моноклональная активация В-лимфоцитов, увеличивается активность естественных киллерных клеток.

В клинической практике вакцины находят применение, главным образом, в онкологии, где основными показаниями для их использования являются профилактика рецидивов и метастазов после комбинированного лечения опухоленосителя. Обычно начало такой терапии должно на неделю опережать другие методы лечения. Для введения БЦЖ, например, можно использовать следующую схему: за 7 суток до операции, через 14 суток после нее и далее 2 раз в месяц в течение двух лет.

Побочные эффекты включают множество осложнений местного и системного характера :

- изъязвление в месте введения;
- длительная персистенция микобактерий в месте введения;

- регионарная лимфоаденопатия;
- боли в сердце;
- коллапс;
- лейкоцитопения;
- синдром ДВС;
- гепатит;
- СПИД.

При повторных введениях вакцины в опухоль могут развиваться анафилактические реакции.

Наиболее серьезная опасность при применении вакцин для лечения больных с новообразованиями - феномен иммунологического усиления опухолевого роста.

В связи с этими осложнениями, их высокой частотой, вакцины как иммуностимуляторы находят все меньшее применение.

Бактериальные (микробные) липополисахариды

Частота использования бактериальных липополисахаридов в клинике стремительно нарастает. Особенно интенсивно используются ЛПС грамотрицательных бактерий. ЛПС представляют собой структурные компоненты бактериальной стенки. Наиболее часто используют продигозан, получаемый из *Vac. prodigiosum* и пирогенал, получаемый из *Pseudomonas aeruginosa*. Оба препарата повышают устойчивость к инфекции, что достигается в первую очередь стимуляцией неспецифических факторов защиты. Препараты также увеличивают число лейкоцитов и макрофагов, усиливают их фагоцитарную активность, активность лизосомальных ферментов, продукцию интерлейкина-1. Вероятно поэтому ЛПС являются поликлональными стимуляторами В-лимфоцитов и индукторами интерферонов, и в отсутствие последних могут использоваться как их индукторы.

Продигозан (Sol. Prodigiosanum; по 1 мл 0,005% раствора) вводится внутримышечно. Обычно разовая доза для взрослых составляет 0, 5-0, 6 мл, детям 0, 2-0, 4 мл. Вводят с интервалом 4-7 дней. Курс лечения - 3-6 инъекций.

Пирогенал (Pyrogenalum в амп. по 1 мл (100; 250; 500; 1000 МПД минимальных пирогенных доз)) Доза препарата подбирается индивидуально каждому больному. Вводят внутримышечно однократно в сутки (через день). Начальная доза 25-50 МПД, температура тела при этом повышается до 37, 5-38 градусов. Либо вводят по 50 МПД, ежедневно увеличивая дозу на 50 МПД доведя до 400-500 МПД затем постепенно уменьшают ее по 50 МПД. Курс лечения до 10-30 инъекций, всего 2-3 курса с перерывом не менее 2-3 месяцев.

Показания к применению :

- при затяжных пневмониях,
- некоторые варианты туберкулеза легких,
- хронический остеомиелит,
- для снижения степени выраженности аллергических реакций (при атопической бронхиальной астме),
- для снижения заболеваемости анемией у больных с хроническим тонзиллитом (при профилактическом эндоназальном введении).

Пирогенал показан также :

- для стимуляции восстановительных процессов после повреждений и заболеваний ЦНС,
- для рассасывания рубцов, спаек, после ожогов, травм, спаечной болезни,
- при псориазе, эпидимите, простатите,
- при некоторых упорных дерматитах (крапивница),
- при хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов (длительное вяло текущее воспаление придатков),

- как дополнительное средство в комплексной терапии сифилиса.

Среди побочных эффектов отмечаются :

- лейкопения

- обострение хронических заболеваний кишечника, поносы.

Продигозан противопоказан при инфаркте миокарда, центральных нарушениях : озноб, головная боль, лихорадка, боль в суставах и пояснице.

Низкомолекулярные иммунокорректоры

Это принципиально новый класс иммуностимулирующих препаратов бактериального происхождения. Это пептиды с небольшой молекулярной массой. Известны много препаратов : бестатин, амастатин, ферфенецин, мурамилдипептид, биостим и др. Многие из них находятся на стадии клинического испытания.

Наиболее изучен бестатин , который особенно хорошо показал себя при лечении больных с ревматоидным артритом.

Во Франции в 1975 году получен низкомолекулярный пептид - мурамилдипептид (МДП), представляющий собой минимальный структурный компонент клеточной стенки микобактерий (сочетание пептида и полисахарида).

В клинике сейчас широко используется биостим - очень активный гликопротеид, выделенный из *Klebsiellae pneumoniae*. Это поликлональный В-лимфоцитарный активатор, индуцирует продукцию макрофагами интерлейкина-1 активирует продукцию нуклеиновых кислот, повышает макрофагальную цитотоксичность, увеличивает активность клеточных факторов неспецифической защиты.

