

М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский

КУРС ЛЕКЦИЙ

ПО ФАРМАКОЛОГИИ

(в 2-х томах)

Витебск 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ С КУРСОМ
ФАКУЛЬТЕТА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ**

М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский

КУРС ЛЕКЦИЙ

ПО ФАРМАКОЛОГИИ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 и 4 КУРСОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

(в 2-х томах)

ТОМ 1

**Рекомендовано Учебно-методическим объединением Республики Беларусь по
медицинскому образованию по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» в качестве
пособия для студентов высших учебных заведений**

Витебск 2013

УДК 615: 371.3(07)
ББК 52.81я73
К64

Рецензенты:

Хапалюк А.В., заведующий кафедрой клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Захаренко А.Г., заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, кандидат медицинских наук, доцент, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Конорев М.Р.

К64 Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: Том 1; Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2013. – 244 с.

ISBN 978-985-466-675-4

Пособие соответствует типовой программе по фармакологии для студентов фармацевтического факультета и предназначено для студентов 3 и 4 курса фармацевтического факультета, факультета подготовки иностранных граждан, а также может быть полезным для студентов других факультетов и старших курсов, и может быть использовано в практической деятельности магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов.

УДК 615:371.3(07)
ББК 52.81я73

ISBN 978-985-466-675-4

© Конорев М.Р., Крапивко И.И.,
Рождественский Д.А., 2013
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	9
Определение фармакологии и ее место среди других медико-биологических наук. Цели и задачи фармакологии	9
Природа лекарств	9
Источники получения лекарственных средств. Пути изыскания новых лекарственных средств	10
Этапы внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику	11
Номенклатура лекарств. Понятие о международных непатентованных и фирменных (торговых) наименованиях лекарств.....	12
Основные понятия лекарствоведения (понятие о лекарственном средстве, лекарственной форме).....	13
Классификация лекарственных средств.....	13
Общая фармакология.....	14
Основы фармакокинетики	14
Пути и способы введения лекарственных средств в организм. Их классификация, общая и сравнительная характеристика. Факторы, обуславливающие выбор пути введения	14
Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны: фильтрация, диффузия, транспорт с участием переносчиков, эндо- и экзоцитоз. Факторы, влияющие на процессы абсорбции лекарственных веществ. Понятие о биодоступности.....	20
Транспорт и распределение лекарств в организме. Связывание лекарственных веществ белками плазмы крови. Транспорт через гистогематические барьеры. Депонирование лекарств в тканях. Объем распределения	23
Биотрансформация лекарственных веществ в организме. Несинтетические и синтетические реакции метаболизма лекарств. Роль микросомальных ферментов печени. Эффект первого прохождения. Внепеченочный метаболизм лекарственных веществ. Понятие о «пролекарствах». Индивидуальные различия в скорости инактивации лекарств и причины их обуславливающие.....	25
Пути выведения лекарств из организма. Механизмы почечной экскреции и факторы, влияющие на выделение веществ с мочой. Циркуляция лекарственных веществ в организме.....	28
Элиминирование лекарств. Клиренс как интегральный показатель элиминирования. Понятие о периоде полувыведения	30
Основы фармакодинамики	31
Понятие о фармакологическом эффекте. Механизм возникновения первичных фармакологических эффектов. Природа рецепторов.	

Понятие об агонистах, антагонистах и парциальных агонистах.	
Возможные механизмы развития конечных (вторичных) фармакологических эффектов	31
Соотношение между концентрацией лекарственного вещества и фармакологическим эффектом. Широта терапевтического действия. Терапевтический индекс	36
Зависимость действия лекарственных веществ от их структуры, физико-химических свойств, лекарственной формы и путей введения. Проблема биоэквивалентности лекарств	37
Взаимодействие лекарственных веществ. Синергизм. Антагонизм. Лекарственная несовместимость	38
Действие лекарств при их повторном введении. Материальная и функциональная кумуляция, привыкание, тахифилаксия. Психическая и физическая лекарственная зависимость	40
Значение индивидуальных особенностей организма для действия лекарственных средств. Половые и возрастные различия в действии лекарств и причины их обуславливающие. Дозирование лекарств в зависимости от возраста. Применение лекарств у женщин во время беременности и лактации. Влияние генетических и патологических состояний организма на проявление фармакологического эффекта.....	41
Побочное действие лекарственных веществ. Побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Синдром отмены. Токсическое действие лекарств. Эмбриотоксичность. Тератогенность. Мутагенность. Канцерогенность.....	42
Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему.....	46
Структурно-функциональные особенности вегетативной и соматической иннервации. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Понятие о метасимпатической иннервации.....	46
Холинергическая и адренергическая передача: структура синапсов, синтез и высвобождение медиаторов. Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов.	47
Холинергические средства.....	51
М-холиномиметические средства	51
М,Н-холиномиметические средства	53
Н-холиномиметические средства	58
М-холиноблокирующие средства	60
Ганглиоблокирующие средства	64
Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, миорелаксанты)	66
Адренергические средства	68

Адренопозитивные средства (адреномиметики)	69
Адренонегативные средства	75
Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию	81
Местные анестетики (местноанестезирующие средства)	81
Вяжущие средства	84
Обволакивающие средства	85
Адсорбирующие средства	86
Раздражающие средства	87
Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему	88
Средства для наркоза (общие анестетики)	88
Противопаркинсонические средства	96
Противоэпилептические средства	100
Средства, применяемые при повышенном тоне скелетных мышц	106
Опиоидные анальгетики	108
Антипсихотические средства (нейролептики)	116
Нормотимические средства	120
Антидепрессанты	122
Анксиолитические средства	127
Снотворные средства	132
Психостимуляторы	135
Ноотропные средства	137
Аналептические средства	138
Гормональные средства	139
Лекарственные средства гормонов гипофиза и гипоталамуса	139
Лекарственные средства гормонов щитовидной железы и антигипотиреоидные средства	150
Лекарственные средства паращитовидных желез и другие средства, регулирующие обмен кальция и фосфатов.....	154
Лекарственные средства гормонов поджелудочной железы и пероральные гипогликемизирующие средства.....	159
Лекарственные средства гормонов половых желез.....	172
Эстрогенные средства.....	172
Гестагенные средства.....	177
Антагонисты эстрогенов и гестагенов.....	180
Гормональные контрацептивные средства.....	181
Андрогенные средства.....	184
Анаболические стероиды.....	186
Антиандрогенные средства.....	187
Лекарственные средства гормонов коры надпочечников.....	188
Глюкокортикоидные средства.....	188
Минералокортикоидные средства.....	193
Витаминные средства.....	195

Гиполипидемические средства.....	201
Противоподагрические средства.....	210
Лекарственные средства, влияющие преимущественно на процесс воспаления	215
Гистамин и антигистаминные средства.....	227
Лекарственные средства, влияющие на иммунитет.....	234
Иммунодепрессивные средства.....	234
Иммуностимулирующие средства.....	240

...вот вышел сеятель сеять; и когда он сеял, иное упало при дороге, и налетели птицы и поклевали то; иное упало на места каменистые, где не много было земли, и скоро возшло, потому что земля была неглубока. Когда же возшло солнце, увяло, и, как не имело корня, засохло; иное упало в терние, и выросло терние и заглушило его; иное упало на добрую землю и принесло плод: одно во сто крат, а другое в шестьдесят, иное же в тридцать...

Притча о сеятеле.

От Матфея святое благовествование: 13,3-8

Изучение фармакологии – один из важных моментов в становлении будущего врача и провизора. Подобно тому, как анатомия является азбукой строения тела человека, так и фармакология – является азбукой его врачевания. В работе провизора, вне зависимости от его специализации, знания фармакологии всегда востребованы и составляют ее существенную часть: для работника первого стола – это основной инструмент, которым он оперирует отпуская пациенту лекарственное средство, информируя его о важных особенностях применения лекарственного средства для успешного лечения болезни; для провизора-рецептара и провизора-технолога знание фармакологии определяет тактику изготовления лекарственного средства таким образом, чтобы раскрыть все его наилучшие свойства и, по-возможности, уменьшить нежелательное воздействие на организм человека, для провизора-аналитика фармакология представляет сведения относительно взаимосвязи структуры лекарственного средства и его функции, незаменимые при поиске, разработке и изучении новых лекарственных средств, знания же фармакологии провизору-организатору позволят оптимальным образом спланировать политику лекарственного обеспечения для небольшой клиники и большого города.

К сожалению, студенты фармацевтического факультета впервые столкнувшись с тем объемом знаний, который предстоит им освоить в процессе изучения фармакологии не всегда могут быстро изучить его, выделить в обширном потоке информации основные, опорные сведения, которые позволят в дальнейшем им свободно ориентироваться в предмете.

Знание фармакологии в первую очередь базируется на знании биохимии, физиологии и патофизиологии измененных болезнью функций организма человека, которые реализуются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях для понимания которого студент должен оперировать сведениями из области гистологии и анатомии. К сожалению, изучение всех перечисленных предметов идет независимо и фармакологии приходится стать первой дисциплиной в жизни студента фармацевтического факультета, которая требует от него не просто знаний, а синтеза этих знаний в единую логически непротиворечивую систему. Еще более непосильной для них становится попытка выделить для себя те опорные моменты, которые позволяют дифференцировать характерные черты одного лекарственного средства от другого.

В настоящем пособии, которое создано авторами на базе курса лекций, читаемых на фармацевтическом факультете УО «Витебский государственный медицинский университет» на протяжении уже более 10 лет представлена в кратком виде информация по основным группам лекарственных средств. Первая часть пособия включает краткий обзор общих сведений по фармакокинетике и фармакодинамике, классификации лекарственных средств, их разработке и изучению. Вторая часть пособия посвящена

частной фармакологии. Каждый раздел при этом включает краткое описание общих подходов к фармакологической регуляции функции организма, подробную фармакологическую характеристику лекарственного средства - прототипа и отличительные черты прочих лекарственных средств, относящихся к данной группе.

Авторы выражают надежду, что данное пособие станет полезным не только для студентов фармацевтического факультета, которым облегчит процесс изучения дисциплины в рамках программного курса лекарственных средств, но и студентам смежных факультетов, слушателям системы последиplomной подготовки и практическим работникам. При этом, авторы считают своим долгом особо отметить, что данное пособие содержит сведения о применении лекарственных средств исключительно как одним из способов изменения и управления функциями организма человека и не может рассматриваться как руководство по лечению тех или иных заболеваний. Основой проведения фармакотерапии являются в первую очередь сведения, которые содержатся в тексте инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, утвержденных министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также официально утвержденных протоколов лечения, стандартов терапии и руководств по лечению той или иной патологии.

Авторы будут признательны всем читателям за критические замечания, предложения и комментарии по улучшению пособия.

М.Р. Конорев	mkonorev@yandex.ru
И.И. Крапивко	krapivko_ii@mail.ru
Д.А. Рождественский	drozdes@tut.by

ВВЕДЕНИЕ

*Определение фармакологии и ее место среди других медико-биологических наук.
Цели и задачи фармакологии*

Фармакологию можно определить как науку о взаимодействии лекарственных веществ с живыми организмами (*греч.* pharmakon - лекарство, logos - учение).

В широком смысле она включает все аспекты такого взаимодействия, но с учетом прикладного характера фармакологии, наиболее важными являются те из них, что имеют отношение к эффективному и безопасному использованию лекарств для медицинских целей.

Двумя основными составляющими частями фармакологии являются фармакодинамика и фармакокинетика. Фармакодинамика характеризует совокупность эффектов лекарственных средств (желательных и нежелательных) и механизмы их развития. Фармакокинетика описывает всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных веществ из организма.

Основной задачей фармакологии является изыскание новых высокоэффективных и безопасных лекарств, изучение их механизма действия и влияния на организм на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях, исследование побочных и токсических реакций, особенностей фармакокинетики и установление на основе полученных результатов показаний и противопоказаний к назначению лекарств и разработка их рационального дозирования.

Фармакологию разделяют на экспериментальную фармакологию, клиническую фармакологию и токсикологию.

Экспериментальная фармакология – изучает действие лекарств в эксперименте.

Клиническая фармакология – изучает действие лекарств на организм больного.

Токсикология – изучает нежелательное (токсическое) действие на организм различных химических веществ, в том числе и лекарств.

Фармакология является лишь одной из частей лекарствоведения, т.е. науки о лекарствах вообще, включающей также фармацию.

Фармакология тесно связана с другими науками. Успехи в изыскании новых лекарств базируются, прежде всего, на достижениях в области химии и биотехнологий (большинство новых лекарств являются продуктами химического синтеза или получены с помощью генноинженерных методов), биохимии, физиологии и патофизиологии (фармакология использует физиологические и биохимические концепции, а также методы исследования), а сама фармакология, в свою очередь, является основой для фармакотерапии (т.е. лечения с помощью лекарств).

Фармакология имеет также большое общебиологическое значение. Раскрытие механизмов действия лекарственных веществ способствует расширению наших представлений о химической сущности процессов, происходящих в клетках, механизмах регуляции функций в живых организмах.

А как учебная дисциплина, преподаваемая на 3 и 4 курсах фармацевтического факультета медицинских высших учебных заведений, фармакология формирует у студентов представления об основных подходах к управлению процессами жизнедеятельности человека с использованием лекарственных средств и рассматривается в качестве базовой медико – биологической дисциплины в системе фармацевтического образования.

Природа лекарств

1. Структура. Лекарственные вещества представлены в основном различными классами органических соединений. Большинство из них являются слабыми кислотами или основаниями.

2. Размеры молекул. Молекулярные размеры лекарств колеблются от очень малых (ион лития, мол. масса 7 дальтон) до очень больших (альтеплаза /t-РА/ - белок с мол. массой 59050 дальтон). Однако большинство лекарств имеют молекулярную массу от 100 до 1000 Да.

Нижний уровень этого диапазона по-видимому определяется требованиями избирательности действия. Чтобы хорошо соответствовать только одному типу субстрата-мишени, молекула лекарства должна быть уникальной, что может быть достигнуто лишь при некотором минимально необходимом наборе, входящих в молекулу, компонентов.

Верхняя граница молекулярной массы определяется главным образом необходимостью перемещения лекарства в организме. Лекарства, размеры молекул которых значительно превышают по молекулярной массе 1000, не смогут легко диффундировать в организме и их использование в качестве лекарств будет затруднено.

3. Реакционная способность лекарств. Наиболее распространенными типами связей, устанавливаемых между молекулами лекарств и биологическими субстратами в организме, являются относительно слабые электростатические, ионные, водородные связи, а не прочные ковалентные. Это является одной из причин обратимости действия лекарств.

4. Форма молекул лекарства. Форма молекул лекарственного вещества должна быть такой, которая позволит ему связаться с биологическим субстратом в организме. Оптимально, когда форма молекул полностью комплементарна форме рецептора и подходит к нему как ключ к замку. Это обеспечивает субстратную специфичность лекарственных веществ и лежит в основе избирательности действия лекарств. Следует иметь в виду, однако, что, будучи органическими соединениями, молекулы лекарственных веществ могут иметь центры асимметрии и существовать в виде пар соответствующих стереоизомеров. Большинство из таких лекарств в настоящее время выпускаются в виде рацемических смесей. При этом возможны следующие ситуации:

- оба изомера проявляют приблизительно одинаковую фармакологическую активность, как например хинин и его правовращающий изомер хинидин. И тот и другой обладают противомаларийными и противоаритмическими свойствами, но хинидин лучше переносится
- только один из изомеров является фармакологически активным, а другой фармакологически нейтрален, как например пропранолол, l-изомер, которого является активным в-блокатором, а d-изомер не способен блокировать адренорецепторы
- каждый из изомеров обладает уникальным фармакологическим действием. Например, l-изомер соталола блокирует в-адренорецепторы, а d-изомер блокирует калиевые каналы, не оказывая заметного влияния на в-рецепторы
- один из изомеров оказывает терапевтическое действие, а другой – токсическое, как в случае талидомида, R-талидомид является снотворным, а S-талидомид вызывает фокомелию (тератогенный эффект).

5. Липофильность. Большинство лекарств являются липофильными веществами, что обеспечивает их абсорбцию и доставку к органам и тканям-мишеням. Для того чтобы оказать фармакологическое действие лекарственное вещество из мест введения должно переместиться к органам и тканям-мишеням. Основным препятствием на пути такого переноса являются биологические мембраны, состоящие, как известно, из липидов. Их лучше преодолевают более растворимые в липидах вещества.

Источники получения лекарственных средств. Пути изыскания новых лекарственных средств

Источниками получения лекарств могут быть:

1. Продукты химического синтеза

2. Растительное сырье
3. Ткани животных
4. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов
5. Минеральное сырье

1. Продукты химического синтеза.

Большинство лекарств являются продуктами химического синтеза. При этом они могли быть получены:

-Путем скрининга (просеивания, т.е. поиска определенного вида фармакологической активности среди химических веществ, синтезированных химиками с различными целями). Так были получены, например, сульфаниламиды. Немецкий ученый Домагк, работая на химическом концерне «IG-FI», исследовал антимикробное действие веществ, синтезированных как возможные красители для тканей, в том числе и сульфаниламидсодержащих азосоединений, в результате чего были обнаружены их противомикробные свойства.

-Путем воспроизведения биогенных веществ (например, адреналин, норадреналин, дофамин) и созданием антиметаболитов (например, противоопухолевое средство метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты)

-Путем модификации молекул соединений с уже известной фармакологической активностью (например, получение синтетических глюкокортикоидов: преднизолона, дексаметазона; полусинтетических и синтетических антибиотиков).

-Путем синтеза активных метаболитов лекарственных веществ (такой известный анальгетик-антипиретик как парацетамол является активным метаболитом ранее применявшегося с аналогичными целями лекарственного средства фенацетина, анксиолитическое средство оксазепам – это метаболит анксиолитика диазепам).

2. Растительное сырье. Используется достаточно часто. Из него получены такие известные лекарственные вещества как опиоидный анальгетик морфин, противокашлевое средство кодеин, м-холиноблокатор атропин, сердечные гликозиды.

3. Ткани животных. Из тканей животных получают гормональные средства, например, инсулин, адреналин, эстрогены (эстрон, эстрадиол), андрогены (тестостерон), некоторые иммуномодуляторы, такие как тималин, тактивин

4. Продукты жизнедеятельности микробов. Большинство антибиотиков, которые применяются в настоящее время, получены из культуральной жидкости грибов.

5. Из минерального сырья получают ихтиол а также, например, вазелин, используемый в качестве мазевой основы. Минеральными соединениями являются магния сульфат, серебра нитрат, ртути дихлорид.

Этапы внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику

Создание и внедрение новых лекарственных средств в медицинскую практику обычно предполагает 2 этапа:

I этап – доклинических испытаний.

Включает получение активной субстанции и выявление в экспериментах на животных фармакологической активности, определение параметров острой и хронической токсичности, тератогенного действия (ненаследуемых дефектов в потомстве), мутагенного действия (наследуемых дефектов в потомстве) и канцерогенного действия (опухолевой трансформации клеток).

II этап – клинических испытаний.

Включает 3 фазы:

Фаза I. В ходе проведения этой фазы клинических исследований должен быть получен ответ на вопрос: является ли предлагаемое вещество безопасным? Исследование проводят на небольшом (20 – 30 человек) контингенте здоровых добровольцев.

Фаза II. Призвана дать ответ на вопрос: оказывает ли исследуемое вещество заявляемое действие при испытаниях его на больных? Исследование проводят на ограниченном числе пациентов (100 – 300 больных).

Фаза III. Должна дать ответ на вопрос: является ли вещество эффективным? Исследования выполняют на большом количестве больных (1000 – 5000 человек). Оценивают эффективность в сравнении с уже используемыми с аналогичными целями лекарственными средствами.

После завершения каждого этапа и фаз исследований материалы передаются на экспертизу в Комиссию по лекарственным средствам Министерства здравоохранения.

После завершения III фазы клинических испытаний Комиссия по лекарственным средствам принимает окончательное решение, лекарственное вещество регистрируется в Государственном реестре лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Только после этого можно начинать промышленный выпуск лекарства и его распространение через аптечную сеть.

Выделяют также IV фазу – постмаркетингового надзора. Цель этой фазы выявление редко встречающихся, но потенциально опасных нежелательных эффектов, которые не могли быть выявлены на предыдущих этапах из-за ограниченного числа наблюдений. В случае регистрации таких нежелательных эффектов лекарство может быть отозвано с рынка.

Номенклатура лекарств. Понятие о международных непатентованных и фирменных (торговых) наименованиях лекарств

Каждое лекарственное вещество может иметь 3 типа названий.

1. Химическое название. Представляет собой полное описание строения молекулы в соответствии с действующей международной химической номенклатурой. Как правило, является громоздким, что делает невозможным его применение в повседневной практике, *например, 2-[(2-аминоэтоксиг) метил]-4 (2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5 пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил-5-метиловый эфир (Амлодипин – антагонист кальция из группы производных дигидропиридина).*

2. Международное непатентованное название (МНН, International Nonproprietary Name, INN) – наименование, которое закрепляется за фармакологически активной субстанцией по согласованию со специальным комитетом ВОЗ или национальным Фармакопейным комитетом. Является единым для этого лекарственного вещества во всем мире. Составляется по международным признанным правилам. Международное непатентованное наименование, как правило, указывает на родовую принадлежность лекарственного средства к определенной группе лекарственных средств. *Например, в международном названии большинства β-блокаторов (Атенолол, Бетаксолол, Бисопролол, Пропранолол, Тимолол и т. д.) присутствует окончание «-олол», в названиях ингибиторов АПФ – окончание «-прил» (Беназеприл, Каптоприл, Квинаприл, Лизиноприл, Периндоприл и т.д.), «-дипин» характерно для антагонистов кальция из группы производных 1,4-дигидропиридина (Амлодипин, Нимодипин, Нифедипин).*

3. Торговое (коммерческое) наименование. Это название лекарственного средства, под которым оно прошло государственную регистрацию, применяется и реализуется на фармацевтическом рынке. Торговое название определено изготовителем и является его собственностью или товарным знаком. Одно и то же лекарство может иметь несколько торговых названий, *например, упомянутый выше, Амлодипин выпускается под названиями: Акридипин (фирмы «Акрихин»), Кардилонин (Egis), Норваск (Pfizer), Нормодипин (Gedeon Richter), Омерал Кардио (Оболенское фармацевтическое предприятие).*

Принято считать, что, если врач выписывает лекарственное средство, используя его торговое название, то он тем самым указывает, чтобы пациенту было выдано именно это

лекарство. Если провизор по какой-либо причине не может это выполнить и отпускает лекарство, произведенное другим производителем, он обязан сообщить об этом больному и согласовать возможность такой замены с лечащим врачом.

Основные понятия лекарствоведения (понятие о лекарственном средстве, лекарственной форме)

Несмотря на то, что лекарством может быть в принципе любая химическая субстанция, которая вызывает изменение биологической функции в желательном направлении, тем не менее, не все подобного рода средства с формальной точки зрения являются лекарственными. Что же такое лекарственное средство?

Лекарственное средство – В соответствии с законом Республики Беларусь № 161-3 от 20 июля 2006 г. «О лекарственных средствах»: вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения.

Лекарственная форма – придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

Фармакологическая активность – способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, отличающееся от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.

Генерическое лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, эквивалентное оригинальному лекарственному средству и терапевтически взаимозаменяемое с ним.

Фармацевтическая субстанция – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств.

Вспомогательное вещество – вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственного средства для придания ему определенной лекарственной формы.

Классификация лекарственных средств

Лекарственные средства классифицируют главным образом исходя из их системного действия:

- Лекарственные средства, регулирующие функции нервной системы
 - Влияющие на афферентный отдел периферической нервной системы (местноанестезирующие, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие, раздражающие)
 - Влияющие на эфферентный отдел периферической нервной системы (холинергические, адренергические)
 - Влияющие на функции ЦНС (средства для наркоза, седативно-гипнотические, анксиолитические, антипсихотические, антидепрессивные, антимианкальные, противопаркинсонические, противоэпилептические, анальгетические, психостимулирующие, аналептические)
- Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов

- Системы дыхания (стимуляторы дыхания, отхаркивающие, противокашлевые, бронхолитические)
- Системы пищеварения (влияющие на аппетит, моторику и секрецию ЖКТ, средства заместительной терапии, антацидные, слабительные)
- Сердечно-сосудистой системы (сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства, противоаритмические средства, антиангинальные, антигипертензивные)
- Средства влияющие на систему крови (стимуляторы эритро- и лейкопоэза, средства, регулирующие гемостаз)
- Средства, влияющие на мочевыделение (диуретики)
- Средства, влияющие на миометрий
- Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ (гормональные, витаминные средства)
- Лекарственные средства, влияющие на процессы воспаления и иммунитет
- Химиотерапевтические средства (антибиотики, синтетические антимикробные средства, противогрибковые, противогельминтные, противовирусные, противопротозойные, противоопухолевые)
- Антисептики и дезинфицирующие средства.

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Общая фармакология – это раздел фармакологии, в котором рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Пути и способы введения лекарственных средств в организм. Их классификация, общая и сравнительная характеристика. Факторы, обуславливающие выбор пути введения и лекарственной формы.

Пути введения лекарств в организм подразделяют на энтеральные и парентеральные.

Энтеральные пути обеспечивают попадание лекарственных средств в организм на протяжении ЖКТ (enteros – кишечная трубка).

К энтеральным путям относятся пероральный, сублингвальный, суббукальный и ректальный способы введения лекарств.

1. Пероральный (оральный, прием внутрь, per os)

Лекарство принимают внутрь через рот. Будучи проглоченным, лекарственное вещество высвобождается из лекарственной формы, растворяется в содержимом желудка или кишечника и всасывается на протяжении ЖКТ, попадает в систему портальной вены, с током крови проходит через печень, далее в нижнюю полую вену, правое сердце, малый круг кровообращения, левое сердце, затем в аорту и к органам и тканям–мишеням.

Это самый простой и удобный способ введения лекарств в организм. Он не требует помощи медперсонала и таким путем можно вводить как жидкие, так и твердые лекарственные формы. Обеспечивает как системное, так и местное действие. В расчете на системное действие следует назначать лекарственные средства, которые хорошо всасываются из полости желудка или кишечника. При необходимости создания высокой концентрации лекарства в ЖКТ, наоборот, желателен использовать лекарственные вещества, которые плохо всасываются, что позволяет получить необходимый местный эффект при отсутствии системных побочных реакций.