Показан больным с бронхо-легочной патологией. Иммуностимулирующий эффект биостима достигается введением дозы 1-2 мг/сут. Действие стойкое, длительность - 3 месяца после прекращения введения препарата.

Побочных эффектов практически нет.

Говоря о иммуностимуляторах бактериального, но не корпускулярного происхождения в целом, следует выделить три основных этапа, а по сути три поколения иммуностимулирующих средств бактериального происхождения :

- создание очищенных бактериальных лизатов, они обладают специфическими свойствами вакцин и являются неспецифическими иммуностимуляторами. Лучшим представителем этого поколения является препарат Бронхомунал (*Bronchomunalum*; капсулы по 0,007; 0,0035) лизат восьми наиболее патогенных бактерий. Оказывает стимулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет, повышает число макрофагов в перитонеальной жидкости, а также число лимфоцитов и антител. Препарат применяется как вспомогательное средство при лечении больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей. При приеме бронхомунала возможны побочные эффекты в виде диспепсий и аллергических реакций. Основной недостаток данного поколения иммуностимулирующих средств бактериального происхождения в слабой и нестойкой активности.

- создание фракций клеточных оболочек бактерий, которые оказывают выраженное иммуностимулирующее действие, но не обладают свойствами вакцин, то есть не вызывают образование специфических антител.

- сочетание бактериальных рибосом и фракций клеточных оболочек представляет собой препараты нового поколения. Типичным представителем его является Рибомунал (*Ribomunalum*; в таб. по 0,00025 и аэрозоль 10 мл) - препарат, содержащий рибосомы 4 основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* A, *Haemophilus influenzae*) и мембранные протеогликаны *Klebsiella pneumoniae*. Используется в качестве вакцины для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. Эффект достигается путем повышения активности натуральных киллеров, В-лимфоцитов, повышения уровня ИЛ-1, ИЛ-6, альфа-интерферона, секреторного иммуноглобулина А, а также путем повышения активности В-лимфоцитов и образования специфических сывороточных антител к 4 рибосомальным антигенам. Существует определенный режим приема препарата : по 3 таблетки утром в течение 4 дней в неделю на протяжении 3 недель, а затем в течение

4 дней в месяц на протяжении 5 месяцев; подкожно : вводят 1 раз в неделю в течение 5 недель, а затем 1 раз в месяц на протяжении 5 месяцев.

Препарат снижает число обострений, длительность эпизодов инфекций, частоту назначения антибиотиков (на 70%) и вызывает повышение гуморального ответа.

Наибольшая эффективность препарата проявляется при его парентеральном введении.

При подкожном введении возможны местные реакции, а при ингаляционном - переходящий ринит.

Иммуноактивные препараты животного происхождения

Данная группа является наиболее широко и часто используемой. Наибольший интерес в ней представляют :

1. Препараты тимуса, костного мозга и их аналоги;

2. Новая группа стимуляторов В-лимфоцитов:

- интерфероны;

- интерлейкины.

Препараты тимуса

С каждым годом увеличивается число соединений, получаемых из тимуса и различающихся по химическому составу, биологическим свойствам. Действие их таково, что в итоге происходит индукция созревания предшественников (прекурсоров) Т-лимфоцитов, обеспечивается дифференцировка и пролиферация зрелых Т-клеток, экспрессия на них рецепторов, также происходит усиление противоопухолевой резистентности и стимуляция репаративных процессов.

Наиболее часто в клинике применяются следующие препараты вилочковой железы :

- тималин;

- тимоген;

- тактивин;

- вилозен;

- тимоптин.

Тималин - комплекс полипептидных фракций, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Выпускается во флаконах в виде лиофилизированного порошка.

Применяется в качестве иммуностимулятора при :

- заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета;

- при острых и хронических гнойных процессах и воспалительных заболеваниях;

- при ожоговой болезни;

- при трофических язвах;

- при угнетении иммунитета и кроветворной функции после лучевой терапии или химиотерапии у онкологических больных.

Вводят препарат внутримышечно по 10-30 мг ежедневно в течение 5-20 дней. При необходимости курс повторяют через 2-3 месяца.

Аналогичный препарат - тимоптин (в отличие от тималина не действует на В-клетки).

Тактивин - также имеет гетерогенный состав, то есть состоит из нескольких термостабильных фракций. Является более активным нежели тималин. Обладает следующим действием :

- восстанавливает число Т-лимфоцитов у больных с их низким содержанием (особенно Т-супрессорного звена);

- повышает активность натуральных киллеров, а также киллерную активность лимфоцитов;

- в низких дозах стимулирует синтез интерферонов.

Тимоген (в виде раствора для инъекций и раствора для инстилляций в нос) - еще более очищенный и более активный препарат. Возможно получение его синтетическим путем. Значительно превосходит по активности тактивин.

Хороший эффект при приеме перечисленных препаратов достигается при :

- терапии больных ревматоидным артритом;

- СКВ;
- при ювенильном ревматоидном артрите;
- при рецидивирующем герпетическом поражении;
- у детей с лимфопролиферативными заболеваниями;
- у больных с первичным иммунодефицитом;
- при кожно-слизистом кандидозе.

Существенным условием успешного использования препаратов тимуса является изначально измененные показатели функции Т-лимфоцитов.

Вилозен - небелковый низкомолекулярный экстракт тимуса крупного рогатого скота - стимулирует у людей пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, подавляет образование реактивов и развитие ГЗТ. Наилучший эффект достигается при лечении больных аллергическим ринитом, риносинуситом, поллинозами.

Препараты тимуса, по сути являясь факторами центрального органа клеточного иммунитета, корректируют именно Т-звено и макрофаги организма.

В последние годы широко используются новые, более активные средства, действие которых направлено на В-лимфоциты и плазматические клетки. Эти вещества продуцируются клетками костного мозга. На основе низкомолекулярных пептидов, выделенных из супернатантов костно-мозговых клеток животных и человека. Одним из препаратов этой группы является В-активин или миелопид, оказывающий избирательное действие на В-систему иммунитета.

Миелопид активирует клетки, продуцирующие антитела, избирательно индуцирует синтез антител в момент иаксимального развития иммунной реакции, усиливает активность Т-эффекторов-киллеров, а также оказывает анальгезирующее действие.

Доказано, что миелопид действует на неактивные в данный момент времени популяции В-лимфоцитов и плазматических клеток, увеличивая число антителпродуцентов без увеличения продукции ими антител. Миелопид также усиливает противовирусный иммунитет и показан прежде всего при :

- гематологических заболеваниях (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия, миелома);
- заболеваниях сопровождающихся потерей белка;
- ведении хирургических больных, а также после химио- и лучевой терапии;
- бронхолегочных заболеваниях.

Препарат нетоксичен и не вызывает аллергических реакций, не дает тератогенного и мутагенного эффектов.

Назначают миелопид подкожно в дозе 6 мг, на курс - 3 инъекции через день, повторные 2 курса через 10 дней.

Интерфероны (ИФ)- низкомолекулярные гликопептиды- большая группа иммуностимуляторов.

Термин "интерферон" возник при наблюдении за больными, перенесшими вирусную инфекцию. Оказалось, что в стадии реконвалесценции они были защищены, в той или иной степени, от воздействия других вирусных агентов. В 1957 году был открыт фактор, ответственный за этот феномен вирусной интерференции. Сейчас термином "интерферон" обозначают целый ряд медиаторов. Хотя интерферон выявлен в разных тканях, он происходит из разных видов клеток :

известно три типа интерферонов :

- JFN-альфа - из В-лимфоцитов;
- JFN-бета - из эпителиальных клеток и фибробластов;
- JFN-гамма - из Т- и В-лимфоцитов при содействии макрофагов.

В настоящее время все три типа могут быть получены с помощью генной инженерии и рекомбинантной технологии.

Наиболее общим свойством ИФ следует считать торможение трансляции м-РНК вирусного или клеточного происхождения. Это обуславливает антипролиферативное действие и антивирусный эффект.

ИФ оказывают также иммуностимулирующий эффект путем активации пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. В результате может усиливаться продукция иммуноглобулинов.

Интерфероны, несмотря на разнообразие генетического материала у вирусов, ИФ "перехватывают" их репродукцию на стадии обязательной для всех вирусов - блокируя начало трансляции, то есть начало синтеза вирусспецифических белков, а также распознают и дискриминируют вирусные РНК среди клеточных. Таким образом, ИФ являются веществами универсально широкого спектра противовирусного действия.

Медицинские препараты ИФ по составу делятся на альфа, бета и гамма, а по времени создания и применения на природные (I поколение) и рекомбинантные (II поколение).

I Природные интерфероны:

- альфа-фероны - человеческий лейкоцитарный ИФ (Россия), эгиферон (Венгрия), велферон (Англия);
- бета-фероны - торайферон (Япония).

II Рекомбинантные интерфероны:

- альфа-2А - реаферон (Россия), роферон (Швейцария);
- альфа-2В - интрон-А (США), инрек (Куба);
- альфа-2С - бераферон (Австрия);
- бета - бетасерон (США), фрон (Германия);
- гамма - гаммаферон (Россия), иммуноферон (США).

Заболевания, при лечении которых ИФ наиболее эффективны делятся на 2 группы :

1. Вирусные инфекции :

- наиболее изучены (тысячи наблюдений) различные герпетические и цитомегаловирусные поражения;
- менее изучены (сотни наблюдений) острые и хронические вирусные гепатиты;
- еще менее изучены грипп и др. респираторные заболевания.

2. Онкологические заболевания :

- волосатоклеточный лейкоз;
- ювенильная папиллома;
- саркома Капоши (СПИД-маркерное заболевание);
- меланома;
- неходжкинские лимфомы.

Важным преимуществом интерферонов является их низкая токсичность. Лишь при использовании мегадоз (в онкологии) отмечаются побочные эффекты : анорексия, тошнота, рвота, диарея, пирогенные реакции, лейко-тромбоцитопения, протеинурия, аритмии, гепатиты. Серьезность осложнений вызывает указание на четкость показаний.