Недостатками перорального пути введения являются:

- относительно медленное поступление лекарственного вещества в общий кровоток, что, в случае резорбтивного действия, замедляет наступление терапевтического эффекта и делает пероральный путь введения лекарств малоприемлемым при оказании неотложной помощи
- проглоченные лекарства подвергаются эффекту первого прохождения, при котором значительное количество лекарственного вещества метаболизируется в стенке кишечника и в печени, прежде чем вещество достигнет системной циркуляции, что приводит к понижению его биодоступности
- большие индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания
- влияние пищи и других лекарств на всасывание
- невозможность применения в расчете на системное действие лекарств, плохо проникающих через слизистую ЖКТ (например, противотуберкулезный антибиотик стрептомицин и другие антибиотики из группы аминогликозидов), или разрушающихся в ЖКТ (инсулин)
- этот способ неприемлем при отсутствии у больного сознания
- некоторые лекарственные средства, при их пероральном приеме могут вызывать язвенные поражения ЖКТ

2. Сублингвальный (под язык)

Обеспечивает, в отличие от перорального введения, абсорбцию непосредственно в системный кровоток, минуя портальное кровообращение печени и метаболизм первого прохождения, что позволяет назначать таким способом лекарственные вещества, разрушающиеся при их приеме внутрь, (например, β -адреномиметик изопреналин).

Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, что обеспечивает быстрое поступление лекарственных веществ в кровь и способствует такому же быстрому наступлению эффекта. Это делает сублингвальный путь введения особенно удобным при оказании неотложной помощи в амбулаторных условиях, например при приступах стенокардии (прием нитроглицерина) или гипертензивных кризах (применение клонидина или нифедипина).

Одним из основных недостатков сублингвального пути введения лекарств в организм, существенно ограничивающим его использование, является относительно небольшая площадь всасывания по сравнению с таковой в кишечнике, что позволяет вводить таким способом лишь высоколипофильные вещества с высокой активностью.

Наиболее часто сублингвально вводят лекарственные средства в форме растворов, порошков и таблеток.

3. Суббуккальный (за щеку)

Лекарство помещают между деснами и щекой.

Является разновидностью введения лекарственных средств через слизистую оболочку ротовой полости, так, что ему присущи те же свойства, что и сублингвальному пути.

Обеспечивает определенное преимущество по сравнению с сублингвальным способом при необходимости пролонгирования всасывания с целью увеличения продолжительности действия, для чего используются специальные лекарственные формы, например, в виде медленно рассасывающихся пластинок (тринитролонг), которые наклеивают на слизистую оболочку десен. При необходимости, в отличие от перорального применения, действие лекарства можно легко прекратить, удалив лекарство из ротовой полости.

4. Ректальное введение (per rectum)

Введение лекарственного средства через анальное отверстие в ампулу прямой кишки.

Позволяет частично избежать эффекта первого прохождения, хотя не так полно, как сублингвальное введение (лекарство из средней и нижней части прямой кишки попадает в общий кровоток, минуя печень, из верхней – в портальный кровоток).

Такой путь введения можно использовать при рвоте, непроходимости пищевода, снижении портального кровообращения, у новорожденных, при невозможности или нежелательности инъекций.

К недостаткам ректального пути введения лекарств относятся выраженные индивидуальные колебания скорости и полноты всасывания, затруднения психологического характера и неудобство применения.

Ректальным путем вводят лекарственные средства в виде ректальных суппозиториев или клизм.

Парентеральные пути. Лекарство вводится в организм, минуя ЖКТ.

Различают инъекционные, ингаляционный, трансдермальный пути введения, а также местное нанесение лекарств.

1. Инъекционные (впрыскивания)

Лекарство с помощью иглы и шприца впрыскивается в ткани или вводится непосредственно в кровь. Тем самым преодолевается большинство недостатков энтеральных путей введения:

- можно вводить в организм вещества, которые не всасываются или разрушаются в ЖКТ
- обеспечивается попадание лекарственных веществ в системный кровоток, минуя печень
- могут выполняться у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, недоступных контакту, у больных с рвотой
- действие лекарств развивается, как правило, быстрее и выражено сильнее (из-за более быстрой и более полной абсорбции), что может иметь решающее значение при оказании неотложной помощи.
- Недостаткам инъекционных путей введения являются:
- техника инвазивная и болезненная
- чаще всего необходима помощь медперсонала (хотя возможно и самовведение)
- требуют стерильности вводимых лекарств и соблюдения правил асептики
- сопровождаются повреждением тканей, в связи с чем, существует риск, связанных с этим осложнений.

Внутривенное введение

Водные растворы лекарств (реже, специальным образом приготовленные жировые ультраэмульсии) вводятся в одну из поверхностных вен в области локтевого сгиба, кисти или стопы, у детей - скальпа. При необходимости инфузии больших объемов жидкости с высокой скоростью введение осуществляют в вены большего диаметра, например, в подключичную вену.

Обеспечивает непосредственное попадание лекарственного средства в общий кровоток в полном объеме (биодоступность 100%), а значит, обеспечивает высокую точность дозирования и способствует максимально быстрому наступлению эффекта.

К основным недостаткам внутривенного пути введения можно отнести:

- невозможность введения масляных растворов, суспензий, что затрудняет применение лекарственных веществ, плохо растворимых в воде, или выпадающих в осадок при добавлении к изотоническому раствору натрия хлорида или раствору глюкозы, обычно используемых в качестве растворителей
- для осуществления инъекции необходимы специальные навыки, так что в подавляющем большинстве случаев необходима помощь обученного персонала
- в органах с хорошим кровоснабжением в первые минуты после введения могут создаваться чрезмерно высокие (токсические) концентрации лекарственных веществ

- при введении гипертонических растворов, раздражающих веществ, длительной непрерывной инфузии возможно развитие тромбофлебита и венозного тромбоза, а в случае экстравазации некоторых лекарств (раствора хлорида кальция, строфантина), появление сильного раздражения тканей и их некроза.

Внутриартериальное введение

Обеспечивает создание высокой концентрации лекарственного средства в бассейне соответствующей артерии. Используется для введения, например, тромболитических средств, что позволяет создать их высокую концентрацию непосредственно в области имеющегося тромба и, если не избежать полностью, то, по крайней мере, ослабить проявления их системного действия, а также рентгеноконтрастных средств (позволяет улучшить визуализацию соответствующих органов) и лекарственных веществ, которые быстро метаболизируются (например, простагландины). Для введения других лекарств используется редко, так как является потенциально более опасным по сравнению с внутривенным. Это связано с тем, что введение лекарства в артерию может спровоцировать спазм сосуда, вызвать его тромбоз и привести таким образом к ишемии и некрозу тканей.

Внутримышечное введение

Лекарство вводится в толщу мышечной ткани скелетных мышц, таких как большая ягодичная, четырехглавая мышца бедра или дельтовидная мышца плеча. Мышцы хорошо кровоснабжаются, что обеспечивает быстрое поступление лекарственных веществ в общий кровоток и способствует такому же быстрому развитию эффекта, однако такого резкого первоначального повышения концентрации лекарства в крови как при внутривенном введении не наблюдается, в связи с чем, риск связанных с этим осложнений отсутствует.

Таким путем вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и взвеси лекарственных веществ. При введении масляных растворов и взвесей всасывание лекарственных веществ замедляется, что позволяет пролонгировать действие лекарства. Например, однократное внутримышечное введение суспензии бензатин-бензилпенициллина обеспечивает сохранение терапевтической концентрации этого антибиотика в крови в течение месяца.

Максимальный объем внутримышечной инъекции не должен превышать 10 мл. Следует, по-возможности, избегать введения в мышцы раздражающих веществ, а также гипертонических растворов.

Внутримышечные инъекции из-за необходимости глубокого введения иглы, как правило, не могут быть выполнены больным самостоятельно.

Подкожное введение

Инъекции осуществляют в рыхлую соединительную ткань подкожно-жировой клетчатки чаще всего в области плеча, бедра или живота. Возможно самовведение, так как глубокой пенетрации иглы не нужно.

Из-за относительно слабого кровоснабжения всасывание лекарств замедлено и фармакологический эффект, как правило, развивается позже, чем при внутримышечном введении. Всасывание лекарств и, следовательно, наступление их эффекта может быть ускорено, если слегка помассировать место инъекции или приложить теплую грелку, вызвав легкую гиперемии. При необходимости замедлить всасывание и пролонгировать тем самым действие лекарств, используют введение их депо-форм в виде масляных растворов или суспензий.

Под кожу вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и суспензии лекарственных средств в объеме 1 – 2 мл. Вводимые лекарства не должны оказывать раздражающего действия и вызывать резкого сужения сосудов (как, например, норадреналин) из-за угрозы развития воспаления или некроза тканей в месте инъекции.

При выраженном нарушении периферического кровообращения, что имеет место, например, при шоке, введение лекарств под кожу нецелесообразно из-за резкого замедления их всасывания.

Введение в спинномозговой канал

Инъекцию осуществляют между остистыми отростками, обычно четвертого и пятого поясничных позвонков. При этом лекарство может быть введено эпидурально (в пространство между костным каналом позвонков и твердой мозговой оболочкой) или субарахноидально (под мягкую мозговую оболочку). Таким способом можно создать высокую концентрацию лекарственных веществ, в том числе, плохо проникающих через ГЭБ, в ликворе и тканях мозга.

К основным недостаткам метода, существенно ограничивающим его использование, следует отнести достаточно сложную технику процедуры, требующих специальных навыков и опыта, ограничение количества вводимого раствора (обычно не более 3 – 4 мл) из-за угрозы чрезмерно высокого повышения внутричерепного давления, нежелательность повторного введения и риск повреждения спинного мозга.

2. Ингаляционное введение

Лекарства вводятся в организм через дыхательные пути с помощью специальных устройств или путем вдыхания в виде газовых смесей, паров или аэрозолей.

Этот путь является основным для введения в организм газов (закись азота) и летучих жидкостей (эфир для наркоза, галотан, энфлуран и др.), используемых в качестве общих анестетиков. Он обеспечивает их быструю абсорбцию и развитие эффекта благодаря большой площади поверхности альвеол. Прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению действия такого рода лекарственных средств.

В случае заболеваний дыхательных путей ингаляционный путь способствует доставке лекарств непосредственно к тканям-мишеням, что позволяет уменьшить общую вводимую в организм дозу лекарства и, следовательно, уменьшить вероятность развития побочных эффектов, связанных с их системным действием. Таким способом вводят, например, аэрозоли бронхолитических средств, кортикостероидов, некоторых антибиотиков. При этом следует иметь в виду, что глубина проникновения лекарственного вещества в дыхательные пути зависит от размера частиц лекарства (частицы со средним аэродинамическим диаметром более 5 мкм оседают преимущественно в глотке, 2 - 4 мкм – в бронхах, 0,5 - 3 мкм – в альвеолах), техники ингаляции и скорости воздушного потока на вдохе.

В настоящее время для ингаляционного введения аэрозолей используют дозируемые аэрозольные ингаляторы (фреонсодержащие или бесфреоновые, а также активируемые дыханием), порошковые ингаляторы (для введения порошкообразных веществ) и небулайзеры (струйные и ультразвуковые).

При применении большинства дозированных аэрозольных ингаляторов, содержащих газ – пропеллент, в бронхиальное дерево поступает не более 20 – 30% от вводимой дозы лекарственного вещества. Остальная часть лекарства оседает в полости рта, глотки, затем проглатывается и всасывается, определяя, таким образом, развитие системных эффектов. Порошковые ингаляторы позволяют увеличить фракцию лекарства, достигающую нижних дыхательных путей до 30 – 50%. Оптимальное соотношение местного и системного эффектов достигается при использовании небулайзеров, аэрозоль в которых создается за счет пропускания через раствор лекарства мощной струи воздуха или кислорода под давлением, либо с помощью ультразвука. При этом образуется взвесь мельчайших частиц лекарственного вещества, которую больной вдыхает через мундштук или лицевую маску. Респирабельную фракцию лекарственных веществ, вводимых с помощью дозируемых аэрозольных ингаляторов, можно увеличить, если их применять со спейсерами. Спейсер представляет собой специальную камеру, одеваемую на головку дозирующего устройства ингалятора. Позволяет увеличить расстояние между

ингалятором и ртом пациента. В результате частицы лекарства успевают потерять излишнюю скорость, газ пропеллент частично испариться и уменьшается воздействие струи аэрозоля на заднюю стенку глотки.

3. Трансдермальное введение. Трансдермальный путь включает аппликацию лекарства на кожу для обеспечения системного действия. С такой целью используют мази, пластыри, гели, а также разработанные в последнее время специальные лекарственные формы, обеспечивающие высвобождение лекарственного вещества с заданной скоростью, так называемые трансдермальные терапевтические системы (ТТС/ТТS).

Скорость абсорбции при трансдермальном введении варьирует в зависимости от места аппликации и используемой лекарственной формы, но обычно более медленная, чем при любом другом пути, упомянутом выше, что может быть использовано для пролонгирования действия лекарственных средств. Например, применение трансдермальной терапевтической системы «Scoroderm-tts» обеспечивает сохранение противоукачивающего эффекта м-холиноблокатора скополамина в течение 72 часов, что многократно превышает продолжительность его действия при пероральном приеме.

Эффекта первого прохождения при трансдермальном введении удается избежать, так как вещество поступает непосредственно в систему полых вен, минуя порталное кровообращение. Это позволяет вводить таким путем лекарственные вещества, имеющие низкую биодоступность при их пероральном приеме, например, тестостерон (гель Андрогель), эстрадиол (Эстродерм - ТТС).

Вводимые лекарственные вещества должны быть высоколипофильными (гидрофильные плохо проникают через неповрежденную кожу), не должны вызывать раздражения кожи или приводить к возникновению дерматита.

4. Местное нанесение лекарственных средств. Включает аппликацию на кожу или слизистые оболочки глаз, носа, горла, вагины с целью местного воздействия на ткани или микроорганизмы. При этом возможно развитие системного действия, так как липофильные компоненты лекарства могут всасываться и попадать в общий кровоток.

С целью местного воздействия лекарственные средства используют в виде присыпок, мазей, паст, растворов, эмульсий, суспензий, лосьонов, аэрозолей.

Факторы, влияющие на выбор пути введения

1. Физические и химические свойства лекарства (агрегатное состояние, растворимость в воде и липидах, ионизация при рН в организме, стабильность, наличие раздражающего действия)
2. Локализация желаемого действия (локализованное и доступное или доступное только вследствие системного действия)
3. Скорость и степень абсорбции лекарства при различных путях введения
4. Подверженность влиянию пищеварительных соков и выраженность эффекта первого прохождения
5. Желаемая скорость наступления эффекта (рутинное лечение или неотложная помощь)
6. Необходимая точность дозирования (внутривенное введение, и ингаляционный путь введения для газов и паров летучих жидкостей, могут обеспечить необходимую скорость поступления лекарственного вещества в организм)
7. Состояние пациента
8. Имеющиеся возможности учесть все вышеизложенные обстоятельства.

От выбранного пути введения зависят скорость развития, выраженность и длительность эффекта, а в отдельных случаях и характер действия лекарственных средств.

Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны: фильтрация, диффузия, транспорт с участием переносчиков, эндо- и экзоцитоз. Факторы, влияющие на процессы абсорбции лекарственных веществ. Понятие о биодоступности

Чтобы попасть в общий кровоток и оказать системное (резорбтивное) действие, лекарственное вещество должно абсорбироваться из места введения (если только лекарство не было введено непосредственно в кровоток). Абсорбция включает несколько этапов, основным из которых является перенос вещества через биологические мембраны.

Наиболее важное значение имеют следующие механизмы такого переноса.

1. Фильтрация (водная диффузия)

Фильтрация представляет собой движение молекул через заполненные водой поры, существующие в клеточных мембранах и между соседними клетками. Этот процесс пассивный. Зависит от растворимости лекарства в воде, соответствия размеров молекул лекарственного вещества диаметру пор и подчиняется закону диффузии Фика (рассмотрим ниже). Является основным для абсорбции гидрофильных веществ

2. Пассивная (липидная) диффузия

Пассивная диффузия предполагает растворение в мембранах (и других липидных структурах) и движение через них в направлении, определяемым концентрационным градиентом. В отличие от фильтрации в меньшей степени зависит от размера молекул, больше – от степени их ионизации и растворимости в липидах. Является основным для переноса липофильных соединений и наиболее важным для абсорбции лекарств, большинство из которых, как указывалось выше, представляют собой липофильные вещества. Так же как и водная диффузия подчиняется закону Фика.

3. Специализированный транспорт

Транспорт молекул лекарств через биологические барьеры осуществляемый с участием специальных переносчиков, транспортирующих естественные метаболиты, с которыми лекарственные вещества близки по структуре.

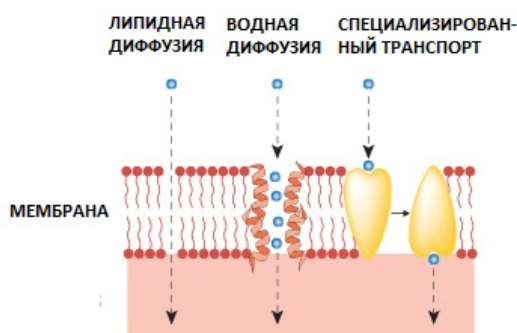
Различают облегченную диффузию (перенос осуществляется по градиенту концентраций) и активный транспорт (против градиента концентраций, с затратой энергии).

Возможности транспорта с участием переносчиков ограничены главным образом специфическим сродством лекарства к имеющимся переносчикам, их количеством и функциональной активностью. С помощью такого механизма осуществляется, например, абсорбция из ЖКТ леводопы – левовращающего стереоизомера естественного метаболита диоксифенилаланина. При этом, одновременный прием пищевых продуктов, содержащих большое количество ароматических аминокислот, может значительно замедлить всасывание леводопы из-за конкуренции за специфические переносчики. В целом же роль специализированного транспорта для абсорбции лекарственных веществ,

большинство из которых являются ксенобиотиками, незначительна.

4. Эндоцитоз, пиноцитоз

Эндоцитоз осуществляется путем связывания лекарственного вещества с специализированными компонентами мембраны с последующей инвагинацией соответствующего участка мембраны и интернализацией. Содержимое везикул в последующем высвобождается в цитоплазму.



Эндоцитоз обеспечивает проникновение в клетки нерастворимых в липидах субстанций, имеющих очень большие размеры, например, пептидов. Экзоцитоз является обратным эндоцитозу процессом, т.е. экспульсии инкапсулированного в везикуле материала из клетки.

Закон диффузии Фика

Закон Фика позволяет предсказать скорость движения молекул через мембрану. Чтобы вычислить скорость, используют величину концентрационного градиента, значение коэффициента проницаемости вещества, а также площадь и толщину мембраны, которые связаны между собой следующим образом:

$$\text{Скорость диффузии} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{коэф. переноса} \times \text{площадь мембраны}}{\text{толщина мембраны}}$$

Это соотношение показывает, что скорость абсорбции из органов с большей площадью поверхности (например, тонкий кишечник) будет большей, чем из органов с меньшей площадью поверхности (например, желудок), а также, что абсорбция будет более быстрой из органов с более тонкими мембранными барьерами (например, легкие), чем из органов с толстыми (например, кожа).

И еще одно важное обстоятельство. Поскольку липидная диффузия зависит от растворимости в липидах, ионизация молекул лекарственного вещества может существенно уменьшить их способность проникать через мембраны. Очень большое количество, применяемых в практике лекарств, являются слабыми основаниями или кислотами, т.е. степень их ионизации зависит от рН среды. Если известны рКа вещества и рН среды, фракция ионизированных молекул может быть предсказана на основании уравнения Хендерсона – Хассельбаха:

$$\lg \frac{\text{протонированная форма}}{\text{непротонированная форма}} = \text{рК} - \text{рН}$$

При использовании этой формулы следует иметь в виду, что протонированная, т.е. связанная с протоном, для кислот обозначает неионизированную нейтральную способную к диффузии форму (НА), а для оснований – ионизированную не способную к диффузии форму (ВН⁺).

Как следует из этого уравнения, снижение рН среды будет способствовать диффузии слабых кислот и затруднять – перенос слабых оснований; повышение рН среды будет способствовать транспорту через мембраны лекарств, являющихся слабыми основаниями и затруднять диффузию – слабых кислот.

Слабокислая среда	Слабощелочная среда
ВН⁺	В
протонированное слабое основание (заряженное, более водорастворимое, менее диффузионноспособное)	непротонированное слабое основание (незаряженное, более растворимо в липидах, более диффузионноспособное)
НА	А⁻
протонированная слабая кислота (незаряженная, более растворима в липидах, более диффузионноспособное)	непротонированная слабая кислота (заряженная, более водорастворимая, менее диффузионноспособное)
	+ Н ⁺ протон

Параметром, характеризующим абсорбцию, является биодоступность.

Биодоступность (биоусвояемость) показывает, какая часть от введенной в организм дозы вещества поступила в общий кровоток. Биодоступность определяется как 100% (или единица) в случае внутривенного введения лекарства. После введения

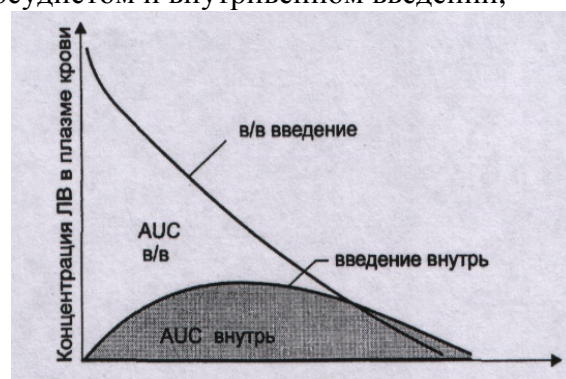
другими путями биодоступность обычно уменьшается из-за неполной абсорбции, метаболизма при первом прохождении и любого распределения, которое имеет место прежде, чем лекарство попадет в системный (общий) кровоток. Сравнивая площади под фармакокинетическими кривыми, отражающими изменения концентрации лекарственного вещества в крови, при его внесосудистом и внутривенном введении, определяют абсолютную биодоступность (F).

$$F = \frac{AUC_{\text{внесосудистое введение}}}{AUC_{\text{внутривенное введение}}} \times 100$$

, где AUC – площадь под фармакокинетической кривой (Area Under Curve)

С целью сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения определяют относительную биодоступность (f_r).

Другим показателем всасывания лекарственного вещества служит T_{max} - время достижения максимальной концентрации. Если биодоступность характеризует полноту всасывания, то время достижения максимальной концентрации отражает скорость абсорбции.



Факторы, влияющие на всасывание

1. Лекарственная форма. Определяет скорость высвобождения лекарственного вещества в месте введения.

2. Растворимость в воде. Лекарства, которые вводят в организм в виде таблеток, драже, порошков, других твердых лекарственных форм, или, например, суспензий, аэрозолей порошков, должны раствориться в водной биофазе, прежде чем высвобождающиеся при этом молекулы лекарственных веществ абсорбируются. Очевидно, что лекарственные вещества, которые вводят в виде водных растворов, абсорбируются быстрее, чем при их введении в виде твердых лекарственных форм, взвесей или растворов в масле. Для плохо растворимых в воде лекарств (как, например, ацетилсалициловая кислота) скорость растворения управляет скоростью абсорбции.

3. Концентрация. И липидная диффузия, и фильтрация зависят от концентрационного градиента. Чем выше концентрация лекарственного вещества в месте абсорбции, тем выше скорость всасывания. Создание высокой концентрации лекарства в месте введения приводит к ускорению абсорбции. Лекарства, вводимые в виде концентрированных растворов, абсорбируются быстрее.

4. Площадь абсорбирующей поверхности. Абсорбция является поверхностным феноменом и в соответствии с законом Фика, чем большая площадь абсорбирующей поверхности, тем быстрее абсорбция.

5. Кровоснабжение абсорбирующей поверхности. Ток крови удаляет молекулы лекарства с места абсорбции, что способствует поддержанию концентрационного градиента.

6. Путь введения. Каждый имеет свои особенности.

- пероральный. Основным барьером на пути абсорбируемых веществ, является слизистая оболочка, которая состоит из плотно прилегающих друг к другу клеток, что делает ее непроницаемой для нерастворимых в липидах ионизированных молекул лекарств. Неионизирующиеся, растворимые в липидах вещества, такие, как, например, этанол, легко абсорбируются в желудке, так же как и в кишечнике. Лекарства, являющиеся слабыми кислотами (например, салицилаты, барбитураты), находящиеся в желудочном соке преимущественно в неионизированном состоянии, могут абсорбироваться в желудке, в то время как лекарства-слабые основания (например,

морфин, хинидин), которые в желудке более ионизированы, абсорбируются, только в 12-перстной кишке. Однако, даже лекарства-кислоты абсорбируются в желудке медленно, потому что слизистая желудка покрыта слизью, а площадь всасывания небольшая. Вследствие этого более быстрая эвакуация содержимого желудка в 12-перстную кишку в целом ускоряет абсорбцию.

На абсорбцию лекарств из ЖКТ влияет присутствие пищи. Большинство лекарств всасывается лучше, если их принимать на пустой желудок. Пища абсорбирует лекарство, понижая, таким образом, концентрацию его свободных молекул. Некоторые лекарственные вещества образуют плохо абсорбирующиеся комплексы с компонентами пищи (например, тетрациклины с кальцием, присутствующем в молоке, йогурте).

Абсорбция лекарств может быть изменена другими лекарствами, назначаемыми одновременно: вследствие непосредственного взаимодействия между ними, которое приводит к образованию не всасывающихся комплексов (*например, тетрациклинов с лекарственными средствами железа или фторхинолонов с антацидами*), из-за изменения перистальтики (*например, под влиянием антихолинэстеразных средств, опиоидных анальгетиков, веществ с атропиноподобным действием, прокинетики*), или повреждения слизистой, что приводит к развитию синдрома мальабсорбции (*метатрексат, неомицин*).

-подкожное и внутримышечное введение. При этих способах введения лекарство доставляется непосредственно в межклеточное пространство, окружающее капилляры. Растворимые в липидах вещества легко проникают через эндотелий капилляров. Поры в капиллярах не препятствуют абсорбции даже нерастворимых в липидах веществ и ионизированных молекул. Очень большие молекулы абсорбируются в лимфатические сосуды. Поэтому многие лекарственные вещества, которые не абсорбируются при пероральном приеме, абсорбируются при парентеральном введении. Абсорбция с подкожных депо более медленная, чем с мест внутримышечного введения, но и с того и другого более быстрая, более постоянная и более предсказуемая, чем абсорбция при приеме внутрь. Прикладывание тепла или мышечные упражнения ускоряют абсорбцию из-за увеличения кровотока, в то время как вазоконстрикторы, добавленные к растворам вводимых веществ, наоборот, задерживают абсорбцию.

-местное применение лекарств. Системная абсорбция после местной аппликации лекарства определяется, прежде всего, его растворимостью в липидах. Конъюнктура, слизистая оболочка полости рта, прямой кишки, вагины является проницаемой только для растворимых в липидах неионизированных веществ.

Лишь немногие лекарственные вещества проникают через неповрежденную кожу (нитроглицерин, фентанил, никотин, эстрадиол, тестостерон, кортикостероиды). Абсорбции через кожу способствуют втирание лекарств с маслом, плотное укутывание (увеличивает потоотделение и таким образом гидратацию кожи), повреждение кожи (потертые или ожоговые поверхности).

Транспорт и распределение лекарств в организме. Связывание лекарственных веществ белками плазмы крови. Транспорт через гистогематические барьеры. Депонирование лекарств в тканях. Объем распределения.