Новое направление в иммуностимулирующей терапии связывают с использованием медиаторов межлимфоцитарных взаимоотношений - интерлейкинов (ИЛ). Известен тот факт, что ИФ индуцируя синтез ИЛ создают вместе с ними цитокиновую сеть.

В клинической практике апробируются 8 интерлейкинов (ИЛ1-8) имеющих определенные эффекты :

- ИЛ 1-3 - стимуляция Т-лимфоцитов;
- ИЛ 4-6 - рост и дифференцировка В-клеток и т. д.

Данные о клиническом применении имеются только для ИЛ-2 :

- существенно стимулирует функцию Т-хелперов, а также В-лимфоцитов и синтез интерферонов.

С 1983 года ИЛ-2 выпускается в рекомбинантной форме. Данный ИЛ испытан при иммунодефицитах вызванных инфекцией, опухолями, трансплантацией костного мозга, ревматическими болезнями, СКВ, СПИД. Данные противоречивы, много осложнений: лихорадка, рвота, диарея, увеличение массы тела, водянка, сыпь, эозинофилия, гипербилирубинемия, - идет разработка схем лечения, осуществляется подбор доз.

Очень важной группой иммуностимулирующих средств являются ростовые факторы. Наиболее ярким представителем данной группы является лейкомакс (GM-CSF) или молграмостим (фирма-производитель - Sandoz). Это рекомбинантный человеческий гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор (высокоочищенный водорастворимый белок из 127 аминокислот), таким образом являющий собой эндогенный фактор, участвующий в регуляции кроветворения и функциональной активности лейкоцитов.

Основные эффекты :

- стимулирует пролиферацию и дифференциацию предшественников кроветворных органов, а также рост гранулоцитов, моноцитов, увеличивая содержание зрелых клеток в крови;

- быстро восстанавливает защитные силы организма после химиотерапии (5-10 мкг/кг 1 раз в сутки);

- ускоряет восстановление после аутологичной пересадки костного мозга;

- обладает иммуностропной активностью;

- стимулирует рост Т-лимфоцитов;

- специфически стимулирует лейкопоз (антилейкопеническое средство).

Препараты растительного происхождения

В эту группу входят дрожжевые полисахариды, действие которых на иммунную систему менее выражено, чем действие бактериальных полисахаридов. Однако они менее токсичны, не обладают пирогенностью, антигенностью. Также как и бактериальные полисахариды, они активируют функции макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Выраженное влияние препараты данной группы оказывают на лимфоидные клетки причем это влияние на Т-лимфоциты более выражено, чем на В-клетки.

Дрожжевые полисахариды - прежде всего зимозан (биополимер дрожжевой оболочки *Saccharomyces cerevisi*; в амп. 1-2 мл), глюканы, декстраны эффективны при инфекционных, гематологических осложнениях, возникающих при радио и химиотерапии онкологических больных. Зимозан вводится по схеме : в/м по 1-2 мл через день, на курс лечения 5- 10 инъекций.

Используется также дрожжевая РНК - нуклеинат натрия (натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой гидролизом дрожжей и с помощью дальнейшей очистки). Препарат обладает широким спектром эффектов, биологической активности : ускоряются процессы регенерации, активируется деятельность костного мозга, стимулируется лейкопоз, возрастает фагоцитарная активность, а также активность макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, неспецифических факторов защиты.

Достоинство препарата в том, что точно известна его структура. Основным преимуществом препарата является полное отсутствие осложнений при его приеме.

Нуклеинат натрия эффективен при многих заболеваниях, но особенно показан при лейкопениях, агранулоцитозе, при острой и затяжной пневмонии, обструктивном бронхите, применяется также в восстановительном периоде у больных с патологией крови и у онкобольных.

Препарат применяют по схеме : внутрь 3-4 раза в сутки, суточная доза 0, 8 г - курсовая доза - до 60 г.

Синтетические иммуноактивные средства разных групп

1. Производные пиримидина :

- метилурацил, оротовая кислота, пентоксил, диуцифон, оксиметацил.

Препараты данной группы по характеру стимулирующего эффекта близки к препаратам дрожжевой РНК, так как они стимулируют образование эндогенных нуклеиновых кислот. Помимо этого препараты этой группы стимулируют деятельность макрофагов и В-лимфоцитов, повышают лейкопоз и активность компонентов системы комплемента.

Данные средства используют как стимуляторы лейкопоза и эритропоза (метилурацил), антиинфекционной резистентности, а также для стимуляции процессов репарации и регенерации.

Среди побочных эффектов выделяют аллергические реакции и явление обратного эффекта при тяжелых лейкопениях и эритропениях.

2. Производные имидазола :

- левамизол, дибазол.

Левамизол (Levamisolum; в таблетках по 0, 05; 0, 15) или декарис - гетероциклическое соединение первоначально было разработано как антигельминтный препарат, также доказано усиление им противоинфекционного иммунитета. Левамизол нормализует многие функции макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и Т-лимфоцитов (супрессоров). На В-клетки препарат прямого действия не оказывает. Отличительной особенностью левамизола является способность его восстанавливать нарушенную функцию иммунитета.

Наиболее эффективно применение данного препарата при следующих состояниях :

- рецидивирующий язвенный стоматит;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Шегрена, СКВ, склеродермия (ДЗСТ);
- аутоиммунные заболевания (хронический прогрессирующий гепатит);
- болезнь Крона;
- лимфогранулематоз, саркоидоз;
- дефекты Т-звена (синдром Вискотта-Олдриджа, кожно-слизистый кандидоз);
- хронические инфекционные заболевания (токсоплазмоз, лепра, вирусный гепатит, герпес);
- опухолевые процессы.

Ранее левамизол назначали в дозе 100-150 мг/сутки. Новые данные показали, что желаемого эффекта можно достичь при 1-3 разовом введении 150 мг/нед, при этом нежелательные эффекты снижаются.

Среди побочных эффектов (частота 60-75%) отмечают следующие :

- гиперестезия, бессонница, головная боль - до 10%;
- индивидуальная непереносимость (тошнота, снижение аппетита, рвота) - до 15%;
- аллергические реакции - до 20% случаев.

Дибазол - производное имидазола, в основном используемое как спазмолитик и антигипертензивное средство, но обладающее иммуностимулирующим действием путем увеличения синтеза нуклеиновых кислот, белков. Таким образом препарат стимулирует продукцию антител, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов, макрофагов, улучшает синтез интерферона, но действует медленно, поэтому используется для профилактики инфекционных заболеваний (грипп, ОРВИ). С этой целью дибазол принимают 1 раз в день ежедневно в течение 3-4 недель.

Существует ряд противопоказаний к применению, таковыми являются тяжелые заболевания печени и почек, а также беременность.

Регуляторные пептиды

Практическое использование регуляторных пептидов дает возможность наиболее физиологически и целенаправленно воздействовать на организм, в том числе на иммунную систему.

Наиболее всесторонне изучен Тафцин - тетрапептид из участка тяжелой цепи иммуноглобулина-G. Он стимулирует выработку антител, повышает активность макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров. В клинике тафцин используется с целью стимуляции противоопухолевой активности.

Из группы олигопептидов интерес представляет Доларгин (Dolarginum; порошок в амп. или во флак. по 1 мг - разводят в 1 мл физ. раствора; по 1 мг 1-2 раза в день, 15-20 дней) - синтетический аналог энкефалинов (биологически активные вещества класса эндогенных опиоидных пептидов, выделены в 1975 году).

Доларгин применяется как противоязвенный препарат, но как показали исследования, он обладает положительным действием на иммунную систему, причем более мощным чем циметидин.

Доларгин нормализует пролиферативный ответ лимфоцитов больных ревматическими заболеваниями, стимулирует активность нуклеиновых кислот; в целом стимулирует заживление ран, снижает экзокринную функцию поджелудочной железы.

Группа регуляторных пептидов имеет большие перспективы на рынке иммуноактивных препаратов.

Для выбора избирательной иммуноактивной терапии необходима комплексная количественная и функциональная оценка макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций с последующей формулировкой иммунологического диагноза и выбором иммуноактивных средств селективного действия.

Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения иммуностимуляторов не дают однозначного ответа на многие вопросы, касающиеся показаний к иммуностимуляции, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения.

При лечении иммуноактивными средствами индивидуализация терапии определяется следующим объективными предпосылками:

- структурной организацией иммунной системы, основу которой составляют популяции и субпопуляции лимфоидных клеток, моноцитов и макрофагов. Знание механизмов нарушения функций каждой из этих клеток, изменения взаимосвязей между ними и лежит в основе индивидуализации лечения;

- типологические нарушения иммунной системы при различных заболеваниях.

Таким образом у больных одним и тем же заболеванием при сходной клинической картине обнаруживаются различия в изменении функций иммунной системы, патогенетическая разнородность заболеваний.

В связи с разнородностью патогенетических расстройств в системе иммунитета целесообразно выделение клинико иммунологических вариантов болезни для избирательной иммуноактивной терапии. До настоящего времени нет единой классификации иммуностимулирующих средств.

Так как для клинических врачей деление иммуноактивных средств по происхождению, способам получения и химической структуре не очень удобно, представляется более удобной классификация этих средств по избирательности действия на популяции и субпопуляции моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Однако попытка такого разделения осложняется отсутствием селективности действия существующих иммуноактивных препаратов.

Фармакодинамические эффекты препаратов обусловлены одновременной ингибцией или стимуляцией Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, моноцитов и эффекторных лимфоцитов. Отсюда вытекают непредсказуемость конечного эффекта препарата и большой риск нежелательных последствий.

По силе воздействия на клетки иммуностимуляторы также отличаются друг от друга. Так, вакцина BCG и *S. parvum* больше стимулирует функцию макрофагов и меньше влияют на В- и Т-лимфоциты, Тимомиметики (препараты тимуса, Zn, левамизол), наоборот, оказывают большее действие на Т-лимфоциты, чем на макрофаги.