Распределение лекарств – это распространение лекарственных веществ по органам и тканям после их попадания в системный кровоток. Зависит главным образом от природы лекарства, интенсивности кровотока в тканях, проницаемости гистогематических барьеров, а также связывания молекул лекарства с белками плазмы крови и в тканях.

1. Природа лекарств. Определяет прежде всего возможность переноса через биологические барьеры. Наибольшее значение имеют размеры молекул и их полярность, степень ионизации. Большинство гидрофильных лекарственных веществ не проникают в

клетки и распределяются в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. Липофильные лекарства относительно легко проникают через гистогематические барьеры, диффундируют в клетки и распределяются в организме более равномерно.

2. Кровоток. Приток крови обеспечивает доставку лекарства в ткани и таким образом влияет на скорость захвата лекарственного вещества тканями. В результате в хорошо перфузируемых тканях (например, мозг, сердце, почки) большие тканевые концентрации создаются раньше, чем в плохо перфузируемых (например, жировой, костной). Если при этом лекарство быстро элиминируется, то его концентрация в плохо перфузируемых тканях может никогда существенно и не повысится.

3. Связывание лекарств с белками плазмы. Затрудняет диффузию лекарства в периферические ткани. Это происходит вследствие того, что диффундировать через поры в капиллярах могут только свободные молекулы.

Самой большой фракцией белков в плазме крови является альбумин. Более высокое сродство альбумин проявляет к гидрофобным веществам и лекарствам, являющимся слабыми кислотами.

Связывание лекарственных веществ с белками плазмы крови процесс обратимый и не является специфичным. Лекарственные вещества, при их одновременном назначении могут конкурировать за места связывания на белковых молекулах и вытеснять друг друга.

Уменьшение связывания лекарственного вещества с белками плазмы может привести к существенному увеличению фракции его свободных молекул в крови и явиться причиной чрезмерного усиления фармакологического действия лекарства.

4. Гистогематические барьеры. Это барьеры между кровью и тканями, образованные стенкой капилляров. Не одинаковы в различных органах и тканях. Например, в ЦНС он наименее проницаем, так как в его образовании принимают участие еще и клетки нейроглии:



В целом перенос лекарственных веществ через подобного рода барьеры подчиняется закономерностям, характерным для механизмов абсорбции, описанным ранее, и зависит от природы вещества: лучше переносятся неполярные липофильные вещества, хуже – полярные, гидрофильные.

Многие лекарства в физиологических условиях не проникают через гистогематические барьеры, например, маннитол, высокомолекулярные декстраны (полиглокин). Через гематоэнцефалический барьер не проникают нейромедиаторы и плохо проходят полярные соединения.

5. Связывание лекарства в тканях. Способствует переходу лекарства из крови и накоплению его в тканях, так как связывание понижает концентрацию свободных молекул лекарственного вещества непосредственно в периваскулярном пространстве и таким образом поддерживает высоким градиент способных к диффузии (несвязанных) молекул вещества. Это может приводить к значительному накоплению (депонированию) лекарства в периферических тканях. При обратимом связывании лекарственное вещество может постепенно высвобождаться из депо и, при понижении его концентрации в крови, снова подвергаться распределению.

О распределении лекарств принято судить по объему распределения.

Объем распределения (V_d - от Volume of distribution) связывает количество лекарства в организме с его концентрацией в плазме в соответствии со следующим уравнением: $V_d = \frac{\text{содержание лекарства в организме}}{\text{концентрация лекарства в плазме}}$.



Количественно равен условному объему в котором следовало бы распределить все лекарство, содержащееся в организме, чтобы его концентрация в этом объеме была равна таковой в плазме.

Если лекарство имеет очень большой объем распределения, значительно превышающий физический объем тела, это означает, что лекарственное вещество в основном находится в периферических тканях в связанном

состоянии. Такие лекарства не могут быть эффективно удалены из организма с помощью гемодиализа. С другой стороны, вещества, которые полностью остаются в плазме, будут иметь объем распределения равный объему плазмы (приблизительно 3 - 4 литра), что характерно для высокомолекулярных соединений, не проникающих в клетки крови и через поры в капиллярах (например, гепарин).

Если V_d равен 15 л (суммарный объем плазмы крови и интерстициальной жидкости) лекарство преимущественно распределено внеклеточно, что характерно для гидрофильных веществ, таких, например, как аминогликозидные антибиотики.

При величине объема распределения порядка 40 л (объем всех жидкостей в организме) лекарство вероятнее всего находится как во внеклеточной, так и внутриклеточной жидкостях, то есть проникает через клеточные мембраны, что характерно для распределения липофильных неполярных веществ.

Величина объема распределения играет важную роль в оценке элиминации лекарственных веществ из организма (при прочих равных условиях вещество с большим V_d будет элиминироваться медленнее и наоборот), а также учитывается при определении нагрузочной дозы: **нагрузочная доза** = желаемая (или целевая) концентрация лекарственного вещества $\times V_d$.

Биотрансформация лекарственных веществ в организме. Несинтетические и синтетические реакции метаболизма лекарств. Роль микросомальных ферментов печени. Эффект первого прохождения. Внепеченочный метаболизм лекарственных веществ. Понятие о «пролекарствах». Индивидуальные различия в скорости инактивации лекарств и причины их обуславливающие.

Попав в организм, большинство лекарственных веществ, будучи ксенобиотиками с липофильными свойствами, вовлекаются в метаболизм и подвергаются в организме химическим превращениям.

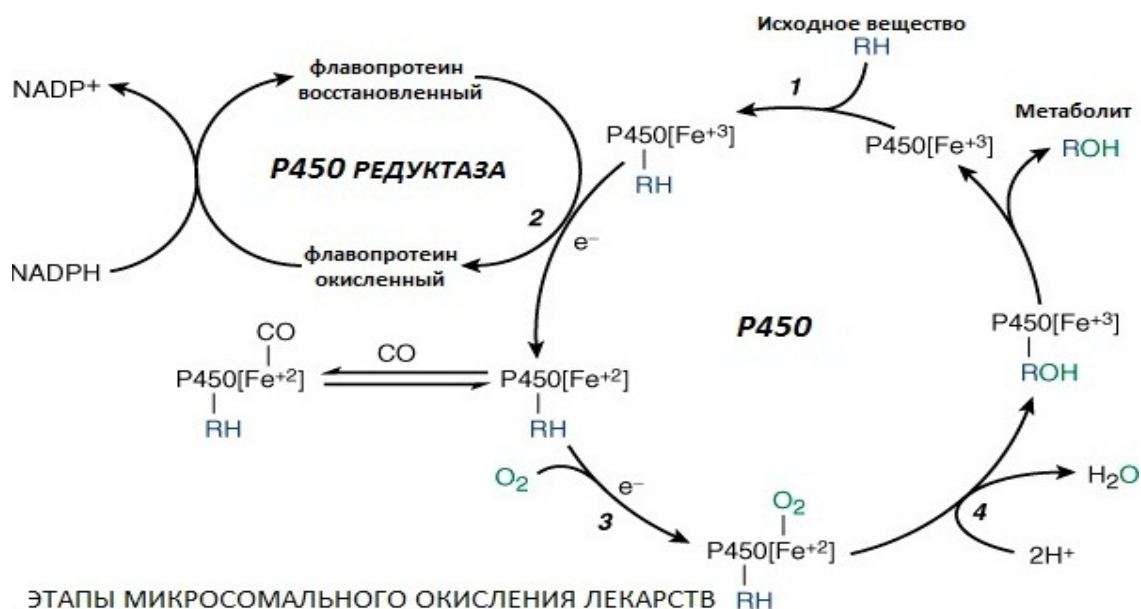
Различают 2 вида таких превращений лекарственных веществ:

- несинтетические (или метаболической трансформации, или реакции фазы I)
- синтетические (или конъюгации, или фазы II).

Несинтетические реакции

Это превращение веществ за счет окисления, восстановления, гидролиза.

Большая часть несинтетических реакций катализируется микросомальными ферментами печени.



Микросомальные ферменты сосредоточены внутри клеток и связаны с мембранами гладкого эндоплазматического ретикулума. К ним относят флавопротеин: НАДФ-Н-цитохром Р-450 редуктазу и гемопро테인: цитохром Р-450. Идентифицировано более 100 изоформ цитохрома Р-450 (Cytochrome Р-450, СУР), различающихся по своей аффинности для различных субстратов.

Наиболее важными для людей являются следующие изоэнзимы цитохрома Р-450:

СУР 3А4/5. Обеспечивает биотрансформацию наибольшего количества (50%) лекарств. В дополнение к печени, эта изоформа представлена также в кишечнике (ответственна за метаболизм первичного прохождения в этом органе) и почках.

СУР 2D6. Изоформа с участием которой метаболизируется приблизительно 20% лекарств, включая трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, многие нейролептики, антиаритмические средства, в-адреноблокаторы и опиоиды.

СУР 2С8/9. Важен для биотрансформации 15 лекарственных веществ, включая фенитоин и варфарин, относящихся к лекарственным средствам с узкой терапевтической широтой.

СУР 2Е1. Катализирует образование минорных метаболитов некоторых лекарств, в том числе N-ацетилбензохинонимина из парацетамола; индукция этого изофермента имеет место при хроническом алкоголизме.

Часть несинтетических реакций не требует участия микросомальных ферментов и может осуществляться как в печени с участием митохондриальных или цитозольных ферментов (адреналин, этанол, меркаптопурин), так и в других органах и тканях (кишечнике, почках, коже, легких, мышцах, крови, межклеточной жидкости), например, гидролиз эфиров, амидов, полипептидов.

Синтетические реакции

Это реакции, в основе которых лежит связывание (конъюгация) метаболитов лекарств или, реже, неизмененных лекарственных веществ с глюкуронидной, ацетильной, сульфатной, метильной группами, а также глутатионом или глицином.

Все виды конъюгации (за исключением глюкуронидной) катализируются немикросомальными ферментами. Конъюгация является основным видом метаболизма карбоновых кислот, спиртов, фенолов. Путем конъюгации из организма элиминируются эстрогены, глюкокортикоиды, прогестерон, опиоиды, салицилаты, барбитураты, хлорамфеникол.

В большинстве случаев лекарственного метаболизма несинтетические реакции предшествуют реакциям конъюгации.

В результате превращений лекарственное вещество, как правило, становится более растворимым в воде, что позволяет ускорить его выведение из организма:



Фармакологическая активность в результате биотрансформации утрачивается.

Таким образом, метаболизм лекарств является одним из механизмов их элиминирования. Хотя важны и другие аспекты лекарственного метаболизма.

- Некоторые лекарственные вещества, при их оральном приеме, метаболизируются прежде, чем они попадают в системную циркуляцию. Это так называемый метаболизм первого прохождения. *Характерен, например, для лекарственных средств природных половых гормонов, бензилпенициллина, эритромицина, многих в-блокаторов (пропранолол, метопролол), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем), нитратов (нитроглицерин, изосорбида динитрат), лидокаина, опиоидов (морфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон).*
- Другие вещества, будучи назначенными в виде неактивных пролекарств, должны подвергнуться превращениям в организме, чтобы стать активными, *например, леводопа, метилдопа, многие ингибиторы АПФ, гиполипидемические средства из группы статинов (ловастатин, симвастатин), антибиотики (бакампициллин, талампициллин), противовирусные средства (валцикловир, фамцикловир) и ряд других лекарств.* Пролекарства могут обладать определенными преимуществами, например быть более стабильными, иметь лучшую биодоступность или другие фармакокинетические или фармакодинамические свойства, по сравнению с соответствующими активными формами.
- Многие лекарства исходно являются активными, но имеют также активные метаболиты, *как, например, изосорбида динитрат, многие бензодиазепины, фенацетин,* в том числе, и с более высокой токсичностью *(например, метаболиты лидокаина, образующиеся при его пероральном применении и вызывающие судороги).*

Скорость биотрансформации лекарств может заметно отличаться у разных пациентов. Эта вариабельность в основном является следствием генетических различий, воздействием на организм других веществ, наличием сопутствующих заболеваний, половыми и возрастными особенностями.

1. Генетические факторы. Например, генетический дефект активности псевдохолинэстеразы, который встречается приблизительно у 1 человека из 2500, приводит к выраженному замедлению гидролиза сукцинилхолина (и сходных с ним эфиров) и резкому увеличению продолжительности нервно-мышечного паралича, вызванного этим веществом. Аналогичные фармакогенетические влияния выявлены в отношении ацелирования изониазида (противотуберкулезного средства), прокаинамида (противоаритмического средства), окисления некоторых трициклических антидепрессантов.

2. Взаимодействие лекарств в процессе метаболизма. Одновременное назначение некоторых лекарств может приводить к заметному изменению лекарственного метаболизма из-за вызываемой ими индукции или ингибирования ферментов печени, принимающих участие в биотрансформации лекарств.

К важнейшим индукторам относятся барбитураты, фенилбутазон (нестероидное противовоспалительное средство), фенитоин (противоэпилептическое средство), рифампицин (антибиотик), гризеофульвин (противогрибковое средство) и некоторые токсические вещества, такие как бензпирен (из табачного дыма) и пестициды.

Ингибиторами ферментов являются аллопуринол (урикозурическое средство), хлорамфеникол (антибиотик), циметидин (блокатор H_2 гистаминовых рецепторов), эритромицин, кларитромицин (антибиотики из группы макролидов), кетоконазол, итраконазол (противогрибковые средства).

3. Заболевания, влияющие на метаболизм лекарств. Острые или хронические заболевания, влияющие на структуру и функцию печени заметно изменяют печеночный метаболизм многих лекарств. В зависимости от тяжести такие заболевания приводят к нарушению функций печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства или вызывают понижение запасов конъюгирующих агентов: глюкуронидов, сульфатов, глютатиона.

Заболевания сердца за счет ограничения печеночного кровотока, могут нарушить кинетику лекарств, метаболизм которых лимитируется кровотоком, например, пропранолола (бета-блокатор), верапамила (блокатор кальциевых каналов), лидокаина (местный анестетик, противоаритмическое средство).

4. Возраст и пол. У человека выявлены тенденции к замедлению метаболизма при старении. Пол может быть важным для лекарств, метаболизирующихся с участием CYP2D6 (большинство в-адреноблокаторов), экспрессия которого зависит от уровня тестостерона и выше у мужчин. У женщин, показано, выше активность CYP3A4.

В эмбриональном периоде отсутствует большинство ферментов метаболизма лекарств, у новорожденных в первый месяц жизни активность этих ферментов снижена и достигает достаточного уровня лишь через 1 – 6 месяцев.

Пути выведения лекарств из организма. Механизмы почечной экскреции и факторы, влияющие на выделение веществ с мочой. Циркуляция лекарственных веществ в организме

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма через:

- почки (с мочой)
- печень (с желчью)
- легкие (с выдыхаемым воздухом)
- кожу и слизистые оболочки (с секретами экзокринных желез соответствующей локализации: слюной, потом и т.п.)
- молочные железы (с молоком).

Выведение через почки

Является основным путем экскреции лекарств из организма. Включает 3 процесса: клубочковую фильтрацию, проксимальную канальцевую секрецию и дистальную канальцевую реабсорбцию.

Фильтрация. Фильтрации подвергаются практически все вещества с молекулярной массой менее 20 000 и не связанные с белками плазмы или форменными элементами крови. Скорость фильтрации определяется градиентом давления в клубочках и капсуле почечного канальца, а также количеством функционирующих клубочков. Маркером фильтрационной способности почек является клиренс креатинина, который можно определить лабораторным путем или рассчитать по специальным формулам, например Кокрофта и Голта (Cockcroft D. W., Gault M. N.). Для расчета клиренса креатинина по этой

формуле необходимо знать только один биохимический параметр – креатинин сыворотки крови, определение которого возможно в любой лаборатории:

$$\frac{(140 - \text{возраст } \backslash \text{лет } \backslash) \times \text{масса тела } \backslash \text{кг} \backslash}{\text{длина тела } \backslash \text{см} \backslash} \times \text{креатинин сыворотки } \backslash \text{мкмоль} \backslash \text{л} \backslash \times 0,8$$

Клиренс креатинина (мл/мин) = $\frac{\text{креатинин сыворотки } \backslash \text{мкмоль} \backslash \text{л} \backslash \times 0,8}{\text{длина тела } \backslash \text{см} \backslash}$ (для мужчин).

Для женщин все следует умножить на 0,85.

Для расчета клиренса у детей используется формула Шварца (Schvarz G. L.):

$$\frac{\text{длина тела } \backslash \text{см} \backslash \times \text{К}}{\text{креатинин сыворотки } \backslash \text{мкмоль} \backslash \text{л} \backslash \times 11,3}$$

Клиренс креатинина (мл/мин) = $\frac{\text{креатинин сыворотки } \backslash \text{мкмоль} \backslash \text{л} \backslash \times 11,3}{\text{длина тела } \backslash \text{см} \backslash \times \text{К}}$, где К – возрастной коэффициент пересчета

Секреция. Молекулы лекарств, являющихся слабыми кислотами (например, антибиотик бензилпенициллин), или основаниями (например, мочегонное средство триамтерен) выводятся активно в ионизированном состоянии с участием специальных транспортных систем эпителия проксимальных канальцев. Связывание с белками не влияет существенно на процесс секреции. Более важным является конкурентное взаимодействие, возникающее между одновременно выводимыми с помощью такого механизма, веществами, так как специфичность упомянутых транспортных систем низкая. Такой механизм лежит в основе, как полагают, замедления экскреции бензилпенициллина при его комбинированном назначении с пробеницидом.

Реабсорбция. По мере продвижения выводимого вещества по канальцу его концентрация возрастает и может превысить таковую в интерстициальном пространстве и вещество может по градиенту концентраций диффундировать обратно из канальцевой мочи в кровь. Так как диффузия зависит от степени ионизации, то реабсорбцией можно управлять, изменяя рН мочи. Подкисление мочи (например, с помощью хлористого аммония) способствует выведению слабых оснований, подщелачивание (например, с помощью натрия гидрокарбоната) усиливает экскрецию слабых кислот. Это происходит благодаря повышению содержания ионизированных молекул выводимых веществ (см. уравнение Хендерсона-Хассельбаха).

Выведение через печень с желчью

Таким путем выводятся главным образом конъюгаты лекарственных веществ с глюкуроновой кислотой (например, глюкурониды опиоидного анальгетика морфина, антибиотика хлорамфеникола, эстрогенов комбинированных оральных контрацептивов). При этом следует учитывать, что, попав в просвет 12-перстной кишки, глюкурониды могут подвергаться гидролизу с высвобождением активных веществ, которые могут всасываться обратно в кровоток, что задерживает их выведение и приводит к циркуляции лекарства в организме.

Выведение лекарств через легкие

Принципиальное значение имеет лишь для выведения из организма летучих жидкостей и газов, применяемых в анестезиологии.

Другие пути выведения

Отдельные лекарственные средства могут выделяться с секретами экзокринных желез, например, слюнных желез (йодиды), потовых (бромиды), слезными железами (рифампицин), а также экскретироваться во время лактации, молочными железами.

Экскреция такими путями не оказывает существенного влияния на скорость выведения лекарств из организма. Однако, возможность такого выведения лекарственных веществ следует учитывать, например, для предотвращения их нежелательного действия. Так, во время грудного вскармливания, женщинам не следует назначать контрацептивные средства, андрогенные гормоны, снотворные и анксиолитические средства, опиоидные анальгетики, многие противовоспалительные средства, в том числе, аспирин, ряд антибиотиков, противовирусных средств, принимать алкоголь. Выделяясь с молоком, они могут попадать в организм ребенка и приводить к развитию нежелательных эффектов.

Элиминирование лекарств. Клиренс как интегральный показатель элиминирования. Понятие о периоде полувыведения

Под элиминированием следует понимать совокупность всех процессов метаболизма и выведения, которые приводят к снижению содержания активной формы лекарственного вещества в организме и его концентрации в плазме крови.

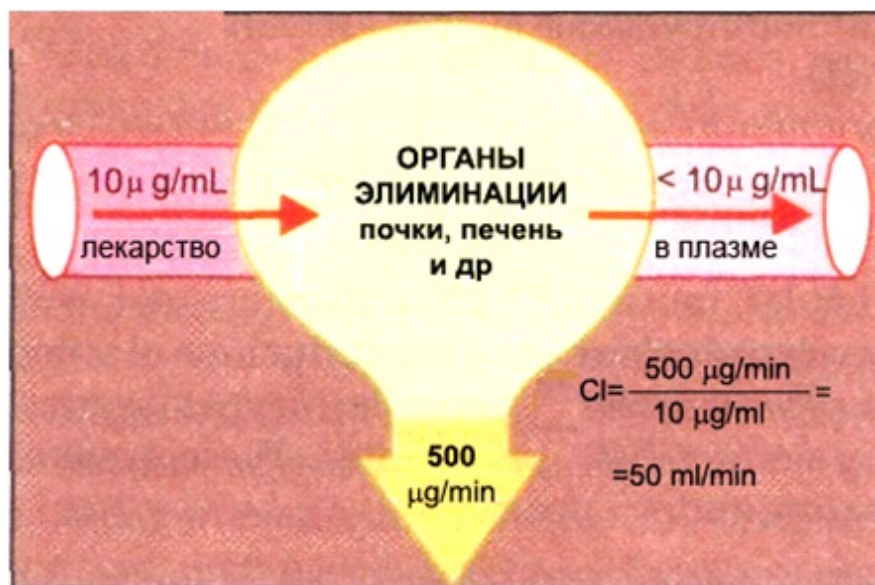
Два основных органа, в которых осуществляется элиминация лекарств – это почки и печень. В почках элиминация осуществляется главным образом путем экскреции. В печени элиминация лекарств осуществляется путем биотрансформации исходного вещества в один или несколько метаболитов и путем экскреции неизмененного вещества с желчью.

К другим органам, элиминирующим лекарства, относятся легкие, кровь, мышцы и любые другие органы, где вещества подвергаются метаболизму или могут выводиться.

Мерой способности организма элиминировать лекарство является клиренс. В простейшем случае клиренс лекарства (Cl) – это отношение скорости элиминации лекарства всеми возможными путями к его концентрации в плазме крови (с):

$$Cl = \text{скорость элиминации} / c$$

По своей сути величина клиренса численно указывает на объем плазмы, который полностью освобождается от лекарства в единицу времени. Понятно, что общий клиренс отражает элиминирование лекарства в каждом из органов элиминации и является суммарной величиной, т.е. $Cl_{\text{общий(системный)}} = Cl_{\text{почечный}} + Cl_{\text{печеночный}} + Cl_{\text{другими путями}}$.



Другими показателями, характеризующими процесс элиминации являются константа скорости элиминации (K_{el}) и период полувыведения ($T_{1/2}$).

Константа скорости элиминации (K_{el}) указывает какая часть вещества элиминируется из организма в единицу времени.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – это время необходимое для снижения концентрации лекарства в плазме крови в процессе элиминации на половину от исходной.

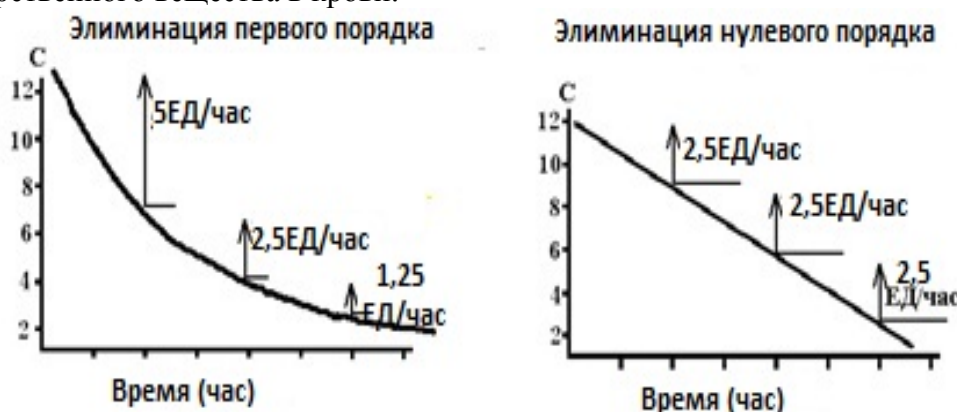
Элиминация первого порядка. Термин «первого порядка» обозначает, что скорость элиминации пропорциональна концентрации вещества, то есть, чем выше концентрация тем большее количество вещества будет элиминировано в единицу времени. По мере снижения концентрации понижается и количество выводимого вещества в единицу времени. В результате концентрация лекарства в плазме крови снижается во времени экспоненциально (см. рисунок ниже слева).

Лекарственные вещества с кинетикой элиминации первого порядка (а это большинство лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах)

характеризуются постоянной величиной периода полувыведения, что может быть использовано для определения времени в течение которого лекарственное вещество может быть полностью удалено из организма. Можно легко подсчитать, что для этого необходимо время равное 4 - 5 периодам полувыведения.

Элиминация нулевого порядка. Термин «нулевой порядок» обозначает, что скорость элиминации постоянна (в единицу времени элиминируется определенное одинаковое количество вещества) и не зависит от концентрации вещества. Как результат этого концентрация вещества в плазме будет понижаться линейно во времени (рисунок ниже справа). Кинетика элиминации нулевого порядка встречается относительно редко, например в тех случаях если вводимая доза лекарства превышает возможности ферментов, принимающих участие в элиминировании лекарственного средства. Такая ситуация возникает при введении в организм, например, этанола, использовании высоких терапевтических или токсических доз ацетилсалициловой кислоты, противозепилептического средства фенитоина.

В случае кинетики нулевого порядка понятие периода полуэлиминации утрачивает свой смысл – этот параметр изменяется непрерывно, вместе с изменением концентрации лекарственного вещества в крови.



ОСНОВЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Это раздел фармакологии, в котором обсуждаются общие закономерности возникновения фармакологических эффектов лекарств и их зависимость от свойств самого лекарства, условий его применения и особенностей организма пациента.

Понятие о фармакологическом эффекте. Механизм возникновения первичных фармакологических эффектов. Природа рецепторов. Понятие об агонистах, антагонистах и парциальных агонистах. Возможные механизмы развития конечных (вторичных) фармакологических эффектов.

Под фармакологическими эффектами понимают количественные, а также качественные изменения структуры и биологических функций организма, возникающие под действием лекарств. Их возникновение связывают с тем, что лекарственные вещества способны к установлению специфического взаимодействия в организме с определенными биологическими субстратами-мишенями. Это первичное взаимодействие лекарственного вещества с биологическими субстратами, которое приводит к развитию конечных (вторичных) клинически значимых эффектов, носит название первичной фармакологической реакции или эффекта.

Роль биологических субстратов для лекарств могут выполнять:

- молекулы неорганических веществ, как эндогенных, например воды (для эфира), меди (для купренила), железа (для дефероксамина), так и экзогенных: ртути, мышьяка (для димеркапрола)
- структурные белки (например, тубулин для колхицина)

- белки-ферменты (например, холинэстераза для антихолинэстеразных средств)
- транспортные белки (например, $K^+ Na^+$ АТФаза для сердечных гликозидов)
- нуклеиновые кислоты (для алкилирующих противоопухолевых веществ)

Однако наиболее важным является взаимодействие лекарств с особыми регуляторными молекулами, играющими исключительно важную роль в обеспечении гомеостаза – рецепторами.