Пиримидиновые производные больше влияют на неспецифические факторы защиты, а миелопиды - на В-лимфоциты.

Кроме того существуют различия в активности влияния препаратов на определенную популяцию клеток. Например действие левамизола на функцию макрофагов слабее, чем вакцины BCG. Эти свойства иммуностимулирующих препаратов могут быть положены в основу их классификации по их относительной избирательности фармакодинамического эффекта.

Относительная избирательность фармакодинамического эффекта иммуностимуляторов :

1. Препараты, преимущественно стимулирующие неспецифические факторы защиты :

- производные пурина и пиримидина (изопринозин, метилурацил, оксиметацил, пентоксил, оротовая кислота);

- ретиноиды.

2. Препараты, преимущественно стимулирующие моноциты и макрофаги :

- нуклеинат натрия; - мурамилпептид и его аналоги;

- вакцины (BCG, CP) - растительные липополисахариды;
- липополисахариды Гр-негативных бактерий (пирогенал, биостим, продигозан).

3. Препараты, преимущественно стимулирующие Т-лимфоциты :

- соединения имидазола (левамизол, дибазол, иммунитиол);
- препараты тимуса (тимоген, тактивин, тималин, вилозен);
- препараты Zn; - лобензарит Na;
- интерлейкин-2 - тиобутарит.

4. Препараты, преимущественно стимулирующие В-лимфоциты :

- миелопиды (В-активин);
- олигопептиды (тафцин, даларгин, ригин);
- низкомолекулярные иммунокорректоры (бестатин, амастатин, форфеницин).

5. Препараты, преимущественно стимулирующие натуральные клетки-киллеры :

- интерфероны;
- противовирусные препараты (изопринозин, тилорон).

Несмотря на определенную условность предложенной классификации, это разделение необходимо, так как позволяет назначать препараты на основе не клинического, а иммунологического диагноза. Отсутствие препаратов селективного действия значительно затрудняет разработку методов комбинированной иммуностимуляции.

Таким образом для индивидуализации иммуноактивной терапии необходимы клинические и иммунологические критерии, прогнозирующие исход лечения.

АНТИБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА

От онкологических заболеваний на земном шаре умирает ежегодно 6 млн. человек. В борьбе со злокачественными новообразованиями большую роль играет медикаментозная терапия - один из трех основных методов воздействия на онкологического больного, помимо хирургического лечения и лучевой терапии. Каждый из этих методов может использоваться самостоятельно или в сочетании с другими. Сочетание оперативного вмешательства с лучевой терапией получило название комбинированного метода лечения. Совместное применение лекарственного лечения с лучевой терапией или с хирургическим вмешательством, а также использование всех трех методов одновременно, носит название комплексного лечения. В настоящее время от злокачественных заболеваний удается излечить 33-35% заболевших. Врачу общего профиля необходимо знать общую характеристику методов лечения злокачественных новообразований, принципы хирургического лечения методы и механизмы действия лучевой терапии, дозы и режимы облучения, а также классификацию и механизмы действия химиопрепаратов, показания и противопоказания к химиотерапии, принципиальные установки и уметь описать принципы оперативного лечения больных раком молочной железы, ЖКТ и др. Практический врач должен уметь своевременно назначить и ввести химиопрепарат или назначить необходимое сплечление больному со злокачественным процессом, обеспечить явку этого больного в онкодиспансер.

При проведении химиотерапии необходимо помнить о том, что химиопрепараты действуют на пролиферирующие клетки злокачественных новообразований, а также нормальных тканей (эффективность воздействия зависит от фазы клеточного цикла, в которой находятся клетки опухоли). Химиопрепараты обладают побочным токсическим действием. Поэтому химиотерапия должна проводиться по строгим показаниям с тщательным контролем за состоянием больного. Существует пять основных принципиальных установок проведения химиотерапии. Выполнение этих установок является обязательным.

Классификация химиопрепаратов

I. Синтетические противоопухолевые средства:

1. Алкилирующие препараты:

- а) хлорэтиламины (допан, сарколизин, циклофосфан, хлорбутин или лейкерон);
- б) этиленамины (тиодипин, тиофосфамид или ТиоТЭФ);

в) производные нитрозомочевины (нитрозометилмочевина);

г) производные метансульфоновой кислоты (миелосон).

2. Антиметаболиты:

а) антогонисты фолиевой кислоты (метотриксат);

б) антогонисты пурина (меркаптопурин);

в) антогонисты пиримидина (фторурацил, фторафур).

3. Синтетические препараты разных групп:

а) проспидин, спиразидин;

б) дикарбазин, натулан (прокарбазан);

в) цисплатин;

г) имидазолкарбоксамид (ДТИК). II. Природные противоопухолевые препараты:

1. Антибилтики (адриамицин, блеомицин, дактиномицин, рубомицин, брунеомицин, митомицин С и др.)

2. Средства растительного происхождения:

а) препараты из безвременника великолепного (колхамин);

б) препараты из барвинка розового (винбластин, винкристин);

в) ферменты (краснитин или L-аспарагиназа). III. Гормональные препараты и их антагонисты:

1. Андрогены (тестостерон пропионат, тестенат).