Рецепторы – это специфические макромолекулярные компоненты клеток, проявляющие избирательную чувствительность к определенным химическим соединениям. Взаимодействие с ними нейромедиаторов, гормонов и других биологически активных веществ вызывает активацию рецепторов, что сопровождается специфическими изменениями в клетках, и, в конечном итоге, приводит к характерным изменениям в организме в целом.

Способность вещества связываться с рецептором называют аффинностью, а его способность вызывать активацию рецептора – внутренней активностью.

От рецепторов следует отличать места инертного связывания – молекулярные компоненты с которыми могут взаимодействовать биологически активные вещества. Например, эстрогены взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами вызывают изменение транскрипции генов. В то же время, эстрогены могут связываться с секс-глобулином в плазме крови (транспортный белок), но это не приводит к какому-либо биологическому ответу, поэтому в данном случае секс-глобулин – инертное место связывания для стероидов.

Существуют четыре основных типа таких рецепторов.

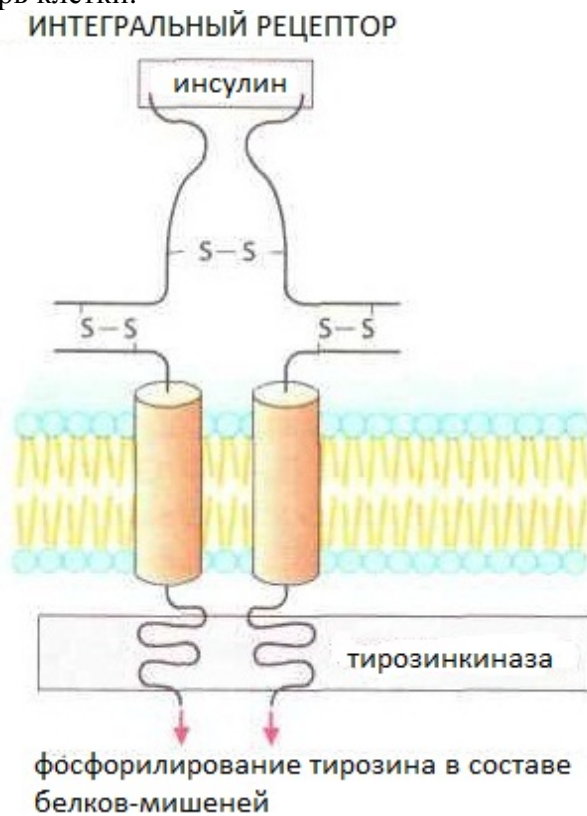
1. Цитозольные рецепторы. Это рецепторы для веществ, которые хорошо проникают через клеточные мембраны. Взаимодействие с такими рецепторами их естественных лигандов (например, стероидных гормонов), или лекарственных веществ позволяет образующимся комплексам лиганд-рецептор проникать в ядро, где они взаимодействуют с геномом, что вызывает изменение экспрессии генов и, в конечном итоге, приводит к возникновению того или иного эффекта в целом организме.



2. Рецепторы, локализованные на мембранных ионных каналах (например, Н-холинорецептор, ГАМК-рецептор). Их активация вызывает изменение ионной проницаемости, что в случае усиления входа в клетки катионов, приводит к деполяризации клеточных мембран, а при повышении входа анионов или выхода катионов, сопровождается гиперполяризацией мембран. (см. Рис.)



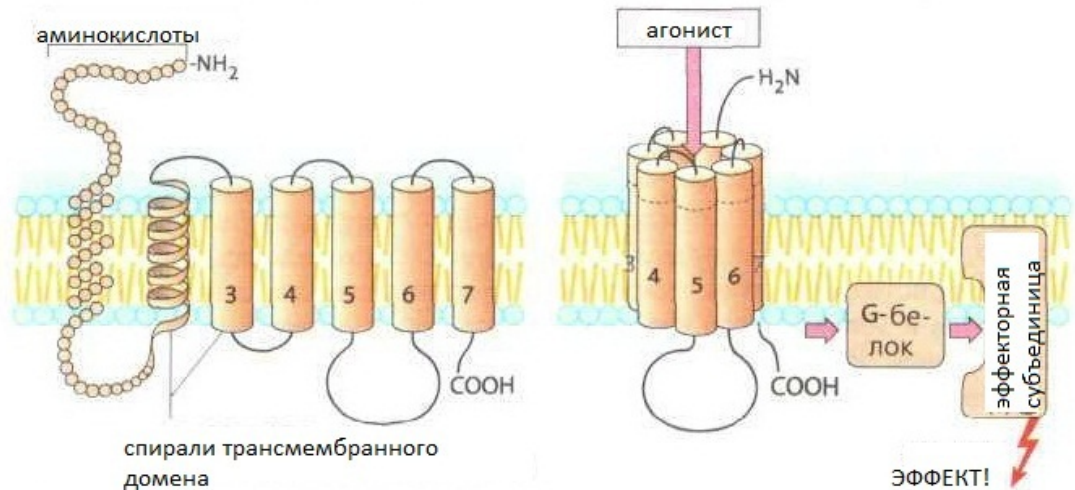
3. Рецепторы, локализованные на ферментах, связанных с мембранами (интегральные рецепторы). Примером таких рецепторов может служить рецептор для инсулина. Взаимодействие инсулина с рецепторной субъединицей снаружи клеточной мембраны приводит к активации каталитической субъединицы рецептора, обращенной внутрь клетки.



4. Рецепторы, связанные с G - белками

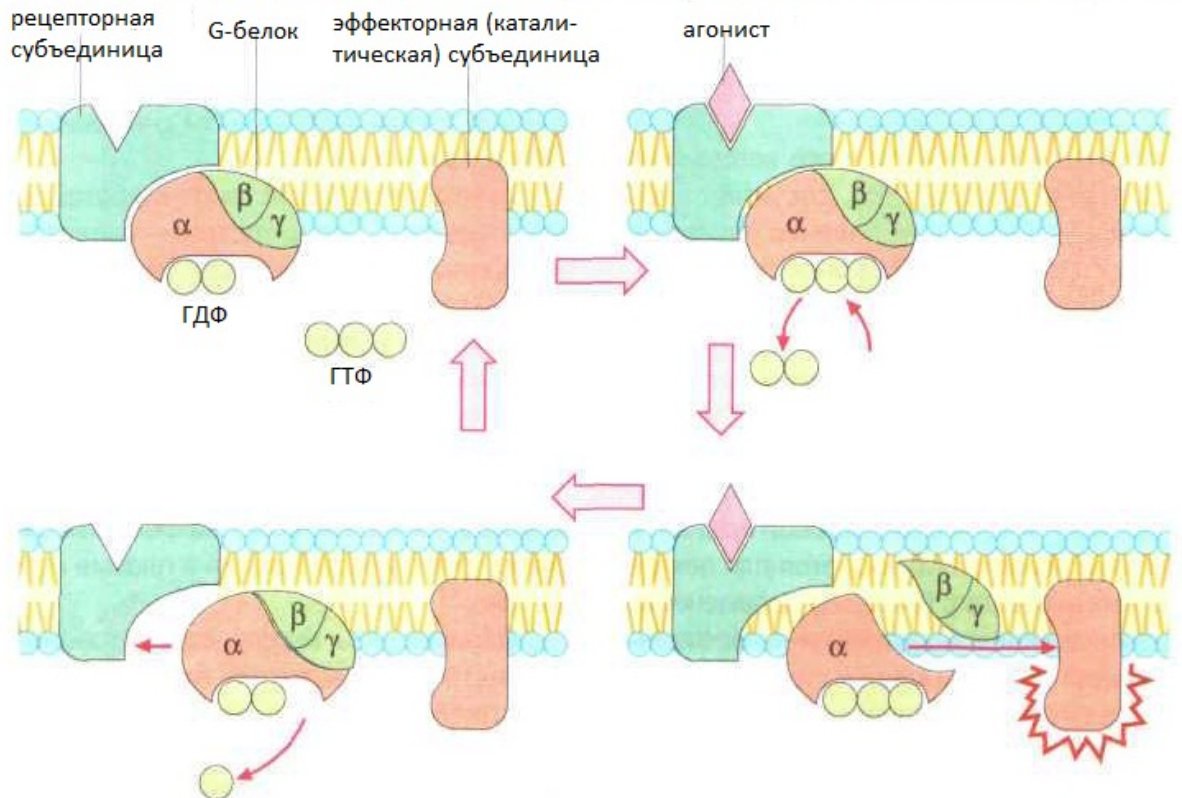
В отличие от интегральных рецепторов, адресная субъединица (с которой собственно связывается лиганд) и каталитическая (эффекторная), представлены различными молекулами, сопряжение между которыми осуществляют специальные гуанилатсодержащие белки (G - белки).

РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С G-БЕЛКОМ



Активация рецепторной субъединицы может вызывать, в зависимости от типа сопрягающего G-белка, или повышение, или понижение активности эффекторной каталитической субъединицы рецептора, обеспечивающей образование «вторичных» мессенджеров - молекул, с участием которых, сигнал, поступивший к клетке извне, трансформируется в ответную реакцию внутри клетки.

Предположительный механизм активации рецепторов, содержащих G-белки, под влиянием агонистов



В качестве эффекторных каталитических субъединиц могут выступать:

Аденилатциклаза. Это фермент, катализирующий гидролиз АТФ с образованием циклического АМФ (цАМФ). Циклический АМФ выполняет функции внутриклеточного вторичного мессенджера: в цитоплазме он связывается с зависимой от него протеинкиназой А, что вызывает распад ее молекулы на рецепторную и каталитическую субъединицы. Рецепторная субъединица поступает в ядро клетки, где влияет на транскрипцию генов, а каталитическая остается в цитоплазме, где обеспечивает

фосфорилирование внутриклеточных белков-мишеней. В совокупности это приводит к изменению внутриклеточного метаболизма и формированию физиологического эффекта.

С аденилатциклазой через стимулирующие G_s белки связаны β_1 , β_2 , β_3 – адренорецепторы, дофаминовые D_1 и D_5 рецепторы, гистаминовые H_2 рецепторы, серотониновые 5-НТ₄₋₇ рецепторы, V_2 рецепторы вазопрессина; через ингибирующие G_i белки – M_2 , M_4 холинорецепторы, дофаминовые D_2 рецепторы, β_2 пресинаптические адренорецепторы, серотониновые 5-НТ₁ рецепторы, опиоидные м рецепторы, пуриновые P_1 рецепторы.

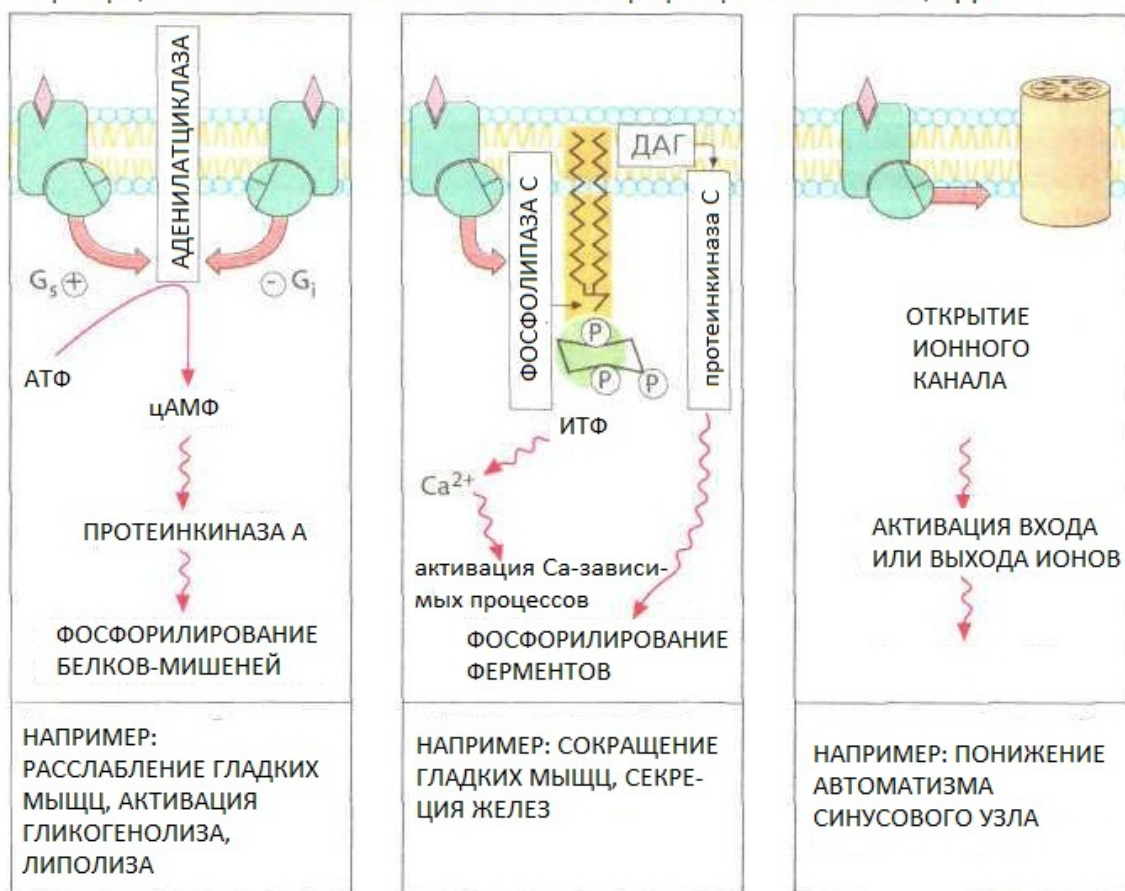
Гуанилатциклаза. Это фермент, катализирующий образование циклического ГМФ (цГМФ) из ГТФ. Циклический ГМФ активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, что обеспечивает фосфорилирование белков-мишеней этих ферментов.

С гуанилатциклазой связаны, как полагают, рецепторы для предсердного натрийуретического гормона.

Фосфолипаза С. Это фермент, катализирующий распад мембранного фосфолипида фосфатидилинозитолдифосфата (ФИДФ) до инозитолтрифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ). Инозитолтрифосфат, диффундируя в цитоплазму, воздействует на внутриклеточные кальцийдепонирующие органеллы и индуцирует высвобождение из них ионов кальция и активацию вследствие этого внутриклеточных кальцийзависимых белков, например кальмодулина. Диацилглицерол вызывает активацию протеинкиназы С, которая осуществляет фосфорилирование внутриклеточных белков-мишеней этого фермента.

С фосфолипазой С связаны через G_q белки β_1 -адренорецепторы, M_1 , M_3 – холинорецепторы, серотониновые 5-НТ₂ рецепторы, V_1 рецепторы вазопрессина, ССК_а рецепторы холецистокинина.

Рецепторы, связанные с G-белками: возможные пострецепторные механизмы, эффекты



Лекарственные вещества могут взаимодействовать с рецепторами как агонисты, антагонисты или парциальные агонисты.

Агонисты – это вещества, которые, связываясь с рецепторами, их активируют, что приводит к развитию физиологического ответа, характерного для данного типа рецепторов (например, морфин по отношению к опиоидным рецепторам). Считают, что их внутренняя активность равна единице (вызывают полный ответ)

Антагонисты – это вещества, которые связываются с рецепторами, но их активации не вызывают (внутренняя активность равна нулю). Таким образом они блокируют действие их агонистов и вследствие этого возникновение физиологического ответа, характерного для данного типа рецепторов (например, налоксон для опиоидных рецепторов).

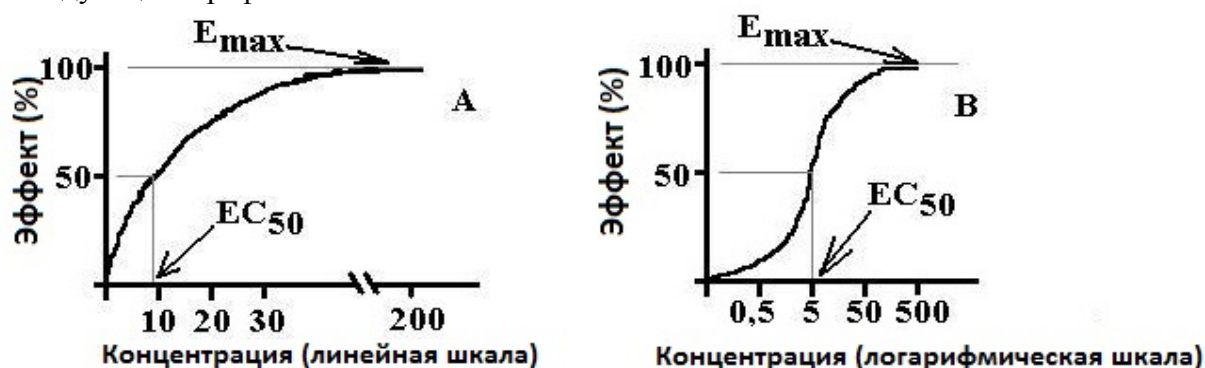
Парциальные агонисты – это вещества, которые связываются с рецепторами и вызывают их активацию, однако это не приводит к формированию ответа такой силы как полные агонисты (то есть их внутренняя активность меньше единицы), например, налорфин для опиоидных рецепторов. При определенных обстоятельствах, например, при их комбинированном применении с полными агонистами, они могут ограничивать действие последних. Если парциальный агонист действует на рецепторы которые уже заняты полным агонистом, то он начинает вытеснять агонист из связи с рецептором и занимать его место. Поскольку внутренняя активность парциального агониста ниже – эффект снижается (со 100%) до более низкой величины ($\approx 30-60\%$).

Агонисты-антагонисты – это вещества, которые одновременно могут взаимодействовать не с одним, а с несколькими типами рецепторов, при этом одни из них активируют, а другие блокируют (например, пентазоцин является агонистом к и д и антагонистом м – опиоидных рецепторов). Полагают что причиной такого взаимодействия лекарств с рецепторами может быть их не очень высокая аффинность.

Инверсные агонисты – это вещества, которые связываются с рецепторами и вызывают эффект обратный тому, который возникает при действии обычного агониста.

Сотношение между концентрацией лекарственного вещества и фармакологическим эффектом. Ширина терапевтического действия. Терапевтический индекс.

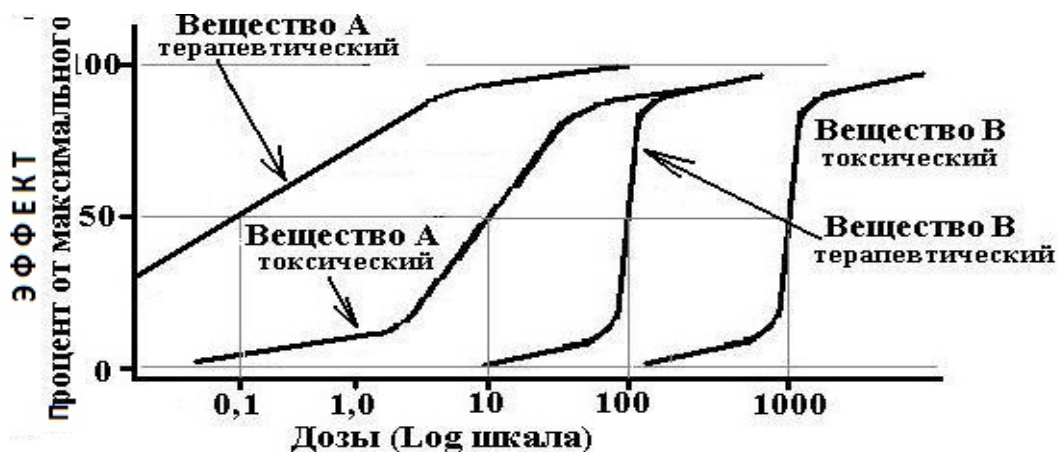
Величина фармакологического эффекта лекарственного вещества зависит от его концентрации в области рецепторов в тканях или органах-мишенях. Эта зависимость носит экспоненциальный (нелинейный) характер и может быть представлена наглядно в виде следующего графиков:



С учетом того, что концентрация лекарственного вещества в области рецепторов определяется количеством введенного в организм лекарства, такая же приблизительно зависимость величины эффекта существует и от дозы лекарственного вещества (т.е. количества вещества введенного в организм).

Анализ подобного рода кривых позволяет определить ED_{50} (EC_{50}) – т.е. дозу (или концентрацию) вещества, в которой лекарство вызывает эффект, равный половине от максимального, а также дозу (концентрацию) превышение которой бесполезно, так как это не приводит к дальнейшему существенному увеличению эффекта – ED_{max} (EC_{max}).

Построив такие графики для терапевтических и токсических эффектов лекарства, можно определить терапевтический индекс и терапевтическую широту и таким образом оценить безопасность лекарства:



Терапевтический индекс (ТИ) – это соотношение между среднетоксической дозой TD_{50} (или, чаще, LD_{50} - установленной в опытах на животных летальной дозой, вызывающей гибель в 50% случаев) и среднетерапевтической (среднеэффективной) ED_{50} : $ТИ = TD_{50} \text{ (или } LD_{50}) / ED_{50}$. Более безопасное вещество, можно ожидать, будет иметь большее значение этого индекса и наоборот. К сожалению вариации наклона кривых «доза-эффект» делают оценку степени безопасности лекарств с помощью определенного таким образом терапевтического индекса не всегда корректной. Например, как следует из данных представленных на рисунке, представленном выше, ТИ вещества А равен 100, ТИ для вещества В равен 10. То есть, если судить по значению терапевтических индексов вещество А, можно думать, более безопасное. Однако на рисунке видно, что токсические эффекты при применении вещества А начинают проявляться раньше, чем оно вызывает полумаксимальный терапевтический эффект. Для вещества В токсические концентрации выше терапевтических.

Терапевтическая широта описывает диапазон доз между минимальной терапевтической и максимальной переносимой токсической концентрациями вещества. Является более клинически уместным для оценки безопасности лекарств, так как устанавливает верхнюю и нижнюю границу допустимых колебаний концентраций лекарственного вещества в крови.



Зависимость действия лекарственных веществ от их структуры, физико-химических свойств, лекарственной формы и путей введения. Проблема биоэквивалентности лекарств.

1. Химическая структура. Определяет:

- тип биосубстрата, с которым вещество может взаимодействовать. Например, для соединений общей формулы: $N-(CH)_n-N$, где $n=6$, характерно ганглиоблокирующее действие. Такие вещества взаимодействуют с H -холинорецепторами нервного типа (H_n -х.р.). Если $n = 10$ или 18 , то вещества оказывают мышечно-расслабляющее действие, т.е., взаимодействуют с H -холинорецепторами мышечного типа (H_m -х.р.)
- конфигурацию молекул вещества и тем самым его способность взаимодействовать с рецептором определенного типа. Так, например, S (-) энантиомер карведилола является активным бета-блокатором, в то же время R (+) изомер – в 100 раз более слабый
- характер устанавливаемых с биологическим субстратом связей и таким образом продолжительность действия. Например, альфа-адреноблокатор феноксипропиламин образует ковалентные связи с компонентами альфа-адренорецептора и действует в связи с этим более длительно по сравнению с другим альфа-адреноблокатором фентоламином, который связывается с альфа-рецепторами нековалентно.

2. Физико-химические свойства лекарственного вещества. Определяют его кинетику, и, следовательно, его концентрацию в области взаимодействия с биологическим субстратом. При этом имеют значение:

- размеры молекул и их полярность
- степень ионизации вещества
- соотношение его липофильных и гидрофильных свойств

3. Лекарственная форма. Определяет скорость высвобождения лекарственного вещества. В зависимости от лекарственной формы одно и то же вещество может поступать в общий кровоток с разной скоростью. Так, в ряду: водный раствор, суспензия, порошок, таблетка, - скорость поступления активной субстанции в кровь убывает. Имеет значение также размеры частиц, характер эксципиентов и т.п. Если лекарственные средства, содержащие одинаковые дозы одного и того же лекарственного вещества, демонстрируют одинаковую фармакокинетику, то о таких лекарственных средствах говорят, что они биоэквивалентны. Биоэквивалентность обеспечивает взаимозаменяемость лекарственных средств.

4. Пути введения. Биодоступность и скорость поступления лекарства в общий кровоток варьирует в зависимости от путей введения, что может оказать влияние на действие лекарств. Например, в ряду: в/в, в/мыш, п/к, - скорость поступления лекарственного вещества в кровоток убывает. То же наблюдается в ряду: под язык, внутрь, на кожу.

Взаимодействие лекарственных веществ. Синергизм. Антагонизм. Лекарственная несовместимость.

Взаимодействие лекарственных веществ наблюдается при их одновременном назначении. При этом может иметь место:

- синергизм
- антагонизм
- лекарственная несовместимость

1. Синергизм – это такой вид взаимодействия лекарств, при котором эффект комбинации превышает эффекты каждого из веществ в отдельности.

Различают суммирование (эффект комбинации равен простой сумме эффектов каждого из взаимодействующих веществ в отдельности) и потенцирование (конечный эффект комбинации превышает сумму эффектов каждого вещества в отдельности). О потенцировании чаще всего говорят, если одно из веществ вызывает лишь незначительный эффект или не вызывает его вовсе, как например антимикробный

эффект комбинации амоксициллина (бета-лактамногo антибиотика) и клавулановой кислоты (ингибитора бета-лактамаз, не обладающего антимикробным действием).

2. Антагонизм – это такой вид комбинированного действия, когда лекарственные вещества, при применении их в комбинации, ослабляют действие друг друга.

Различают прямой и косвенный антагонизм.

Прямой (фармакологический) – антагонизм между веществами, которые действуют на одни и те же рецепторы (субстраты). Например, антагонизм между м-холиномиметиком пилокарпином и м-холиноблокатором атропином.

Может быть конкурентным (обратимым) и неконкурентным (необратимым).

При конкурентном антагонизме проявление антагонизма изменяются в соответствии с изменением концентраций антагонистов. Другими словами, это такой антагонизм, который может быть преодолен повышением концентрации взаимодействующих веществ. При неконкурентном антагонизме такая закономерность отсутствует.

Косвенный (или физиологический) антагонизм – это антагонизм между веществами, которые действуют на разные рецепторы. Например, между м-холиномиметиком пилокарпином, действующем на м-холинорецепторы круговой мышцы радужки и вызывающем сужение зрачка, и адреномиметиком адреналином, оказывающем влияние на альфа-адренорецепторы радиальной мышцы радужки и вызывающем расширение зрачка.

Если антагонизм обусловлен непосредственным взаимодействием веществ между собой, то такой антагонизм называют химическим или антидотизмом. Например протамин прекращает действие антикоагулянта гепарина, непосредственно взаимодействуя с ним и инактивируя его.

3. Лекарственная несовместимость. Это нежелательное взаимодействие между лекарствами при их одновременном назначении.

Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость.

1. Фармацевтическая. Нежелательное взаимодействие между веществами физического, физико-химического или химического характера, проявляющаяся при приготовлении лекарственных средств до их введения в организм, например, при смешивании в одном шприце.