2. Эстрогены (синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол).

3. Кортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триампцинолон).

4. Антиэстрогены (цитозониум или тамоксифен).

5. Антиандрогены.

IV. Иммунологические препараты (интерфероны и др.)

Современные представления о механизме действия противоопухолевых препаратов

Избирательным действием на опухолевые клетки химиопрепараты не обладают они влияют на пролиферирующие клетки любых тканей и органов. Данное влияние препараты осуществляют различными путями, но чаще всего путем нарушения синтеза нуклеиновых кислот, что приводит к прекращению деления и разрушению опухоли. В зависимости от механизма действия химиопрепараты влияют на клетки находящиеся в разных фазах клеточного цикла, который состоит из четырех фаз. Три фазы из четырех приходятся на интерфазу:

I. В период интерфазы в клетке осуществляется ряд подготовительных процессов стимулирующих переход ее в состояние деления. В соответствие с этими процессами интерфаза подразделяется на три периода:

1) Накопление предшественников синтеза ДНК и белкового компонента хромосом, а также веществ ахроматического аппарата и митотических центров - период G (период пресинтеза);

2) Синтез ДНК и гистонного компонента хромосомы, удвоение хромосом и митотических центров - период S (период синтеза);

3) Накопление энергетических ресурсов, обеспечивающих кинетку митоза - период G-два (период премитоза).

Четвертая фаза - митоз.

Действие большинства химиопрепаратов не ограничивается одной фазой, разное по степени выраженности влияние оказывается на клетки, находящиеся в различных фазах митотического цикла.

Чаще всего, химиопрепараты оказывают действие на клетки, находящиеся в фазе пресинтеза, реже - в другие. При этом алкилирующие препараты, - путем алкилирования, соединяются с молекулами органических соединений, нарушая синтез ДНК и РНК и вызывая гибель клеток. Антиметаболиты делают клетки нежизнеспособными, включаясь в состав нуклеиновых кислот вместо сходных с ними по структуре клеточных метаболитов. Механизм действия антибиотиков, растительных и гормональных препаратов многообразен и не всегда полностью и достаточным образом изучен.

Чувствительность опухолей к противоопухолевым препаратам различна. При ряде новообразований химиотерапия приводит к полному излечению больных. Такими высокочувствительными опухолями являются хорионэпителиома матки, семинома яичка, опухоль Беркита, острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфогранулематоз.

Хороший клинический эффект удается получить при раке яичников, тела матки, молочной и предстательной желез, гемобластозах, некоторых костных опухолях.

Малой чувствительностью к химиотерапии обладает рак печени, поджелудочной железы, почек пищевода, матки, легкого.

Злокачественные опухоли различных органов чувствительны к определенным препаратам. Например при раке желудка и кишечника у 20-25% больных наблюдается эффект при лечении 5-фторурацилом и фторфураном (производные пиримидина). Плоскоклеточный рак кожи, пищевода, гортани чувствителен к биомицину; при мелкоклеточном раке легкого эффект может быть получен при применении циклофосфана, метотрексата, 5-фторурацила, производных нитрозомочевины.

Широким диапазоном чувствительности отличается рак молочной железы. На эту опухоль оказывают влияние циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, адриамицин, гормональные препараты.

Алкилирующие препараты

Сарколизин применяется при семиноме яичка, ретикулосаркоме, саркоме Юнга, миеломной болезни. Назначают как перорально, так и внутривенно.

Тиофосфамид (ТиоТЭФ) назначается при раке яичников, молочной железы, легкого.

Циклофосфан применяют при лимфогранулематозе, ретикулосаркоме, множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, раке яичников, молочной железы и др. Назначается в виде инъекций в/м и в/в, а также перорально.

Нитрозомочевина (НММ) применяется при мелкоклеточном раке легкого, при лимфогранулематозе и диссеминированной меланоме. Назначают в виде внутривенных инъекций.

Антиметаболиты

Метотрексат применяют при лейкозах, хорионэпителиоме матки. При полихимиотерапии опухолей яичка, рака молочной железы, легкого.

5-фторурацил обычно назначают при раке желудка, толстой киш

ки, поджелудочной железы, печени, яичников, молочной железы.

Показаниями к применению фторафура являются рак молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников.

Антибиотики

Адриамицин применяют при опухолях яичка, мягких тканей, остеогенная саркома, рака молочной железы и др.

Биомицин назначают при плоскоклеточном раке легкого, полости рта, гортани, пищевода.

Дактиномицин D в основном применяется при опухоли Вильмса, нейробластоме, хорионэпителиоме матки.

Основными показаниями к применению карминомицина являются саркомы мягких тканей, лимфо- и ретикулосаркома.

Препараты растительного происхождения

Винбластин применяют при лимфогранулематозе, хорионэпителиоме матки, рака молочной железы.

Винкристин же назначают при лейкозах и ретикулеззах, а также при нейробластоме. Препарат вводят внутривенно.