2. Фармакологическая несовместимость. Это нежелательное взаимодействие лекарственных веществ в организме. Проявляется ослаблением терапевтического действия или усилением токсического.

По своей природе может быть фармакокинетической или фармакодинамической.

1. Фармакокинетическая. Возникает вследствие неблагоприятного изменения фармакокинетики взаимодействующих веществ:

- на этапе всасывания (например лекарственные средства железа будут затруднять абсорбцию тетрациклинов)
- транспорта и распределения (одновременное назначение сульфаниламидных средств и неодикумарина приводит к вытеснению последнего из его связи с белками плазмы крови, что сопровождается повышением концентрации неодикумарина в крови и может привести к чрезмерному антикоагулянтному эффекту и кровотечению)
- биотрансформации (одновременное назначение индукторов или ингибиторов ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств, с лекарственными веществами, которые являются субстратами этих ферментов). Например, одновременное применение макролидных антибиотиков эритромицина, кларитромицина, или противогрибковых средств кетоконазола, итраконазола с антигистаминными средствами терфенадином, астемизолом, риск проаритмогенного действия последних заметно повышается вследствие замедления их метаболизма

- выведения (фуросемид усиливает выведение многих лекарственных веществ и таким образом прекращает их действие).

2. Фармакодинамическая несовместимость – нежелательное взаимодействие проявляется вследствие того, что одно вещество изменяет фармакодинамику другого.

Например, средство для наркоза галотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, вследствие чего их введение во время галотанового наркоза может вызвать фибрилляцию сердца.

Действие лекарств при их повторном введении. Материальная и функциональная кумуляция, привыкание, тахифилаксия. Психическая и физическая лекарственная зависимость

При повторных введениях лекарственных веществ могут иметь место следующие явления:

- кумуляция
- привыкание
- лекарственная зависимость
- сенсбилизация.

1. Кумуляция. Проявляется повышением интенсивности реакции организма на повторное введение лекарства.

Может быть обусловлена накоплением лекарственного вещества в организме (материальная кумуляция), что имеет место, например, при повторных введениях сердечных гликозидов без учета коэффициента их элиминации, или накоплением эффекта (функциональная кумуляция), возникающем, например, при повторных введениях ингибиторов ферментов с необратимым типом действия.

2. Привыкание (толерантность). Это снижение интенсивности реакции организма на повторное введение лекарства.

Главной причиной привыкания является:

- повышение скорости инактивации лекарственного вещества в организме вследствие индукции микросомальных ферментов печени (например, при повторных введениях противосудорожного средства фенобарбитала),
- или, реже, понижением числа или снижением чувствительности (десенситизации) рецепторов к лекарственному веществу (с этим связывают снижение эффективности нитратов и бета-2 адреностимуляторов при их непрерывном повторном введении в организм).

Если привыкание возникает при введении лекарства через короткие интервалы времени (минуты, часы – до одних суток), а при введении через большие интервалы эффект сохраняется в полном объеме, такое привыкание называется **тахифилаксией**. Это имеет место, например, при назначении симпатомиметического средства эфедрина и обусловлено истощением запасов медиатора норадреналина в симпатических окончаниях.

3. Лекарственная зависимость. Это появление труднопреодолимого стремления к повторному приему лекарства. Развивается чаще к веществам, вызывающим эйфорию или оказывающим психостимулирующее действие. Различают психическую и физическую зависимость. Физическая зависимость характеризуется наличием абстиненции (синдрома отмены), когда прекращение приема лекарства, вызвавшего лекарственную зависимость, вызывает появление симптомов, часто противоположным тем, ради возникновения которых лекарство принимается, например дисфории вместо эйфории, бессонницы вместо сна, а введение лекарства в организм устраняет эти нарушения.

4. Сенсбилизация. Это повышение чувствительности организма к лекарству при его повторных введениях, вследствие изменения иммунологического статуса организма (появления антител или сенсбилизированных лимфоцитов).

Значение индивидуальных особенностей организма для действия лекарственных веществ. Половые и возрастные различия в действии лекарств и причины их обуславливающие. Дозирование лекарств в зависимости от возраста. Применение лекарств у женщин во время беременности и лактации. Влияние генетических и патологических состояний организма на проявление фармакологического эффекта.

Действие лекарств зависит не только от свойств самого лекарства, но и от особенностей организма пациента.

1.Возраст. У детей первых лет жизни и людей старческого возраста повышена чувствительность к фармакологическому действию лекарств. Это отражает особенности всасывания, распределения и элиминации веществ, а также различия в реактивности организма, характерные для данных возрастных групп. Поэтому для детей и стариков дозы лекарств как правило ниже, чем у взрослых. Высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарств для детей приведены в Фармакопее, для остальных лекарств их можно рассчитать по специальным формулам, учитывающим разницу в массе или возрасте ребенка и взрослого, например:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{20} \times D_{\text{взрослые}} - \text{формула Диллинга}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{возраст(лет)}}{\text{возраст(лет)} + 12} \times D_{\text{взрослые}} - \text{формула Янга}$$

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_{\text{взрослые}}$$

Для более точного определения дозы по последней формуле было предложено учитывать еще и «дозовый фактор»(D_f):

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{масса(кг)}}{70} \times D_f \times D_{\text{взрослые}}$$

Величину D_f определяют с учетом возраста ребенка:

Возраст, лет	D_f
0–1	1,8
1–2	1,6
2–6	1,4
6–10	1,2

Предложена также формула, которая определяет величину дозы исходя из площади поверхности тела ребенка:

$$D_{\text{дети}} = \frac{\text{ППТ}(м^2)}{1,72} \times D_{\text{взрослые}}$$

в данной формуле ППТ – площадь поверхности тела, которая может быть определена по формуле Дюбуа:

$$\text{ППТ}(м^2) = \text{МТ}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{Р}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184$$

(ППТ – площадь поверхности тела, МТ – масса тела, Р – рост).

2.Пол. Большой разницы в фармакокинетике и фармакодинамике лекарств в мужском и женском организме нет. Более важным являются особенности женского организма, связанные с их фертильными функциями, а именно беременностью и периодом грудного вскармливания. Не следует назначать в это время лекарственные средства, которые оказывают неблагоприятное влияние на организм развивающегося ребенка и привести к нежелательным последствиям. При угрозе здоровью или жизни матери следует тщательно взвесить риск и пользу, прежде чем назначить то или иное лекарство.

3. Генетические факторы. Особенно важное значение имеют особенности генетического статуса, которые определяют активность ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств. У некоторых людей имеется генетически обусловленная низкая активность ферментов этого типа (ферментопатия). При наличии ферментопатии на многие лекарства возникают атипичные реакции не всегда безопасные для организма.

Наиболее изученными и распространенными являются следующие виды ферментопатий:

недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (при этом повышена чувствительность к действию веществ, обладающих высоким окислительно-восстановительным потенциалом, таким как противомалярийные средства, левомецетин, сульфаниламиды и некоторые другие. Их введение вызывает гемолиз эритроцитов и возникновение желтухи).

недостаточность глутатион редуктазы (проявляется повышенной чувствительностью к тем же веществам и также сопровождается гемолизом и желтухой)

недостаточность метгемоглобин редуктазы (проявляется повышенной чувствительностью к веществам—метгемоглобинообразователям, например, натрия нитропруссиду, другим нитритами, введение которых приводит к избыточному повышению содержания метгемоглобина, что может привести к гипоксии тканей).

недостаточность УДФ-глюкуронил трансферазы (введение веществ, метаболизирующихся путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, может нарушить глюкуронизацию эндогенных метаболитов, таких например, как билирубин, что может привести к повышению содержания в крови прямого билирубина и развитию желтухи, кожного зуда).

недостаточность N-ацетилазы (ацетилирование играет важную роль в инактивации таких лекарств, как сульфаниламиды, а также противотуберкулезного средства изониазида. Замедление этого процесса может привести к избыточному накоплению этих лекарственных веществ в организме и проявлению их токсического действия).

недостаточность псевдохоллинэстеразы (при этом замедляется процесс инактивации сукцинилхолина, что сопровождается резким увеличением продолжительности нервно-мышечного паралича, вызываемого этим веществом. Замедляется также гидролиз и других сходных с ним эфиров, например прокаина).

недостаточность каталазы (при этом распад перекиси водорода замедляется, она утрачивает способность вспениваться и ее антисептические свойства не проявляются).

4. Патологические состояния. Особое значение имеют:

сенсбилизация организма и изменение его иммунологического статуса. Реакцию на введение лекарства при этом трудно прогнозировать

наличие патологии печени или почек. При заболеваниях, которые сопровождаются нарушением структуры и функции этих органов отмечается замедление элиминирования многих лекарств, что может приводить к превышению допустимых концентраций лекарства в организме

действие некоторых лекарств может проявляться только в условиях патологии. Например, пенициллин проникает в ЦНС только при воспалении мозговых оболочек, ацетилсалициловая кислота снижает только повышенную температуру тела.

Побочное действие лекарственных веществ. Побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Синдром отмены. Токсическое действие лекарств. Эмбриотоксичность. Тератогенность. Мутагенность. Канцерогенность.

Побочное действие – это все эффекты кроме основного, которые наблюдаются в организме при применении лекарств в обычных терапевтических дозах.

По своей природе побочное действие может быть аллергическим и неаллергическим.

Побочные эффекты неаллергической природы. Весьма разнообразны по своему характеру, имеют неодинаковую выраженность и различную продолжительность, но имеют общее свойство - их появление у конкретного больного может быть спрогнозировано, так как все они являются следствием фармакологических свойств данного лекарства. Снижение дозы лекарственного средства как правило приводит к ослаблению таких эффектов.

Различают:

Побочные эффекты, возникновение которых обусловлено тем же механизмом, что и основной терапевтический эффект лекарственного средства. Например, м - холиноблокатор атропин, благодаря антисекреторному действию, используется для лечения пептической язвы, но при этом, как следствие этого же фармакологического механизма, проявляется сухость слизистой оболочки полости рта, кожи.

Побочные эффекты, возникновение которых обусловлено иными механизмами, отличными от тех, которые лежат в основе терапевтического действия лекарства. Например, антибиотик из группы макролидов эритромицин вызывает усиление перистальтики кишечника, воздействуя на так называемые мотилиновые рецепторы в гладкой мускулатуре, что никак не связано с его антимикробными свойствами.

Побочные эффекты, представляющие собой непрямые последствия основного действия лекарственных средств. К таким эффектам относят суперинфекцию, которая может развиться в результате угнетения нормальной микрофлоры при применении, например, тетрациклина или других антибиотиков широкого спектра действия.

Токсические эффекты. Это опасные для жизни нарушения функций или структуры органов или тканей в результате применения лекарств в количествах, превышающих оптимальные для конкретных условий, дозы. Обусловлены как правило чрезмерным проявлением основного терапевтического или нетерапевтического действия лекарств. Например, развитие комы при применении барбитуратов, кровотечений – при лечении антикоагулянтами, нейротоксического действия – при применении аминогликозидных антибиотиков без учета нарушенной функции почек, возникновение синдрома Рейе при назначении аспирина у грудных детей при гриппе, и т. п.

Синдром отмены. Нежелательные изменения, возникающие в организме, вызванные внезапным прекращением дальнейшего поступления лекарственного вещества после более или менее продолжительного его применения. Проявляется двояко:

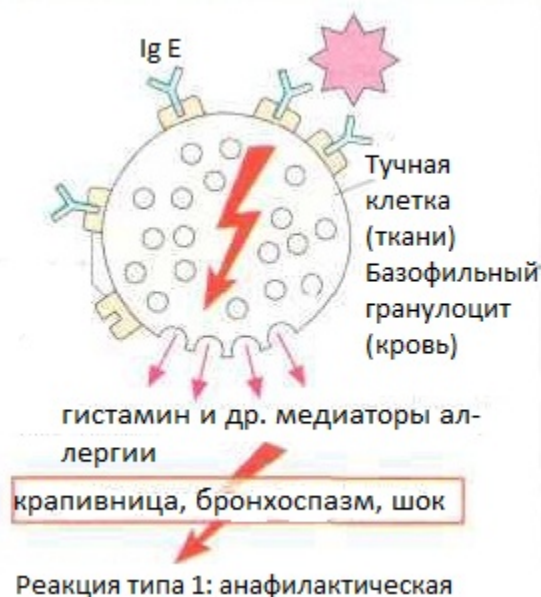
1.Обострением симптомов заболевания, по поводу которого данное лекарственное средство назначалось – так называемый синдром отдачи, рикошета, rebound syndrom. Имеет место, например при отмене снотворных из группы барбитуратов (проявляется бессонницей, кошмарными сновидениями и т.п.), антигипертензивного средства клонидина (усугублением гипертензии, симпатической гиперактивностью), бета-блокаторов (обострением симптомов стенокардии или повышением АД).

2.Недостаточностью функции органов после прекращения приема лекарств, которые подавляют систему прямых и обратных связей, обеспечивающих поддержание функций данного органа. Часто наблюдается при быстрой (внезапной) отмене глюкокортикоидов. Длительное введение экзогенных глюкокортикоидных гормональных средств, подавляет выработку кортикотропина, в результате ослабляется его стимулирующее влияние на кору надпочечников, что приводит к их атрофии. Внезапное прекращение введения экзогенных глюкокортикоидов вызовет острую надпочечниковую недостаточность.

Побочное действие аллергической природы. Это появление нежелательных эффектов, обусловленных тем, что лекарственные средства могут активировать иммунную систему в нежелательном направлении. Аллергическое действие мало зависит от фармакологических свойств и дозы лекарства. Эффекты определяются типом иммунного ответа. Обычно они требуют отмены лекарственного средства.

Различают четыре типа аллергических реакций:

1. Анафилактические. Обусловлены образованием реактивных антител (IgE), которые фиксируются на тучных клетках.



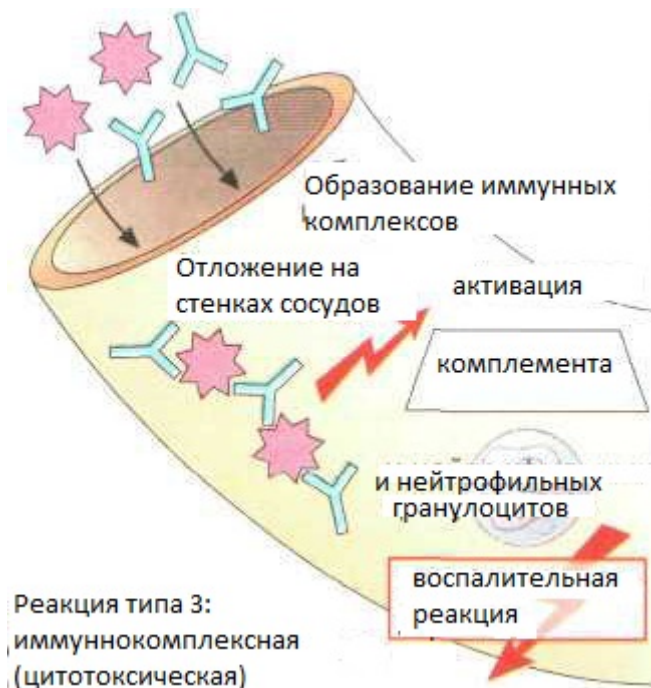
При повторном воздействии, лекарственное вещество связывается с антителами на поверхности тучных клеток, инициирует таким образом выброс гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ, что приводит к появлению крапивницы, зуда, ангионевротического отека, ринита, астмы, анафилактического шока. Проявления этой реакции возникают немедленно после контакта с аллергенными средствами, поэтому эти реакции называются реакциями немедленного типа.

2. Цитолитические реакции. Как антиген в данном случае выступает комплекс лекарственного вещества с компонентами клеток тканей. При повторном введении лекарства, реакция антиген-антитело возникает на поверхности клеток и происходит их разрушение (цитолитиз). Проявляется тромбоцитопенией, агранулоцитозом, гемолизом, повреждением органов.

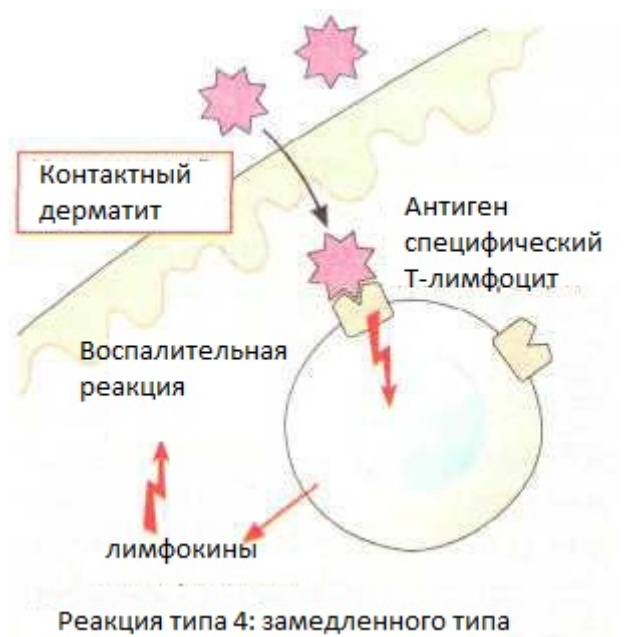


3. Цитотоксические (иммунокомплексные) реакции. Опосредованы циркулирующими антителами.

Комплекс антиген-антитело преципитирует на эндотелии сосудов, вызывая сильное деструктивное воспаление. Оно проявляется сыпью, сывороточной болезнью (лихорадка, артралгия, лимфаденопатия), узелковым периартериитом, синдромом Стивенса-Джонсона. Эти реакции наблюдаются обычно спустя 1 – 2 недели.

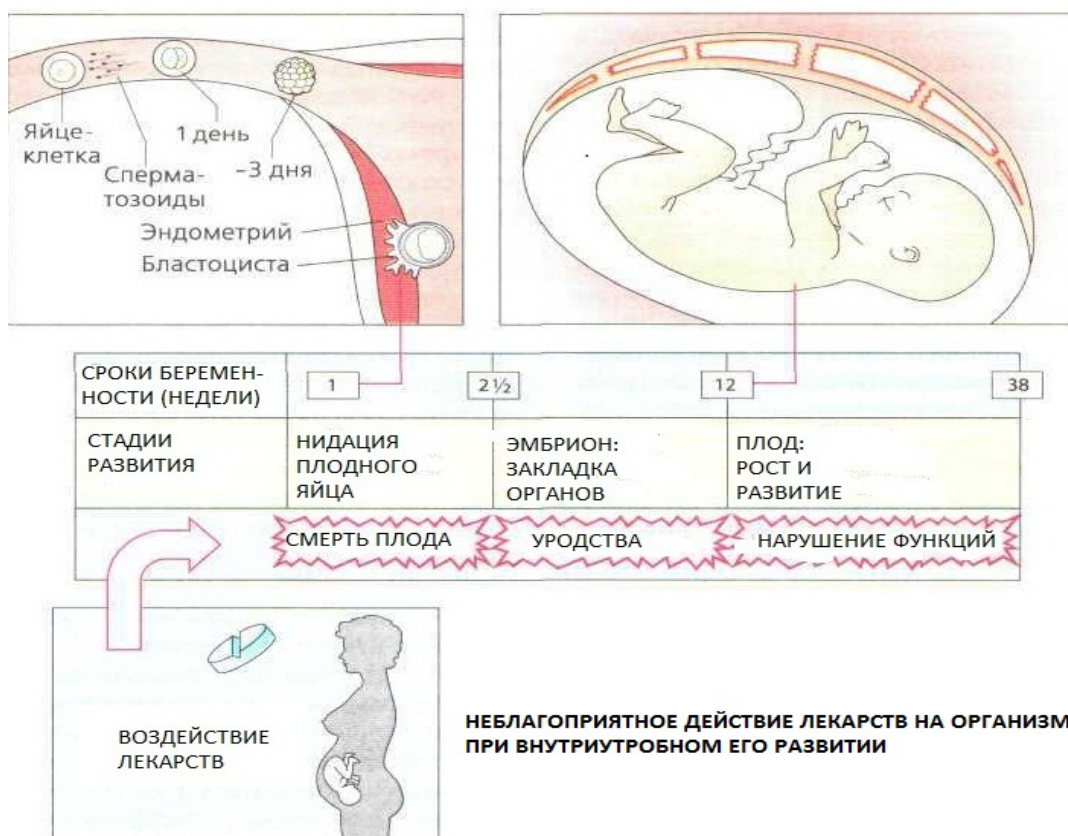


4. Клеточно опосредованные. Опосредованы через образование сенсibilизированных Т-клеток. При контакте с антигеном эти клетки выделяют лимфокины, которые привлекают в этот регион гранулоциты и запускают воспалительную реакцию по типу контактного дерматита, различных сыпей, лихорадки и фотосенсибилизации.



Идиосинкразия. Необычные реакции на введение лекарств, обусловленные чаще всего ферментопатиями.

Эмбриотоксичность. Неблагоприятное влияние лекарства на организм при внутриутробном его развитии.



Тератогенность. Неблагоприятное действие лекарства на организм при внутриутробном его развитии, приводящее к появлению уродств – грубых анатомических дефектов и пороков развития.

Мутагенность. Неблагоприятное влияние лекарства на клетки, которое приводит к изменению генотипа и передаче по наследству измененных свойств.

Канцерогенность. Нежелательное действие лекарств на организм, которое приводит к появлению в организме опухолей.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

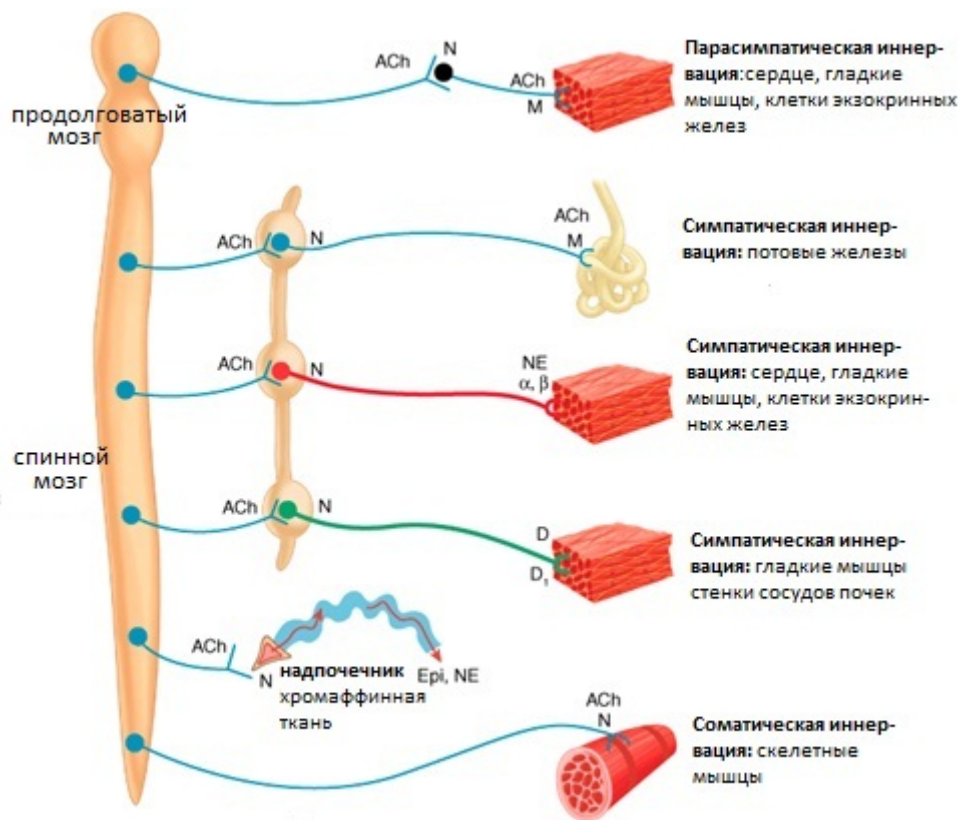
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Структурно – функциональные особенности вегетативной и соматической иннервации. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Понятие о метасимпатической иннервации.

Значительная часть лекарственных веществ оказывает свое действие на функции периферической нервной системы.

Периферическая нервная система состоит из двух отделов: афферентного (чувствительного) и эфферентного (двигательного). По афферентным нервным проводникам импульсы от исполнительных органов идут в ЦНС, по эфферентным нервным проводникам – от ЦНС к внутренним органам.

В эфферентном отделе выделяют соматические и вегетативные нервные проводники.



Соматические проводники иннервируют скелетную мускулатуру, состоят из одного нейрона. Тела соматических нейронов располагаются в передних рогах спинного мозга. Соматическая иннервация является произвольной, т.е. усилием воли мы обычно можем легко контролировать тонус скелетной мускулатуры.

Вегетативные нервные проводники иннервируют внутренние органы, состоят из двух нейронов. Вегетативная нервная система является автономной, т.е. усилием воли ее активность изменить трудно или даже невозможно.

Различают симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Симпатические нервные проводники выходят из ЦНС в тораколюмбальном отделе, их ганглии расположены ближе к ЦНС, чем к иннервируемому органу, в связи с чем преганглионарные волокна короче постганглионарных.

Парасимпатические нервные волокна выходят из ЦНС в краниосакральном отделе, их ганглии располагаются вблизи иннервируемого органа или даже в его стенке и поэтому преганглионарные волокна длиннее постганглионарных.

В стенке кишечника (и некоторых других органов) имеется собственная нейрональная сеть. Она многими рассматривается как третье подразделение автономной нервной системы. Она получает преганглионарную иннервацию из парасимпатического отдела и постганглионарную – из симпатического отдела вегетативной нервной системы. Волокна из клеток этой сети идут к гладким мышцам кишечника и контролируют его моторику. Полагают, что автономная нервная система «интерпретирует» влияния симпатической и парасимпатической иннервации, которые она получает, что обуславливает необходимую синхронизацию импульсов, что обеспечивает, например, продвижение вперед а не назад кишечного содержимого и расслабление сфинктеров при сокращении стенок.

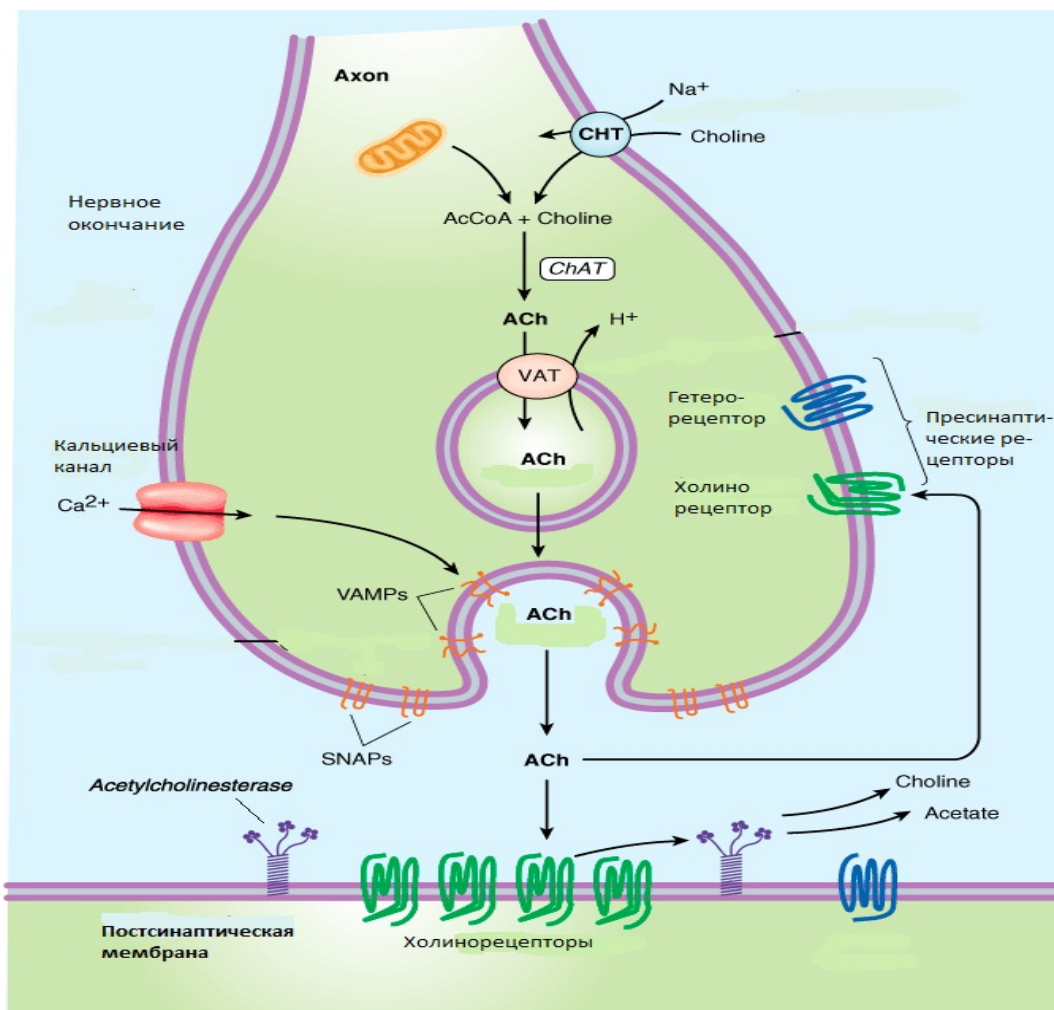
Холинергическая и адренергическая передача: структура синапсов, синтез и высвобождение медиаторов. Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов.

Передача возбуждения по нервным волокнам осуществляется в виде нервных импульсов (распространяющихся по мембране нервного волокна потенциалов действия). В местах контакта окончаний нервного волокна с другой клеткой передача возбуждения осуществляется с помощью медиатора. Место контакта нервной клетки с другой клеткой, где происходит передача нервных импульсов, называется нервным синапсом.

Передача возбуждения в синапсе происходит следующим образом. Нервный импульс вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны. В результате из нервного окончания в синаптическую щель выделяется медиатор, который взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране и вызывает их возбуждение. Активация рецепторов приводит к последовательной перестройке внутриклеточных процессов, что в конечном итоге приводит к изменению функций клетки. Характер этих изменений зависит от типа рецепторов. После того, как передача возбуждения произошла, взаимодействие медиатора с рецептором прекращается, медиатор утилизируется тем или иным способом, рецептор реактивируется и синапс возвращается в исходное состояние и процесс передачи импульса может повториться вновь.

В качестве медиаторов в эфферентном отделе периферической нервной системы используется ацетилхолин и норадреналин.

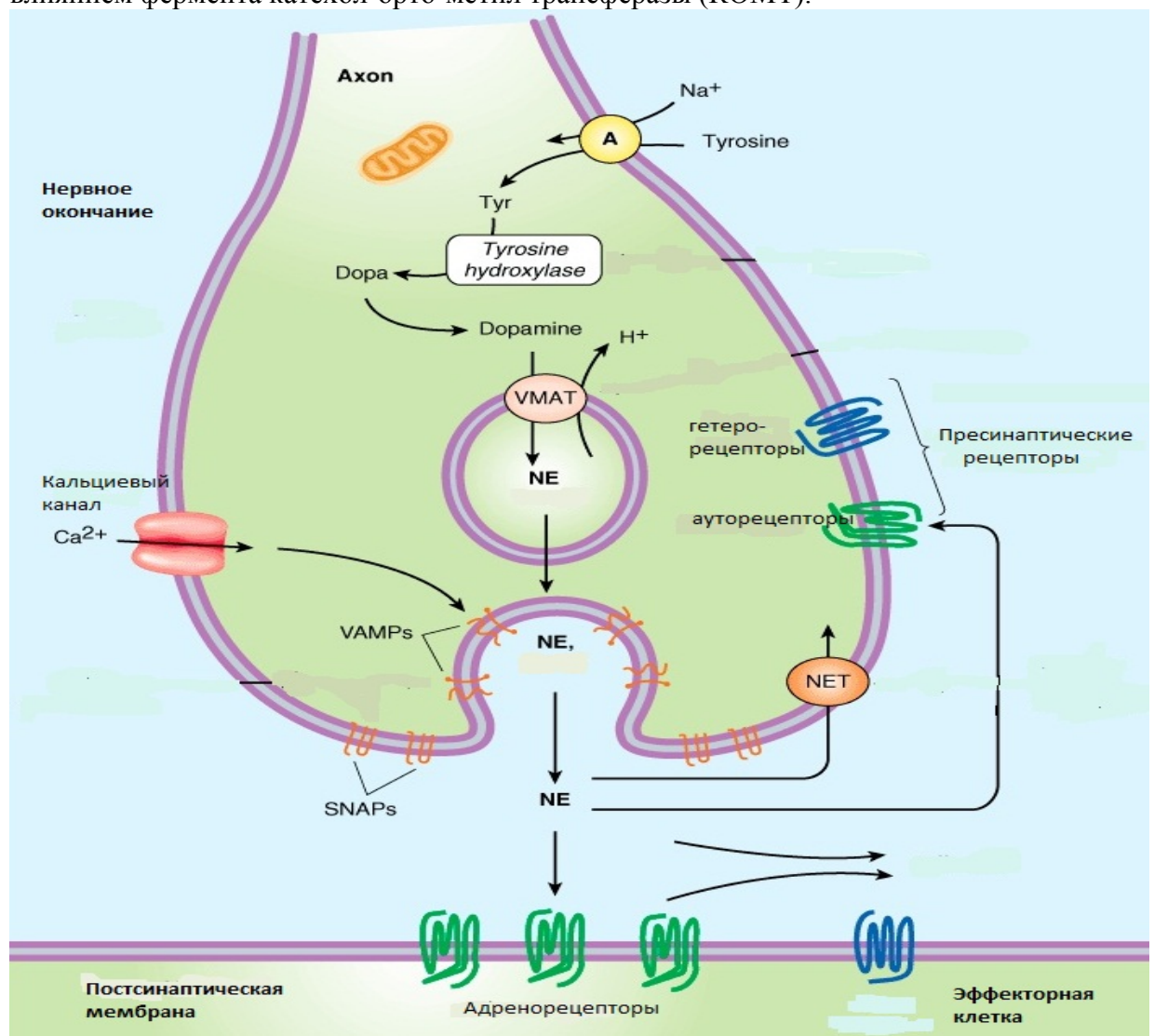
Ацетилхолин синтезируется в нейронах из ацетил КоА и холина при участии холинацетилтрансферазы и хранится в специальных везикулах. Выделение медиатора происходит, когда потенциал действия открывает потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы. Возникшее увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} вызывает экзоцитоз ацетилхолина. Действие ацетилхолина-медиатора прекращает фермент ацетилхолинэстераза, вызывающий его гидролиз.



Ацетилхолин используется в качестве медиатора в синапсах:

- вегетативных ганглиев,
- в области окончаний постганглионарных нервных волокон парасимпатического отдела и некоторых волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы,
- в области окончаний преганглионарных симпатических нервных волокон, иннервирующих хромоаффинную ткань надпочечников,
- в синапсах ЦНС.
- По типу холинергических синапсов устроены баро- и хеморецепторы синокаротидной зоны.

Норадреналин синтезируется из тирозина. Вначале образуется диоксифенилаланин (ДОФА), затем дофамин и после этого норадреналин. Выделение норадреналина под влиянием нервного импульса, так же как и ацетилхолина, происходит когда открываются потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы и повышается внутриклеточное содержание Ca^{2+} . Взаимодействие норадреналина с рецепторами прекращается вследствие снижения его концентрации в синаптической щели. Большая часть норадреналина-медиатора при этом с помощью активного транспорта захватывается обратно в нервное окончание и везикулируется. При этом он может частично метаболизироваться под влиянием фермента моноаминоксидазы (MAO). Оставшаяся часть захватывается клетками исполнительных органов, где инактивируется под влиянием фермента катехол-орто-метил трансферазы (КОМТ).



Норадреналин используется в качестве медиатора в синапсах:

- в области окончаний симпатических постганглионарных нервных волокон
- в ЦНС.

Часть симпатических нервных волокон (иннервирующих сосуды почек) использует в качестве медиатора дофамин. Процесс передачи импульсов с помощью дофамина в общих чертах совпадает с таковым норадреналина.

Синтез, хранение, выделение, взаимодействие медиатора с рецепторами и его утилизация представляют потенциальные мишени для фармакологической модификации нейромедиаторных процессов.

Эффекты возбуждения симпатических и парасимпатических нервов:

Орган	Симпатические нервы		Парасимпатические нервы	
Глаз				
<ul style="list-style-type: none"> • радужка (зрачок) • цилиарное тело • секреция водянистой влаги 	α_1 $\alpha_1\alpha_2$ β_1	мидриаз ↓ секреции влаги ↑ секреции влаги	M_3 M_3 M_3	миоз циклоспазм ↑ отток влаги
Миокард				
<ul style="list-style-type: none"> • проводящий • рабочий 	β_1 β_1	↑автоматизм, возбудимость, проводимость ↑ сократимость	M_2	↓автоматизм, возбудимость, проводимость
Сосуды				
<ul style="list-style-type: none"> • кожные, висцеральные • скелетных мышц • эндотелий 	$\alpha_1\alpha_2$ β_2	констрикция дилатация	M_3	синтез NO, дилатация
Бронхиолы	β_2	расслабление	M_3	сокращение
Желудочно-кишечный тракт				
<ul style="list-style-type: none"> • гладкие мышцы • сфинктеры • секреция желез 	$\alpha_2\beta_2$ α_1	расслабление сокращение	M_3 M_3 M_1M_3	сокращение расслабление повышение
Мочеполовая система				
<ul style="list-style-type: none"> • гладкие мышцы • сфинктеры • сосуды почек • гениталии мужчин 	β_2 α_1 D_1D_5 α	расслабление сокращение вазодилатация эякуляция	M_3 M_3 M_3	сокращение расслабление эрекция, за счет NO
Кожа / потовые железы				
<ul style="list-style-type: none"> • терморегуляторные • апокриновые 	M_3 α	активация активация		
Метаболические функции				
<ul style="list-style-type: none"> • печень • жировая ткань • ЮГА • β-клетки 	α, β_2 β_3 β_1 α_2 β_2	гликогенолиз липолиз секреция ренина ↓ секреции инсулина ↑ секреции инсулина		
Миометрий	α_1 β_2	сокращение расслабление	M_3	сокращение

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это средства, которые влияют на передачу импульсов в холинергических синапсах.

Разделяют на 2 группы:

- Холинопозитивные (холиномиметические), т.е. усиливающие проведение импульсов в холинергических синапсах (воспроизводящие эффекты ацетилхолина на холинорецепторы)
- Холинонегативные (холинолитические, холиноблокирующие), т.е. ослабляющие, затрудняющие проведение импульсов в холинергических синапсах (блокирующие действие ацетилхолина на холинорецепторы).

И те, и другие, в свою очередь разделены в соответствии с типом холинорецепторов, возбуждение или блокаду которых они вызывают.

Холинопозитивные:

- М-холиномиметики (ацеклидин, пилокарпин)
- Н-холиномиметики (цитизин, лобелин)
- М,Н-холиномиметики с прямым типом действия (ацетилхолин, карбахолин), и косвенным типом действия или антихолинэстеразные вещества (физостигмин, галантамин, неостигмин, амбеноний, дистигмин, фосфорорганические соединения).

Холинонегативные:

- М-холиноблокаторы (атропин, скополамин, платифиллин, метацин, ипратропиум, пирензепин)
- Ганглиоблокаторы (гексаметоний, триметафан, трепириум)
- Курареподобные средства/миорелаксанты (тубокурарин, сукцинилхолин, панкуроний, векуроний).

М-ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это вещества, избирательно возбуждающие М-холинорецепторы.

М-холинорецепторы – это тип холинорецепторов, которые проявляют чувствительность к алкалоиду из грибов мускарину. Все они относятся к мембранным рецепторам, содержащим G-белки.

Различают следующие основные их подтипы:

М₁-холинорецепторы – расположены в основном на энтерохромафинных клетках слизистой оболочки желудка и ганглионарных нейронах. При их возбуждении, как полагают усиливается секреция НСІ желудочного сока и модулируется как парасимпатическая так и симпатическая импульсация в вегетативных ганглиях.

М₂-холинорецепторы – в основном локализуются в сердце, где они опосредуют влияния блуждающего нерва на миокард. Их активация приводит к понижению автоматизма синусового узла и замедлению проведения импульсов по проводящей системе, главным образом по атриовентрикулярному соединению, а также ослаблению силы сердечных сокращений.

М₃-холинорецепторы – располагаются в гладкомышечных клетках внутренних органов и экзокринных железах, получающих постганглионарную холинергическую иннервацию (это в основном парасимпатическая иннервация). При их возбуждении повышается тонус гладкой мускулатуры внутренних полых органов (bronхов, желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, миометрия, радужки и некоторых других), а также усиливается секреция слюнных, назофарингеальных, слезных желез, бронхиальной слизи, желудочного сока, в меньшей степени панкреатического секрета, стимулируется потоотделение.

Идентифицированы также М₄ и М₅-холинорецепторы, однако их физиологические функции и значение окончательно не выяснено.

M-холинорецепторы обнаружены в ЦНС (все типы) и найдены в эндотелии сосудов (M₃). Стимуляция последних ацетилхолином, как установлено, приводит к повышению продукции эндотелий зависимого релаксирующего фактора (оксид азота, NO), что вызывает расширение сосудов и гиперемию.

К M-холиномиметикам относятся **пилокарпина гидрохлорид и ацеклидин**.

Механизм действия

Из мест введения м-холиномиметики проникают к местам локализации M-холинорецепторов, взаимодействуют с ними и возбуждают их.

Эффекты

В основном совпадают с эффектами возбуждения парасимпатической иннервации.

Глаз: сужение зрачка, спазм аккомодации и понижение внутриглазного давления

Бронхи: повышение тонуса, сужение просвета и усиление секреции бронхиальной слизи

Сердце: снижение ЧСС, замедление проводимости, ослабление силы сердечных сокращений, понижение УОК и МОК

Сосуды: дилатация артерий и вен из-за повышения высвобождения ЭРФ эндотелием

ЖКТ: повышение моторики, стимуляция секреции, расслабление сфинктеров

Мочевыводящие пути: повышение тонуса, расслабление сфинктеров

Железы: повышение секреции слюнных, потовых, слезных и назофарингеальных желез, усиление секреции желудочного сока.

Применение

1. В расчете на местное действие в глазной практике с целью понижения повышенного внутриглазного давления. Возбуждение M-холинорецепторов мышцы, суживающей зрачок, приводит у больных глаукомой к облегчению оттока внутриглазной жидкости.

2. В расчете на резорбтивное действие с целью восстановления тонуса и моторной функции кишечника, мочевого пузыря при остро возникшей атонии этих органов, что обычно имеет место после операции. Возбуждение M₃-холинорецепторов гладких мышц, и по-видимому автономной системы кишечника вызывает сокращение гладкой мускулатуры и восстановление присущей им моторной функции.

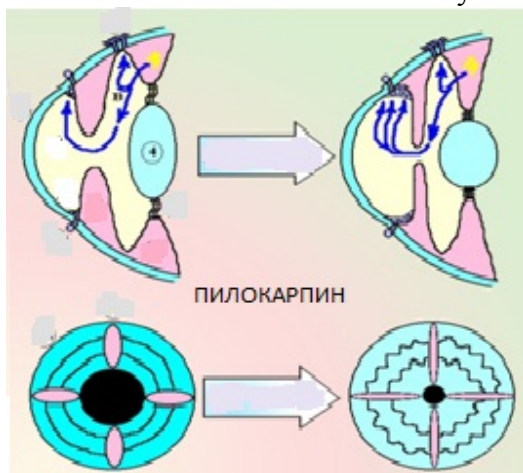
Особенности фармакологических свойств основных представителей

Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloride).

M-холиномиметик природного происхождения. Алкалоид. Третичный амин.

Связывается и активирует M-холинорецепторы и может вызывать все эффекты, характерные для данной группы лекарственных средств: повышение тонуса гладкой мускулатуры глаз, бронхов, ЖКТ, мочевыводящих путей, матки, усиление секреции слюнных, назофарингеальных желез, бронхиальной слизи, желудочного сока, активирует потоотделение, тормозит работу сердца.

Из-за своей токсичности используется только в расчете на местное действие.



При местном применении в глазной практике вызывает повышение тонуса мышцы, суживающей зрачок, что сопровождается сужением зрачка. При этом открывается передний фильтрационный угол (см.Рис.)и создаются условия для улучшения оттока внутриглазной жидкости. Повышение тонуса цилиарной мышцы, участвующей в регуляции кривизны хрусталика, приводит к спазму аккомодации, что сопровождается утратой способности к отчетливому видению вдаль.

Показание к применению:

- глаукома

Назначают в виде глазных капель по 1-2 капли в пораженный глаз 4 раза в день, при остром приступе каждые 15 минут до 8 раз. Может использоваться также в виде глазной мази или пленок

Ф.в.: глазные капли 1%, 2%, 3%, 4%, глазная мазь 1%, 2%, глазные пленки.

Ацеклидин (Aceclidine)

Синтетическое вещество, производное хинуклидина.

Оказывает на организм действие сходное с таковым пилокарпина, но менее токсичен по сравнению с ним, в связи с чем используется не только в расчете на местное действие, но и на резорбтивное.

При местном применении в глазной практике вызывает сужение зрачка, спазм аккомодации и улучшение оттока внутриглазной жидкости.

При подкожном введении в рекомендуемых дозах повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника, сокращения мочевого пузыря, матки.

Показания к применению:

- глаукома (назначают местно в виде глазных капель по 1-2 капли в пораженный глаз 3-6 раз в день)
- послеоперационная атония желудка, кишечника, мочевого пузыря (назначают подкожно по 0,002-0,004, при необходимости повторно с интервалом 20-30 мин.).

Ф.в.: глазные капли 2%, 3%, 5%, глазная мазь 2%, 3%, 5%, раствор в ампулах 0,2% - 1 мл.

Нежелательные эффекты при применении М-холиномиметиков.

- при местном применении в глазной практике – миопия (близорукость), как следствие повышения тонуса цилиарной мышцы и вызванного этим увеличения кривизны хрусталика.
- при попадании в системный кровоток – мускариноподобные эффекты (гиперсекреция пищеварительных и потовых желез, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних полых органов, брадикардия), при передозировке – понижение артериального давления, гиперемия, саливация, потливость, тошнота, рвота и бронхоспазм.

Помощь при отравлении – введение М-холиноблокаторов (атропина).

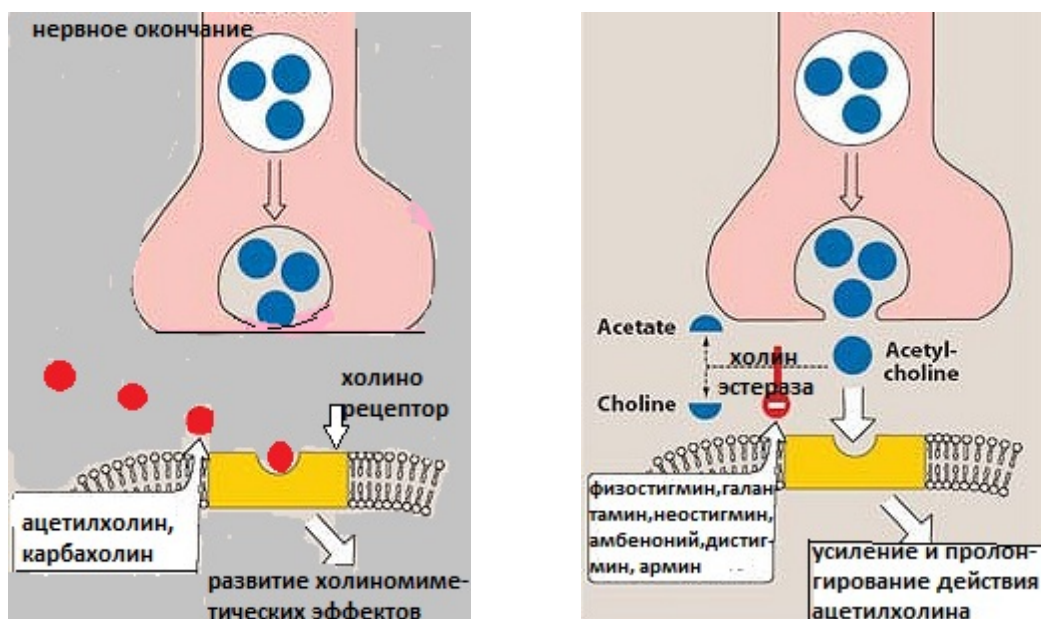
М,Н – ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

М,Н – холиномиметики – это вещества, при введении которых в организм, одновременно возбуждаются М и Н-холинорецепторы.

Различают 2 группы М,Н-холиномиметиков:

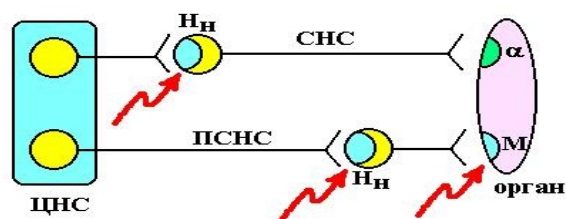
- с прямым типом действия (ацетилхолина хлорид, карбахолин)
- с косвенным типом действия или антихолинэстеразные (физостигмина салицилат, галантамина гидробромид, неостигмин, дистигмина бромид, амбенония хлорид, армин).

М,Н-холиномиметики с прямым типом действия непосредственно связываются в холинергических синапсах с М и Н-холинорецепторами и их возбуждают (См ниже, рисунок слева) М,Н-холиномиметики с косвенным типом действия прямо с холинорецепторами не взаимодействуют. Эти вещества, при попадании в организм, связываются с холинэстеразой и инактивируют этот фермент. Инактивация холинэстеразы приводит к накоплению медиатора ацетилхолина во всех холинергических синапсах и он будет возбуждать и М и Н-холинорецепторы (Рисунок справа):



Эффекты.

В организме будут возникать эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической иннервации (мускариноподобные). В упрощенном виде это можно объяснить тем, что парасимпатические влияния, при одновременном возбуждении М и Н-холинорецепторов, будут усиливаться дважды, а симпатические – однократно, как показано на схеме



Будут наблюдаться:

Глаз: сужение зрачка, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления;

Бронхи: сужение просвета бронхов и усиление секреции слизи в них;

Сердце: понижение ЧСС, силы и замедление проводимости, снижение УОК и МОК;

ЖКТ: усиление моторики, секреции, расслабление сфинктеров;

Мочевой пузырь и мочевыводящие пути: повышение тонуса, расслабление сфинктеров;

Железы: повышение секреции слюнных, назофарингеальных, потовых, слезных желез, усиление секреции желудочного сока.

Кроме перечисленных мускариноподобных эффектов будут наблюдаться также и некоторые никотиноподобные. В частности, возбуждение Н-холинорецепторов в скелетных мышцах может сопровождаться восстановлением пониженного тонуса скелетной мускулатуры, мышечными подергиваниями, фасцикуляциями.

Применение.

В связи с совокупностью перечисленных выше фармакологических свойств, М,Н-холиномиметики могут быть использованы:

1. В расчете на местное действие в глазной практике (при глаукоме).

2. В расчете на системное действие:

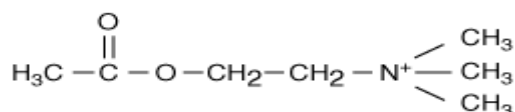
- для восстановления адекватного тонуса и моторной функции кишечника и мочевого пузыря, ослабленных в связи с оперативным вмешательством (при послеоперационной атонии кишечника, мочевого пузыря)
- для восстановления адекватного тонуса и двигательной функции скелетной мускулатуры при заболеваниях сопровождающихся ослаблением нервно-

мышечной передачи (при миастении и других заболеваниях со сходной симптоматикой).

Особенности фармакологических свойств отдельных представителей.

Ацетилхолина хлорид (Acetylcholini chloridum)

Эндогенное вещество. Является эфиром уксусной кислоты и спирта холина:



Выполняет функции нейромедиатора в холинергических синапсах.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на М и Н-холинорецепторы, но при введении в организм быстро инактивируется холинэстеразой, поэтому действует кратковременно.

Практически не используется в медицинской практике.

Ф. в.: порошок в ампулах по 0,1 и 0,2.

Карбахолин (Carbachol, син. Miostat)

Синтетическое вещество, близкое по структуре и фармакологическим свойствам к ацетилхолину. Отличается устойчивостью к холинэстеразе, поэтому действие более длительное. Токсичен. Из-за чего в расчете на резорбтивное действие не используется.

При местном применении в глазной практике вызывает сужение зрачка, спазм аккомодации и улучшение оттока внутриглазной жидкости. Миоз может сохраняться до 48 часов и снимается атропином.

Применение

- в расчете на местное действие в глазной практике в основном при глаукоме а также для сужения зрачка в глазной хирургии.

Назначают в виде глазных капель.

Н.Э.: боли в глазах, раздражение конъюнктивы, при попадании в общий кровоток - бронхоспазм и другие проявления системного холинолитического действия.

Ф.в.: глазные капли 3%.

Физостигмина салицилат (Phisostigmini salicylas, син. Eserini salicylas)

Антихолинэстеразное средство растительного происхождения. Алкалоид.

Связывается и обратимо ингибирует холинэстеразу – фермент, катализирующий разрушение нейромедиатора ацетилхолина, что вызывает накопление эндогенного ацетилхолина в холинергических синапсах и ведет к усилению и пролонгированию его действия на М и Н-холинорецепторы. Повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевого пузыря, матки (мускариноподобные эффекты), улучшает нервно-мышечную передачу (никотиноподобные эффекты). Более токсичен по сравнению с другими обратимыми ингибиторами холинэстеразы, в связи с чем в расчете на системное действие используется редко. Будучи третичным амином хорошо проникает через ГЭБ.