Прочие

Нтулон (прокарбозин) применяют при лимфогранулематозе, ретикулосаркоме. Препарат назначают внутривенно.

Имидазолкарбоксамид при меланоме.

Проспидин при раке гортани, саркоме Капоши.

Цисплатин назначают при опухоли яичка, яичника, раке шейки матки, раке легкого, лимфогранулематозе.

Гормональные препараты

Основными показаниями к применению переднизолона являются острый и хронический лейкоз и лимфолейкоз, лимфогранулематоз, поздняя стадия рака молочной железы и простаты.

Тамоксифен применяют при раке молочной железы.

Показания к применению химиотерапии

Широко используются при нормативном и радикальном лечении опухоленосителей.

Как самостоятельный метод радикального лечения химиотерапия применяется только при высокочувствительных опухолях. Чаще ее назначают с паллиативной целью при распространенных формах опухолей.

В последние годы химиотерапия используется совместно с хирургическим и лучевым методами для проведения комплексной терапии. Иногда химиотерапию назначают до оперативного лечения, с целью перевода распространенной опухоли в операбельное состояние.

В других случаях лекарственные препараты применяют после радикальной операции для уничтожения оставшихся в организме опухолевых клеток с целью профилактики метастазирования и рецидивирования опухоли. Этот вид терапии носит название адьювантной и длится около 1-2 лет после операции.

Методы введения химиопрепаратов

В основном эти препараты вводятся внутривенно или перорально, иногда внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутриартериально, а также в спинномозговой канал (метатриксат). Используют также внутрикостное введение.

Побочное действие В целом различают местное и общее токсическое влияние химиопрепаратов.

Местное побочное действие:

- некроз мягких тканей при попадании препаратов под кожу; - флеботромбоз, тромбофлебит.

Необходимо помнить о том, что введение химиопрепаратов является врачебной манипуляцией.

Общее токсическое действие:

- таковое чаще всего оказывается на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения);

- очень выражена реакция эпителия ЖКТ (тошнота, рвота, понос); - возможно поражение кожи и репродуктивных органов; - реже возникают осложнения со стороны сердца, печени, легких. Обычно степень выраженности и специфичность побочных эффектов связана с особенностями используемых средств: - для адриамицина характерна кардиотоксичность; - блеомицин, производные нитрозомочевины могут вызвать пневмониты и легочный фиброз;

- при применении 5-фторурацила возможны изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ-кровотечения;

- лечение винбластином и винкристином может явиться причиной токсических полиневритов;

- платидиам отличается нефротоксичностью; - для метотрексата, карминомицина характерна гепатотоксичность;

- проспидин может вызвать головокружение, парестезии. Степень выраженности побочных эффектов зависит от дозы препарата, но варьирует у отдельных больных.

Противопоказания к химиотерапии Токсическое действие химиопрепаратов иногда ограничивает возможность их клинического применения. Химиопрепараты противопоказаны:

- беременным;

- больным в терминальной стадии заболевания, в состоянии кахексии;

- при выраженной сердечно-легочной недостаточности; - при тяжелых органических патологиях печени и почек; - при декомпенсированном сахарном диабете; - выраженная анемия (гемоглобин менее 60 г/л), лейкопения (менее 3 млн. в литре), тромбоцитопения (менее 1 млн. в литре);

- выраженная аллергия.

Принципиальные установки Недопустимо применение химиотерапии вместо хирургического вмешательства, если путем последнего можно достичь радикального эффекта.

Эффективность препаратов возрастает в связи с увеличением их концентрации в очаге, но токсические эффекты сдерживают повышение дозы. Поэтому высокие ударные дозы применяют лишь в том случае, когда есть возможность снизить токсический эффект путем введения специальных антидотов (например для метотрексата таковым является лейковорин), или когда больной нуждается в экстренной помощи (опухоль средостения со сдавлением трахеи). Устойчивый эффект возможен лишь при проведении повторных курсов лечения. Интервалы лечебных курсов не должны превышать 1 месяца. Во избежание развития привыкания необходима смена препаратов.

Эффективность химиотерапии повышается при использовании комбинации препаратов. Лечение больных комбинацией препаратов является основной методикой химиотерапии. Необходимо применять различные химиопрепараты с разными механизмами действия. Некоторые из разработанных комбинаций оказались настолько эффективными, что используются в качестве оптимальных стандартных схем при лечении ряда злокачественных опухолей. Например: - CAMP (циклофосфан, адриамицин, метотрексат, прокарбазан) при раке легкого;

- MOPP (эμβихин или мустарген, винкристин или онковин, натулан или прокарбазин, преднизолон) при лимфогранулематозе; - VAMP (винкристин, метотрексат или аметоптерин, меркаптопурин, преднизолон) при острых лейкозах, злокачественных лимфомах;

- CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил); - Э+3 (циторабин, рубомицин) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни;

- COP (циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при хронических лимфолейкозах;

- VACOP (блеомицин, адриамицин, циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни.

В процессе и после окончания лечения необходимо тщательное наблюдение за больным (при снижении количества лимфоцитов, тромбоцитов - дозу препарата снижают).