Применение:

- в расчете на местное действие в глазной практике в основном при глаукоме (в виде глазных капель, глазной мази)
- в расчете на резорбтивное действие при отравлении атропином. Является средством выбора. Назначают в/в, в/мыш по 0,0005 – 0,002.

Н.Э.: при местном применении – боли в глазах и надбровной области, миопия, при попадании в общий кровоток – бронхоспазм и другие проявления мускарино- и никотиноподобного действия.

Ф.в.: порошок, глазные капли 0,25-1%, мазь 0,2–0,25%, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

Галантамина гидробромид (Galantamini hydrobromidum, син. Nivalin)

Вещество растительного происхождения. Алкалоид, выделенный из клубней подснежника Воронова. Содержится также и в других близких к нему растениях сем. Амариллисовых.

По фармакологическим свойствам близок к физостигмину. Обратимый ингибитор холинэстеразы. Повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевого пузыря, матки (мускариноподобные эффекты), улучшает нервно-мышечную передачу и прекращает блокаду, вызванную антидеполяризирующими миорелаксантами (никотиноподобные эффекты). В отличие от физостигмина не используется в глазной практике, так как вызывает отек конъюнктивы.

Применение:

- миастения и другие заболевания, сопровождающиеся ухудшением нервно-мышечной передачи (назначают под кожу).

Н.Э.: в основном обусловлены мускариноподобным действием – брадикардия, гипотония, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, миоз, миопатия, бронхоспазм.

Ф.в.: раствор 0,1%-0,25%-0,5%-1% в амп. по 1 мл.

Неостигмин (Neostigmin, син. Proserin)

Синтетическое антихолинэстеразное средство. Обратимый ингибитор холинэстеразы. По активности близок к физостигмину, но более стоек в растворах и менее токсичен по сравнению с ним. В терапевтических дозах не влияет на функции ЦНС, т.к. будучи четвертичным аммониевым соединением плохо проникает через ГЭБ.

Применение.

В основном в расчете на резорбтивное действие:

- при миастении (внутрь, п/к, в/мыш., или при кризах – в/в)
- при атонии мочевого пузыря и задержке мочи после операции, паралистическом илеусе (п/к, в/мыш)
- для прекращения действия недеполяризирующих миорелаксантов. Блокада холинэстеразы вызывает накопление ацетилхолина-медиатора в нервно-мышечных синапсах, что приводит к вытеснению тубокурарина и сходных с ним по действию миорелаксантов из их связи с Н-холинорецепторами и восстановлению нервно-мышечной передачи. Назначают внутривенно, обычно в сочетании с атропином (для предотвращения нежелательных мускариноподобных эффектов).

Н.Э.: в основном обусловленные мускариноподобным действием (см. предыдущие средства).

Ф.в.: табл. 0,015 и 0,05% р-р в амп. по 1 мл.

Амбенония хлорид (Ambenonium chloride, син. Oxazyl)

Бис-четвертичное аммониевое соединение. Обратимый ингибитор холинэстеразы близкий по фармакологическим свойствам к неостигмину, но более активен и действует более продолжительно.

Применение:

- В расчете на резорбтивное действие в основном для лечения миастении(внутрь).

Н.Э.: характерные для остальных антихолинэстеразных средств (см. физостигмин)

Ф.в.: табл. 0,01.

Дистигмина бромид (Distigmine bromide, син. Ubretid)

Так же как и амбенония бис-четвертичное аммониевое соединение и оказывает действие на организм, сходное с ним. Отличается еще большей продолжительностью своего действия, что позволяет назначать его не чаще 1 раза в день.

Применение:

- для профилактики и терапии послеоперационной атонии кишечника (паралистического илеуса), мочевого пузыря (в/мыш)
- для лечения миастении (внутрь, в/мыш).

Внутрь назначают 1 раз в 2-3 дня, в/мышечно – не чаще 1 раза в сутки.

Н.Э.: характерные для остальных антихолинэстеразных средств (см. физостигмин)

Ф.в.: табл. 0,005, 0,05% р-р в амп. по 1 мл.

Армин (Arminum)

Относится к фосфорорганическим соединениям (ФОС). Органический эфир фосфорной кислоты. В отличие от предыдущих антихолинэстеразных средств необратимо ингибирует холинэстеразу. Эффекты, вызываемые армином, совпадают в основном с эффектами других антихолинэстеразных средств, но армин (и другие ФОС), действует значительно сильнее и продолжительнее, в связи с чем в расчете на резорбтивное действие его не используют.

Применение:

- В расчете на местное действие в глазной практике при глаукоме.

Назначают в виде глазных капель. Но, даже при таком способе назначения возможно развитие резорбтивного действия, т.к. армин, будучи высоколипофильным веществом, легко всасывается через неповрежденные слизистые оболочки и кожу. Во избежание развития резорбтивного действия рекомендуют после каждого закапывания прижимать пальцем область слезного канала.

Н.Э.: такие же, как и при применении других антихолинэстеразных средств.

Ф.в.: глазные капли 0,01% во флак. по 10 мл.

Нежелательные эффекты и токсическое действие при применении М, Н – холиномиметиков.

В основном обусловлены их М и Н – холиномиметическим действием.

При местном применении в глазной практике: боли в глазах и надбровных областях, близорукость.

При резорбтивном (системном) действии: брадикардия, гипотония, замедление атриовентрикулярной проводимости, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, миоз, бронхоспазм (мускариноподобное действие, снимается атропином), фасцикуляции, мышечные подергивания (никотиноподобное действие).

При неосторожном применении М,Н – холиномиметиков возможно отравление.

Симптомы отравления обусловлены избыточной стимуляцией холинорецепторов:

- боли в животе (из-за спазма мускулатуры внутренних органов)
- тошнота, рвота (из-за повышения секреции желудочного сока)
- понос (из-за усиления перистальтики)
- сужение зрачка (сокращение сфинктера радужки) и появления близорукости (повышение тонуса цилиарной мышцы)
- мышечные подергивания (деполяризующее действие на мембраны волокон поперечно-полосатой мускулатуры)

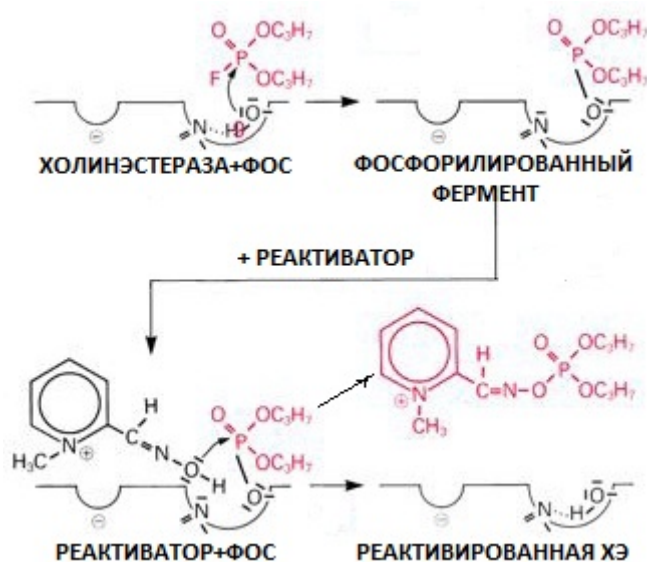
При нарастании интоксикации:

- затруднение дыхания (спазм мускулатуры бронхов)
- падение АД (угнетение работы сердца)
- судороги (влияние на ЦНС).

Смерть может наступить от паралича дыхания.

Помощь:

1. Введение М-холиноблокаторов. Блокада м-холинорецепторов ограничивает парасимпатические влияния, с чрезмерным усилением которых связывают появление вышеупомянутых симптомов.
2. Проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций в организме.
3. При отравлении ФОС (как лекарств, так и используемых в быту, сельском хозяйстве, военных целях) может оказаться полезным применение так называемых реактиваторов холинэстеразы. Это вещества способные взаимодействовать с ФОС, связанными с холинэстеразой. При этом взаимодействие ФОС с холинэстеразой прекращается, активность холинэстеразы восстанавливается и симптомы интоксикации ослабляются.



В качестве реактиваторов используются тримедоксима бромид и изонитрозин.

Тримедоксима бромид (Trimedoxime bromide, син. Dipiroxim)

Симметричное бис-четвертичное аммониевое соединение. Содержит в своей структуре 2 оксимные группы $-\text{CH}=\text{NOH}$, имеющих высокое сродство к атому фосфора в молекуле ФОС, вследствие чего тримедоксим взаимодействует с остатками ФОС, связанными с холинэстеразой, высвобождая тем самым фермент и восстанавливая таким образом его каталитическую активность.

Будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо проникает в ЦНС и не устраняет мозговой симптоматики, вызванной отравлением ФОС.

Применяют при отравление ФОС с преобладанием периферической симптоматики (так называемой «кишечной формы» отравления).

Назначают в/в, в/мыш, п/к по 0,15, при необходимости повторно через 1–2 часа до общей дозы 1,5 грамма.

Ф.в.: 15% р-р в амп. по 1 мл.

Изонитрозин (Isonitrosin)

Также, как и тримедоксим, содержит в своей структуре оксимную группу, вследствие чего изонитрозин взаимодействует с ФОС, связанными с холинэстеразой, высвобождая фермент и восстанавливая таким образом его физиологическую активность.

В отличие от тримедоксима является третичным амином, проникает через ГЭБ и может устранять мозговые проявления интоксикации.

Назначают обычно в/мыш, при тяжелых отравлениях – в/в, при необходимости повторно каждые 30 – 40 мин. до восстановления сознания.

Ф.в.: 40% р-р в амп. по 1 мл.

Н – ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Н – холиномиметики - это вещества, возбуждающие Н-холинорецепторы.

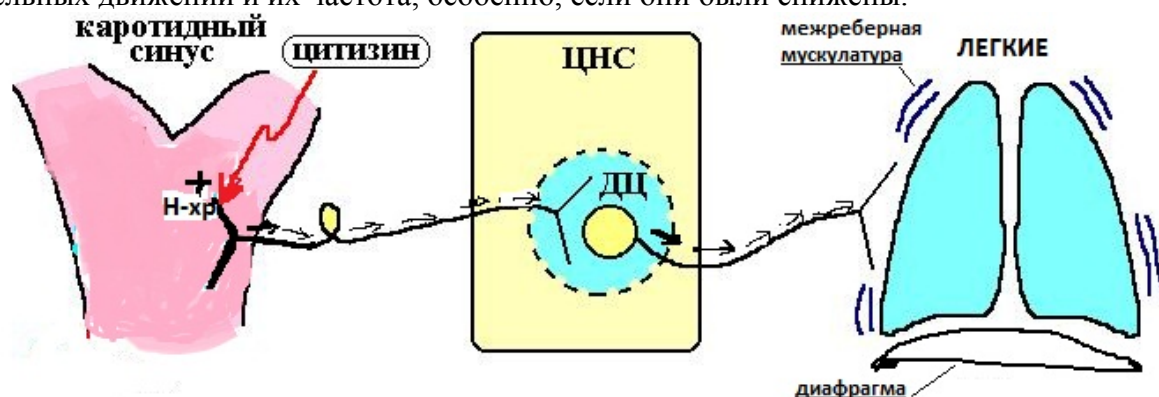
К ним относятся цититон (0,15% р-р цитизина) и лобелина гидрохлорид.

Механизм действия этих лекарственных средств сходен. Они проникают в холинергические синапсы, связываются и активируют Н-холинорецепторы нервного типа (N_r -холинорецепторы). Это рецепторы расположенные в синокаротидной зоне, вегетативных ганглиях и хромафинной ткани надпочечников.

Эффекты

Возбуждение Н-х.р. синокаротидной зоны приводит к возникновению потока нервных импульсов, активирующих дыхательный центр. Это приводит к усилению эфферентной импульсации от ДЦ к дыхательной мускулатуре (диафрагме и

межреберным мышцам) и активации дыхания. В результате увеличивается глубина дыхательных движений и их частота, особенно, если они были снижены.

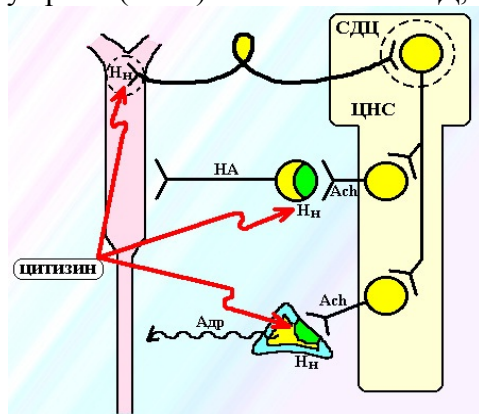


Кроме того может повышаться АД.

Причины:

1. Рефлекторная стимуляция сосудодвигательного центра (СДЦ) продолговатого мозга и усиление потока симпатических сосудосуживающих импульсов
2. Возбуждение Н-х.р. хромаффинной ткани надпочечников и выброс адреналина, оказывающего стимулирующее влияние на сердце и сосуды
3. Усиление передачи импульсов в вегетативных ганглиях симпатических нервов, иннервирующих сосуды

В совокупности это приводит к повышению общего периферического сопротивления току крови (ОПС) и повышению АД, особенно если оно было пониженным:



Особенности фармакологических свойств основных представителей

Цититон (Cytiton)

Представляет собой 0,15% раствор алкалоида цитизина, содержащегося в некоторых растениях семейства бобовых.

При внутривенном введении вызывает возбуждение Н-х.р. вегетативных ганглиев, хромаффинной ткани надпочечников и каротидных клубочков, что сопровождается рефлекторной стимуляцией дыхательного центра и возбуждением дыхания, а также повышением АД. Эффект непродолжительный и не проявляется при угнетении рефлекторной возбудимости центров продолговатого мозга.

Ф.в.: амп. по 1 мл.

Лобелина гидрохлорид (Lobeline hydrochloride)

Хлористоводородная соль алкалоида лобелина выделенного из растения семейства колокольчиковых лобелии (индийский табак).

Сходен по действию на организм с цитизином. Оказывает возбуждающее действие на Н-х.р. вегетативных ганглиев, хромаффинной ткани надпочечников и каротидных клубочков, что сопровождается рефлекторной стимуляцией дыхательного центра и

возбуждением дыхания, а также повышением артериального давления. В отличие от цититона, повышению АД может предшествовать фаза его кратковременного понижения (из-за активирующего влияния на центр блуждающего нерва, также расположенного в продолговатом мозгу и усиления тормозных вагусных влияний на сердце).

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

Применение Н-холиномиметиков

- при рефлекторной остановке дыхания (например, при вдыхании раздражающих веществ, отравлении окисью углерода и т.п.). Назначают в/в, реже в/мыш.
- в связи с прессорным эффектом, цититон может быть использован при шоковых и коллаптоидных состояниях, при угнетении дыхания и кровообращения у инфекционных больных (в настоящее время редко).
- цитизин и лобелин входят в состав средств для лечения от табакозависимости (таблетки «Лобесил» и «Табекс»). Их введение в организм помогает ослабить симптомы абстиненции, возникающие у курильщиков при их попытке отказаться от табакокурения и которые, как полагают, во многом связаны с прекращением поступления в организм никотина, по механизму действия также являющегося Н-холиномиметиком.

Нежелательные эффекты при применении Н-холиномиметиков: тошнота, рвота, расширение зрачков, учащение пульса.

Никотин (Nicotine)

Алкалоид табака.

При введении в организм оказывает стимулирующее влияние на Н-холинорецепторы, как на периферии так и в ЦНС, и вызывает эффекты сходные с таковыми цитизина и лобелина. Чрезмерное возбуждение Н-холинорецепторов, что возможно при поступлении в организм никотина в больших дозах, может вызвать стойкую деполяризацию постсинаптических мембран и привести к деполяризационному блоку синаптической передачи.

Иногда никотин в виде трансдермальных лекарственных форм применяется для лечения табакозависимости.

Однако большее значение имеют его токсикологические характеристики. Различают острое и хроническое отравление никотином. Наиболее опасным при остром отравлении являются:

- стимулирующее влияние на ЦНС, которое может привести к развитию судорог, коме и параличу дыхательного центра
- деполяризация концевых пластинок скелетных мышц, которое может привести к деполяризационному блоку нервно-мышечной передачи и параличу дыхательной мускулатуры
- гипертензивное действие и стимулирующее действие на сердце, что может сопровождаться возникновением аритмии.

Лечение: симптоматическое.

С хронической интоксикацией никотином связывают повышение частоты возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и риска рака легких.

Ф.в.: лекарственные пленки (Nicoderm CQ), трансдермальные терапевтические системы – ТТС (Nicotrol), назальный спрей (Nicotrol), жевательная резинка (Nicorette).

ХОЛИНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе холинергических средств относятся вещества, которые затрудняют передачу нервных импульсов в холинергических синапсах.

М – ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

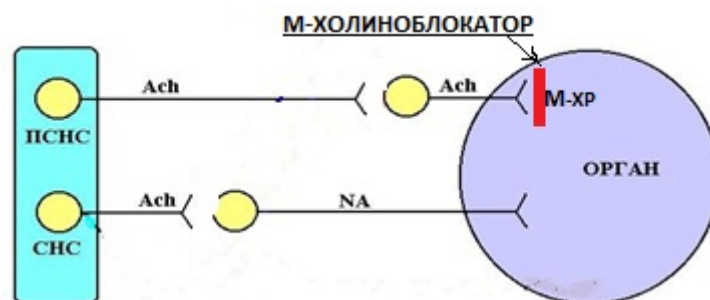
М-холинолитики – это лекарственные вещества, блокирующие преимущественно М-холинорецепторы.

К М-холинолитикам относятся:

- вещества природного происхождения (атропина сульфат, скополамина гидробромид, платифиллина гидротартрат)
- синтетические соединения (метоциния бромид, ипратропия бромид, пирензепин).

Механизм действия

При введении в организм М-холиноблокирующие вещества проникают в ткани, далее диффундируют в холинергические синапсы и связываются с М-холинорецепторами. Блокируют эти рецепторы и препятствуют тем самым взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Это приводит к блокаде синаптической передачи и ограничению тем самым парасимпатических влияний на исполнительные органы:



Блокада парасимпатических влияний приводит к развитию следующих эффектов:

Глаз: расширение зрачка, паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления;

Бронхи: понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и снижение секреции бронхиальных желез;

Сердце: повышение частоты сердечных сокращений, ускорение проведения возбуждения по проводящей системе сердца;

ЖКТ: снижение тонуса, ослабление моторики, уменьшение секреции, повышение тонуса сфинктеров, замедление пассажа содержимого по ЖКТ;

Мочевыводящие пути: понижение тонуса, увеличение просвета, но повышение тонуса сфинктеров, затруднение мочевого выведения;

Матка: понижение тонуса миометрия;

Железы: снижение секреции слюнных, назофарингеальных, слезных и потовых желез;

ЦНС: стимуляция центров продолговатого мозга, а также некоторых вышележащих структур.

Фармакокинетические свойства

М-холиноблокаторы природного происхождения являются третичными аминами. Они быстро и полно всасываются из мест введения, умеренно или почти не связываются с белками плазмы крови, распределяются по всему организму и проходят, в том числе, через ГЭБ и плацентарный барьер.

Синтетические вещества, как четвертичные (метоциний, ипратропий), так и третичные (пирензепин), являются гидрофильными соединениями, плохо всасываются из ЖКТ, плохо или почти не проникают в ЦНС и через плаценту.

Большинство М-холиноблокаторов метаболизируются в печени, подвергаясь ферментативному гидролизу.

Особенности фармакологических свойств основных представителей

Атропина сульфат (Atropine sulfate син. Atropini sulfas)

Сернокислая соль атропина – алкалоида, содержащегося в белладонне и некоторых других растениях семейства пасленовых. Представляет собой рацемическую смесь d,l гиосциамина.

По механизму действия и основным фармакологическим эффектам сходен с другими М-холиноблокаторами и является прототипом этой группы веществ. Атропин связывается и блокирует М-холинорецепторы и препятствует таким образом взаимодействию с ними нейромедиатора ацетилхолина и экзогенных мускариноподобных веществ.

При местном применении в глазной практике вызывает длительное (до 7-10 дней) расширение зрачка и паралич аккомодации (циклоплегию).

Резорбтивное действие сопровождается угнетением секреции экзокринных желез пищеварительного и дыхательного тракта, потовых желез, понижением тонуса гладкой мускулатуры внутренних полых органов: желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, матки. Ослабляет вагусные влияния на сердце. Проникает через ГЭБ и оказывает возбуждающее действие на ЦНС.

Применение

- в глазной практике: для расширения зрачков, а также создания циклоплегии (в виде глазных капель);
- для премедикации перед операцией (для предотвращения рефлекторной брадикардии и остановки сердца и подавления секреции слюны, желудочного сока и бронхиальной слизи) п/к, в/мыш., совместно с опиоидами и противогистаминными средствами;
- при лечении брадиаритмий и блокад, асистолии (в/в, при необходимости - повторно);
- в качестве противоядия при отравлении мускариноподобными веществами.

Н.Э.: сухость во рту, покраснение кожи, тахикардия, запор, нарушение зрения, гиперпирексия.

Помощь при отравлении: введение физостигмина в больших дозах.

Противопоказания: глаукома, гиперплазия предстательной железы.

Ф.в.: 1% глазные капли и глазная мазь, глазные пленки, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

Тропикамид (Tropicamide, син. Mydrum)

Отличается от атропина (и других холиноблокирующих мидриатических средств) более быстрым развитием мидриаза и относительно кратковременным действием (1 – 2 часа).

Ф.в.: глазные капли 0,5% и 1% во флак. по 15 мл.

Скополамина гидробромид (Scopolamine hydrobromide, син. Hyoscine)

Алкалоид, содержащийся в тех же растениях, что и атропин, а также в скополии.

Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с атропином. Отличается от последнего тем, что уже в обычных дозах оказывает выраженное угнетающее действие на ЦНС, что связывают с его более быстрым проникновением через ГЭБ. Несколько уступает атропину по активности и продолжительности действия.

Применение

- для премедикации перед операциями (в/в, в/мыш., п/к);
- для профилактики болезни укачивания (накожно: аппликация пластыря за ушную раковину за 12 часов до поездки или внутрь) и ее лечения (п/к, в/мыш.);
- при тошноте и рвоте другой этиологии;
- в глазной практике (местно 0,25% р-ры).

Ф.в.: порошок, 0,05% р-р в амп. по 1 мл, пластырь накожный/ТТС (Scopoderm - TTS), комбинированные лекарственные средства (Аэрон, табл.).

Платифиллин гидротартрат (Platylphyllini hydrotartras)

Алкалоид из крестовника широколистного. Связывается и блокирует М-х.р., препятствуя таким образом взаимодействию с ними нейромедиатора ацетилхолина и других мускариноподобных веществ и вызывает таким образом все эффекты, типичные для М-холиноблокаторов. Уступает по активности атропину и скополамину, но в

отличие от последних обладает прямым миотропным спазмолитическим действием, в связи с чем может быть использован при заболеваниях, сопровождающихся спазмом сосудов, которые, как известно, не получают постганглионарной холинергической иннервации.

Применение

- как спазмолитическое средство, в том числе, в отличие от атропина при спазмах сосудов (внутрь, подкожно);
- в глазной практике (местно 1% р-р).

Н.Э.: такие же как и у атропина.

Ф.в.: табл. 0,005, 0,2% р-р в амп по 1 мл.

Меточиция йодид (Metocinium iodide, син. Methacinium)

Синтетическое антихолинергическое средство.

В отличие от атропина и других природных М-холиноблокаторов, является четвертичным аммониевым соединением, в связи с чем плохо проникает через ГЭБ и не оказывает существенного влияния на функции ЦНС. Мидриаз и изменение аккомодации менее выражены, чем при использовании третичных алкалоидов.

Применение

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в расчете на антисекреторное и спазмолитическое действие (в настоящее время редко, в связи с появлением более эффективных и избирательно действующих средств).

Назначают внутрь, п/к, в/мыш, в/в 2-3 раза в день.

Н.Э.: сухость во рту, запор, тахикардия.

Ф.в.: табл. 0,002 и 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

Ипратропия бромид (Ipratropium bromide, син. Atrovent)

Синтетическое четвертичное производное атропина.

Будучи четвертичным аммониевым соединением, плохо всасывается и практически не оказывает системного атропиноподобного действия. При ингаляционном применении вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Действует постепенно, в связи с чем менее пригоден для купирования астматического приступа по сравнению с агонистами β_2 адренорецепторов. На бронхиальную секрецию влияния в терапевтических дозах не оказывает.

Применение

- в основном для профилактики бронхоспазма и подавления избыточной секреции бронхиальных желез при хронических обструктивных заболеваниях легких

Назначают в виде аэрозолей.

Н.Э.: сухость во рту, раздражение слизистых оболочек, кашель, тошнота.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 300 доз (20 мкг/доза), 0,25% р-р для ингаляций во флак. 15 мл.

Пирензепин (Pirenzepine син. Gastrozepin)

Синтетический М-холиноблокатор с селективным действием на M_1 -холинорецепторы энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка. Понижает секрецию соляной кислоты и пепсина, не оказывая в терапевтических дозах заметного влияния на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладкой мускулатуры глаз и других органов. Обладает низкой липофильностью и в ЦНС не проникает.

Применение

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- других состояниях, требующих подавления секреции HCl желудочного сока (рефлюкс-эзофагит, синдром Мелори-Вейса, Золлингера-Эллисона и т.п.).

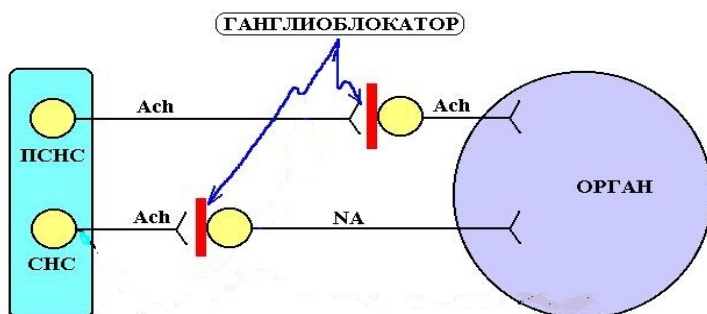
Назначают внутрь.

Н.Э.: сухость во рту, нарушения аппетита, тошнота, рвота, изменение частоты дефекаций.

Ф.в.: табл. 0, 025 и 0,05.

Ганглиоблокирующие средства

Ганглиоблокирующие средства – это вещества, блокирующие Н-холинорецепторы синапсов вегетативных ганглиев и тем самым, нарушающие проведение импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные:

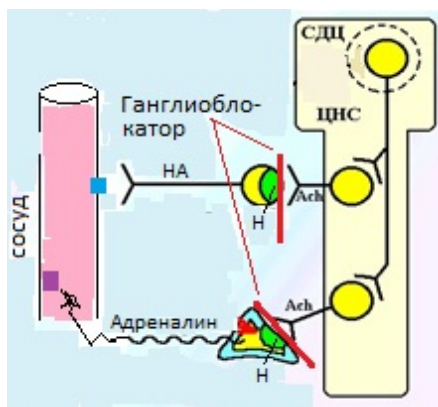


Относят гексаметония бензосульфат, триметафан и трепириум йодид.

Эффекты

- снижают тонус сосудов, блокируя симпатические сосудосуживающие влияния;
- снижают секрецию адреналина хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников;

В результате ослабления нейрогенного и гуморального контроля сосудистого тонуса, сосуды расширяются, общее сопротивление току крови снижается и понижается АД:



- понижают тонус гладкой мускулатуры внутренних органов: желудка кишечника, желче- и мочевыводящих путей, ослабляя парасимпатические влияния на эти органы;
 - понижают секрецию слюны, желудочного, кишечного сока, потоотделение;
 - ослабляют сократительную функцию матки, ослабляя влияние нервной системы.
- Но к концу беременности, во время родов, блокада Н-х.р. вегетативных ганглиев приводит к повышению сократительной функции из-за усиления влияния на рецепторы гуморальных факторов плацентарного происхождения.

Применение

В настоящее время ганглиоблокаторы применяют редко: в основном в расчете на сосудорасширяющее действие для создания так называемой управляемой (регулируемой) гипотензии во время хирургических операций, (понижение АД уменьшает кровотока в операционной ране), а также могут быть использованы для быстрого снижения артериального давления при тяжелых гипертензивных кризах, отеке легких и расслаивающей аневризме аорты, как альтернатива вазодилататору натрию нитропруссиду (ганглиоблокаторы не только понижают АД, но и блокируют

возникновение патологических рефлексов, обусловленных вышеупомянутыми состояниями).

Особенности фармакологических свойств основных представителей

Гексаметоний бензосульфат (Hexametonium benzosulfonas, син. Benzhexonium)

Синтетическое вещество. Представляет собой симметричное бис-четвертичное аммониевое соединение.

Является прототипом группы, т.е. вызывает все фармакологические эффекты, характерные для ганглиоблокирующих средств.

Ввиду того, что молекула сильно заряжена, гексаметоний плохо всасывается при приеме внутрь и практически не проникает в ЦНС.

Применение

Ранее гексаметоний использовали для лечения язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, однако в настоящее время, в связи с появлением более избирательно действующих лекарственных средств, по таким показаниям он не используется.

Гексаметоний может быть использован для быстрого понижения артериального давления при тяжелых гипертонических кризах и при неотложной помощи больным с отеком легких как альтернатива вазодиллятору натрию нитропруссиду. Вводится при таких состояниях в/мыш., или в/в медленно, реже п/к.

Ф.в.: 2,5% р-р в амп. по 1 мл, таб. 0,1.

Триметафан (Trimetaphan, син. Arfonad)

Относится к сульфониевым соединениям.

По механизму действия и фармакологическим эффектам сходен с гексаметонием. Отличается от него кратковременностью ганглиоблокирующего действия (не более 5-20 минут).

Применение

- Для создания управляемой гипотензии во время хирургических операций (вводится в/в капельно), а также, подобно гексаметонию, при гипертензии, требующей экстренного вмешательства и для снижения АД у больных с расслаивающей аневризмой аорты или отеке легких (назначают в/в капельно)

Ф.в.: 5% р-р в амп. по 10 мл.

Трепирium йодид (Trepirium iodide, син. Hygronium)

Также как и гексаметоний относится к бис-четвертичным аммониевым соединениям, но по длительности действия близок к триметафану и используется по тем же показаниям, что и последний. Назначают внутривенно, обычно капельно. Крайне не устойчив в растворах, в связи с чем их следует готовить непосредственно перед применением.

Ф.в.: порошок во флак. или амп. по 0,1.

Нежелательные эффекты при применении ганглиоблокирующих средств.

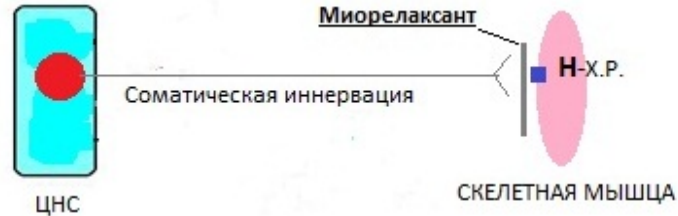
Обусловлены главным образом фармакодинамикой ганглиоблокаторов. Наиболее значимы:

- ортостатический коллапс (резкое понижение артериального давления при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное), что связано с блокадой барорефлекса обеспечивающего поддержание адекватного АД при изменении положения тела
- атония ЖКТ, мочевого пузыря и обусловленные этим паралич кишечника и задержка мочевого пузыря
- тахикардия
- паралич аккомодации и мидриаз
- сухость во рту

Передозировка ганглиоблокаторов может вызвать глубокую гипотензию и остановку дыхания.

Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, миорелаксанты)

Это лекарственные вещества, вызывающие расслабление скелетных мышц. Оказывают влияние на Н-холинорецепторы мышечного типа (Н_М-х.р.). Подавляют передачу импульсов с окончаний соматических нервных волокон на скелетные мышцы:



По механизму действия разделены на 2 группы:

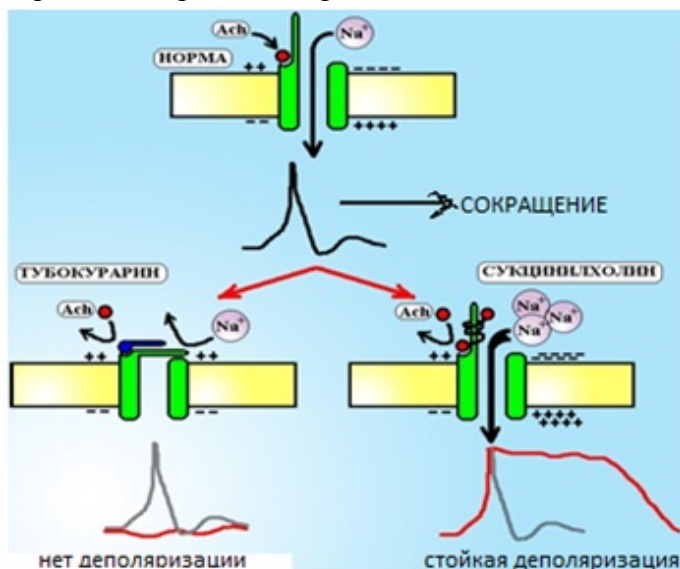
- с антидеполяризирующим типом действия (тубокурарина хлорид, панкуроний, рокуроний)
- с деполяризирующим типом действия (сукцинилхолин)

Механизм действия антидеполяризирующих миорелаксантов

Вещества с таким типом действия являются антагонистами Н_М-холинорецепторов. Они проникают в нервно-мышечные синапсы, связываются с Н_М-холинорецепторами, блокируют их и препятствуют таким образом взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Ацетилхолин, связываясь с Н_М-х.р., активирует их, что приводит к деполяризации постсинаптической мембраны, и инициирует сокращение мышцы. Если Н_М-х.р. блокированы, ацетилхолин-медиатор не может связаться с ними и вызвать деполяризацию постсинаптической мембраны и сокращение мышечного волокна. Так как миорелаксанты с таким типом действия препятствуют деполяризирующему действию ацетилхолина, их называют антидеполяризирующими или недеполяризирующими (не вызывающими деполяризации).

Механизм действия деполяризирующих миорелаксантов

В отличие от антидеполяризирующих, деполярирующие миорелаксанты, так же как и ацетилхолин, являются агонистами Н_М-холинорецепторов. При попадании в организм они взаимодействуют с Н_М-холинорецепторами в нервно-мышечных синапсах, активируют их и вызывают деполяризацию постсинаптической мембраны и сокращение мышечного волокна. Однако, в отличие от ацетилхолина, диссоциация комплекса миорелаксант-рецептор медленная, а деполяризация постсинаптической мембраны стойкая, что вызывает так называемую деполяризационную блокаду нервно-мышечной передачи и приводит к расслаблению мышц:



Основные фармакокинетические свойства миорелаксантов.

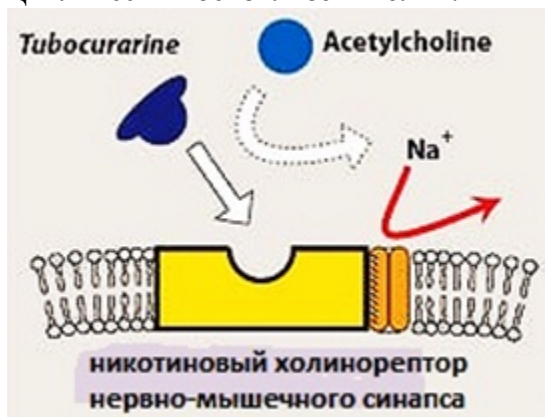
Большинство миорелаксантов содержит в своей структуре четвертичный атом азота, в связи с чем практически не всасываются при приеме внутрь и в расчете на резорбтивное действие должны вводиться инъекционным способом, обычно внутривенно, реже в/мыш. Они быстро распределяются по организму в основном экстрацеллюлярно. Через ГЭБ не проникают.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Тубокурарина хлорид (Tubocurarine chloride)

Алкалоид, полученный из стрельного яда кураре североамериканских индейцев.

Содержится в растениях рода *Strychnos*, произрастающих на территории Америки. Циклический бензлизохинолин.



Относится к миорелаксантам с антидеполяризующим типом действия. Проникает в нервно-мышечные синапсы, взаимодействует с N_m -холинорецепторами, блокирует их и препятствует деполяризующему действию на мембраны скелетных мышц медиатора ацетилхолина, что вызывает нарушение нервно-мышечной передачи и расслабление скелетной мускулатуры.

Содержит в своей структуре четвертичный атом азота, в связи с чем неэффективен при приеме внутрь и вводится только парентерально, обычно внутривенно, для релаксации мышц в анестезиологии и хирургической практике.

Действие развивается в течение 1-1,5 мин, достигая максимума через 3-4 мин. При этом мышцы расслабляются в определенной последовательности: вначале мышцы пальцев рук, затем глаз → ног → шеи → спины → межреберные мышцы и диафрагма.

После однократного введения в дозе 0,015-0,025, действие сохраняется около 20-25 мин.

Недостатки:

1. Блокирует, хотя и слабо, N_n -х.р. вегетативных ганглиев и хромаффинной ткани надпочечников, в связи с чем понижает АД и вызывает рефлекторную тахикардию;
2. Вызывает высвобождение из тучных клеток гистамина, в связи с чем возможен бронхоспазм, гипотензия, чрезмерная бронхиальная секреция и саливация.

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

Панкуроний бромид (Pancuronium bromide, син. Pavulon)

Синтетическое стероидное соединение, содержащее 2 четвертичных атома азота.

Прототип стероидных миорелаксантов.

Действует аналогично тубокурарину, но эффект после однократного введения сохраняется несколько дольше – 35-45 мин. В отличие от тубокурарина не вызывает высвобождения гистамина, однако в большей степени, по сравнению с ним, влияет на M_x -х.р., в связи с чем при его применении характерно возникновение тахикардии.

Ф.в.: 0,2% р-р в амп. по 2 мл.

Векуроний бромид (Vecuronium bromide, син. Norcuron)

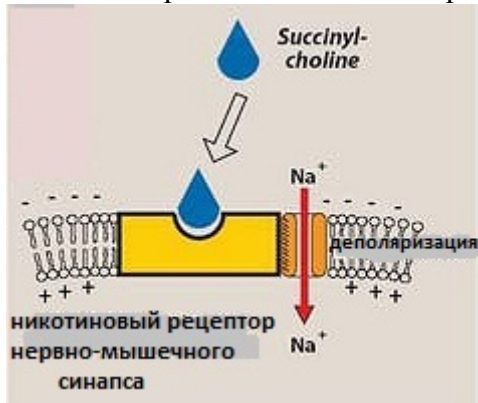
По структуре, как и панкуроний, является стероидным соединением, но содержит только один четвертичный атом азота. Также, как и панкуроний, является недеполяризующим миорелаксантом, но действует менее продолжительно (20-35 мин.) и не вызывает блокады M_x -х.р. На высвобождение гистамина не влияет.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 0,004.

Сукцинилхолин (Succinylcholine, син. Dythilin, Listhenon, Suxamethonium)

Синтетическое вещество. По химической структуре может рассматриваться как удвоенная молекула ацетилхолина.

Основной представитель деполаризирующих миорелаксантов.



Оказывает возбуждающее влияние на H_M холинорецепторы нервно-мышечных синапсов. Это приводит к деполаризации мембран, что проявляется сокращением мышц (фасцикуляциям). Однако, ввиду медленного, в отличие от медиатора ацетилхолина, гидролиза, деполаризация стойкая, что и приводит к миорелаксации.

Эффект кратковременный. После однократного внутривенного введения в дозе 1,5-2 мг/кг, сохраняется 6-8 мин., что делает сукцинилхолин удобным при проведении кратковременных оперативных вмешательств, интубации трахеи, и т.п.

Неостигмин и другие антихолинэстеразные средства не являются антагонистами сукцинилхолина, наоборот, подавляя активность холинэстеразы, они удлиняют и усиливают его миорелаксирующее действие.

Н.Э.: апноэ, мышечные боли.

Ф.в.: 2% р-р в амп. по 5 и 10 мл.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, оказывающие влияние на проведение импульсов в адренергических синапсах.

Так же как и холинергические средства, адренергические средства разделены на:

- адренопозитивные (стимулируют проведение импульсов, усиливают адренергические влияния, воспроизводят эффекты медиатора норадреналина)
- адренонегативные (затрудняют проведение импульсов, ослабляют адренергические влияния, блокируют действие медиатора норадреналина).

И те, и другие, в свою очередь, разделяют на группы в соответствии с типом рецепторов, с которыми эти вещества взаимодействуют, а также выделяют группы веществ непрямого действия.

Различают следующие типы адренорецепторов:

β_1 – располагаются на мембранах гладкомышечных клеток радиальной мышцы радужки, сосудов кожи и внутренних органов, сфинктеров ЖКТ, в миометрии. Активация β_1 -а.р. вызывает сокращение гладких мышц. Возбуждение β_1 -а.р. в стенке желудка, кишечника вызывает понижение тонуса этих гладкомышечных органов.

β_2 – располагаются пресинаптически на окончаниях адренергических волокон. Их возбуждение вызывает торможение выделения медиатора в синаптическую щель.

Часть β_2 рецепторов располагаются на постсинаптической мембране и по-видимому внесинаптически, в основном в сосудах, где они опосредуют действие циркулирующих в крови катехоламинов.

ν_1 – эти адренорецепторы находятся в сердце. Их активация вызывает повышение автоматизма, проводимости и сократимости. Кроме того ν_1 - а.р. ответственны за увеличение секреции ренина клетками ЮГА почек при повышении тонуса симпатической нервной системы.

β_2 – локализируются в гладкой мускулатуре дыхательных путей, ЖКТ, матки и сосудов, прежде всего скелетных мышц. Активация β_2 рецепторов вызывает понижение тонуса гладких мышц.

Кроме того β_2 -а.р. находятся в печени. При их возбуждении усиливается гликогенолиз и повышается содержание в крови глюкозы.

β_3 – расположены на жировых клетках. Их активация вызывает усиление липолиза и повышение содержания в крови жирных кислот.

АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА / АДРЕНОМИМЕТИКИ

Адреномиметики – это вещества, возбуждающие адренорецепторы.

Классификация:

- $\beta_1\beta_2\alpha_1\alpha_2\beta_3$ адреномиметики – эpineфрина гидрохлорид (адреналина гидрохлорид)
- $\beta_1\beta_2\alpha_1$ – адреномиметики – норэpineфрина гидротартрат (норадреналина гидротартрат)
- β_1 – адреномиметики – фенилэфрин (мезатон), метоксамин, мидодрин
- β_2 – адреномиметики – нафазолин (нафтизин), ксилометазолин, клонидин
- $\alpha_1\alpha_2$ – адреномиметики – изопреналин (изадрин)
- α_1 – адреномиметики – добутамин
- β_2 – адреномиметики – орципреналина сульфат, фенотерол, сальбутамол, тербуталин, формотерол, сальметерол
- адреномиметики косвенного действия (симпатомиметики) – эфедрин гидрохлорид

Эpineфрина гидрохлорид (Epinephrine hydrochloride, син. Adrenaline hydrochloride)

Эндогенный катехоламин, продуцируемый в основном клетками мозгового слоя надпочечников.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на все подтипы α и β адренорецепторов и воспроизводит тем самым эффекты, характерные для возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы:

Глаз – расширение зрачка, снижение внутриглазного давления (из-за уменьшения продукции и увеличения оттока внутриглазной жидкости)

Бронхи – понижение тонуса мускулатуры и расширение просвета

ЖКТ – понижение тонуса, но повышение тонуса сфинктеров, замедление продвижения содержимого по ЖКТ

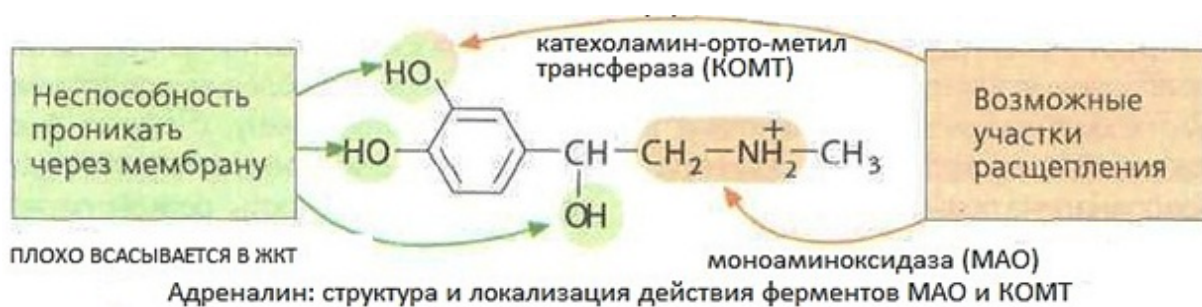
Мочевой пузырь – понижение тонуса тела, но повышение тонуса мускулатуры дна и сфинктеров, затруднение оттока мочи

Сердце – возбуждение β_1 а.р. приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений, повышению автоматизма и проводимости, работы сердца и потребности миокарда в кислороде. Могут возникнуть аритмии.

Сосуды – возбуждение α_1 а.р. приводит к сужению сосудов, β_2 а.р. – к их расширению. Общее сопротивление току крови (ОПС) может понижаться, а может повышаться в зависимости от того, возбуждение каких рецепторов преобладает. В малых дозах возбуждаются преимущественно β рецепторы – расширяются сосуды мышц, сердца, мозга – снижается ОПС и понижается диастолическое давление (ДД).

При повышении концентрации эpineфрина возбуждаются и α -адренорецепторы – суживаются сосуды кожи, подкожной клетчатки, мезентериальные (сосуды брыжейки) – повышается ОПС, ДД и АД.

Действие эpineфрина непродолжительное из-за быстрого разрушения в тканях. При приеме внутрь он неэффективен из-за инактивации в слизистой кишечника и в печени.



Эпинефрин используется главным образом в расчете на резорбтивное действие:

- при анафилактическом шоке (рассчитывают на повышение АД и прекращение бронхоспазма). Вводят п/к, в/мыш., при необходимости – в/в
- для купирования бронхоспазма при астматическом статусе (п/к, в/мыш., при необходимости повторного введения – каждые 15 мин.)
- для купирования гипогликемической комы (эпинефрин повышает уровень глюкозы, усиливая гликогенолиз)
- при остановке сердца (в/в или эндотрахеально).

Реже эпинефрин применяется в расчете на местное действие:

- в глазной практике (при закапывании в глаз эпинефрин вызывает расширение зрачка, а также снижает продукцию и увеличивает отток внутриглазной жидкости, что выгодно отличает его от атропиноподобных средств, затрудняющих отток внутриглазной жидкости и вызывающих паралич аккомодации)
- эпинефрин может добавляться к растворам местных анестетиков для пролонгирования и усиления их действия (эпинефрин суживает сосуды, что ограничивает вымывание анестетика из мест введения).

Н.Э.: тахикардия, аритмия, повышение потребности миокарда в кислороде, что при использовании в больших дозах и при повторном введении может приводить к повреждению миокарда, паралитический илеус, острая задержка мочи, мышечный тремор, симптомы возбуждения ЦНС.

Применение эпинефрина противопоказано на фоне галотанового наркоза (галотан сенсibiliзирует миокард к действию катехоламинов, и их использование может привести к фибрилляции желудочков).

Ф.в.: 0,1% р-р в амп. по 1 мл и флак. по 10 мл.

Норэпинефрина гидротартрат (Norepinephrine hydrotartrate, син. Noradrenalini hydrotartras)

Эндогенный катехоламин. Выполняет функции нейромедиатора в симпатических постганглионарных нейронах и в ЦНС.

При введении в организм стимулирует α_1 , α_2 и β_1 а.р., не оказывая, в отличие от эпинефрина, заметного влияния на β_2 а.р..

Вызывает сужение сосудов и повышает АД, что может приводить к активации барорецепторов, рефлекторному усилению вагусных влияний на сердце и замедлению ритма сердечных сокращений.

Подобно эпинефрину действует непродолжительно из-за быстрой инактивации в тканях и неэффективен при приеме внутрь. Из-за резкого сужения сосудов и возможности, в связи с этим, развития ишемии и некроза в месте инъекции, норэпинефрин нельзя вводить подкожно.

Применение:

- в качестве сосудосуживающего средства при шоке и неотложной терапии гипотензивных состояний (назначают внутривенно капельно).

Н.Э.: в основном обусловлены чрезмерным повышением АД.

Ф.в.: 0,2% р-р в амп. по 1 мл.

Фенилэфрин (Phenylephrine, син. Mesatonum)

α -адреномиметик. Связывается и возбуждает преимущественно α_1 -адренорецепторы.

Резорбтивное действие при этом сопровождается сужением сосудов, увеличением сопротивления току крови и повышением АД. Это может, также как и при приеме норэпинефрина, приводить к активации барорецепторов, рефлекторному усилению вагусных влияний на сердце и замедлению ритма сердечных сокращений.

При местном применении в глазной практике вызывает расширение зрачка, при нанесении на слизистые – уменьшает гиперемию и отек.

По активности уступает норэпинефрину и эпинефрину, но действие сохраняется дольше (фенилэфрин лишен одной гидроксильной группы в ароматическом цикле, что делает его менее доступным для разрушения КОМТ).

Применение:

- гипотония (в расчете на сосудосуживающее действие)
- пароксизм наджелудочковой тахикардии (в расчете на рефлекторное усиление вагусных влияний на сердце)
- как мидриатик для диагностических процедур (в отличие от атропина и сходных с ним веществ не вызывает циклоплегии и не повышает внутриглазное давление)
- как деконгестант (сужение сосудов сопровождается уменьшением набухания и отека слизистых оболочек).

Н.Э.: при применении в расчете на системное действие – в основном обусловлены чрезмерным повышением АД, при применении в качестве деконгестанта длительно и в больших дозах – атрофия слизистой оболочки и синдром отмены (пародоксальное усиление отека).

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл.

Метоксамин (Metoxamine, син. Vasoxy)

Селективный агонист α_1 -адренорецепторов. Оказывает действие, сходное с таковым фенилэфрина. Вызывает длительное повышение АД, вследствие вазоконстрикции, а также вызывает, опосредованную усилением вагусных влияний, брадикардию.

Применение:

- главным образом как сосудосуживающее средство, в расчете на резорбтивное действие.

Назначают в/мыш., или в/в медленно.

Н.Э.: обусловлены в основном чрезмерным повышением АД.

Ф.в.: р-р в амп. 20 мг/мл.

Мидодрин (Midodrine, син. Gutrone)

N-ацетамидное производное метоксамина и оказывает действие, сходное с ним. α_1 -адреномиметик. Отличается длительным действием и эффективностью при приеме внутрь.

Предложен для профилактики ортостатической гипотензии у лиц, склонным к частым постуральным реакциям.

Ф.в.: табл. 0,0025 и 0,005.

Нафазолин (Naphazoline, син. Naphthyzine, Privine)

Производное имидазолина.

Связывается и возбуждает преимущественно α_2 адренорецепторы и используется как деконгестант местно при ринитах. При нанесении на слизистую оболочку носа вызывает сужение сосудов, что уменьшает ее набухание, транссудацию и отек воспаленной ткани и способствует ослаблению проявлений ринита.

Назначают по 1–2 капли несколько раз в день.

В расчете на системное действие не используется.

Н.Э.: при длительном применении – атрофия слизистой оболочки (как результат ишемии, обусловленной длительным сужением сосудов) и синдром отмены, проявляющийся парадоксальным усилением проявлений ринита.

Ф.в.: 0,05% или 0,1% р-р во флак. по 10 мл.

Ксилометазолин (Xylomethazoline, син. Halazoline)

Близок по структуре и действию к нафазолину. α_2 -адреномиметик.

Используется в расчете на местное действие в основном при ринитах, а также может быть полезен при ларингитах, синуситах и других состояниях, сопровождающихся отеком слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Назначают по 1-2 капли в нос или путем орошения слизистых оболочек с помощью распылителя.

Н.Э.: сходные с таковыми нафазолина.

Ф.в.: 0,05% или 0,1% р-р во флак. по 10 мл.

Клонидин (Clonidine, син. Clophelin)

Производное имидазолина. Так же, как и нафазолин и ксилометазолин, является α_2 -адреномиметиком и при нанесении на слизистые оболочки вызывает сужение сосудов, возбуждая, как полагают, α_2 внесинаптические рецепторы. Однако в тех дозах, в которых он применяется в расчете на резорбтивное действие (1-2 мкг/кг), клонидин вызывает возбуждение α_2 пресинаптических рецепторов, что приводит к торможению высвобождения медиатора норадреналина из нервных окончаний и ослаблению адренергической передачи. Такое действие клонидина в ЦНС вызывает ослабление потока симпатических импульсов на периферию, что сопровождается расширением сосудов, замедлением сердечного ритма, уменьшением продукции ренина и приводит к понижению АД.

Клонидин угнетает функции ЦНС и вызывает седативный эффект.

Применение:

- в основном как антигипертензивное средство.

Назначают внутрь, на кожу, при необходимости - в/в.

Н.Э.: сонливость, сухость во рту, запор, ортостатическая гипотензия, задержка в организме натрия и воды, синдром отмены, при передозировке возможно развитие комы, при местном применении – раздражающее действие.

Ф.в.: табл. 0,000075 и 0,00015, 0,1% р-р в амп. по 1мл, трансдермальные терапевтические пленки (Catapres – TTS), содержащие 0,0025, 0,005 или 0,0075 клонидина и высвобождающие соответственно 100, 200 и 300 мкг вещества в сутки.

Изопреналина гидрохлорид (Isoprenaline hydrochloride, син. Isadrine)

$\beta_1\beta_2$ – адреномиметик. Синтетический катехоламин. Связывается и возбуждает β_1 и β_2 адренорецепторы.

Возбуждение β_1 а.р. приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений, увеличению сердечного выброса и облегчению атриовентрикулярной проводимости.

Активация β_2 а.р. вызывает расслабление гладкой мускулатуры, что приводит к понижанию тонуса бронхов, расширению сосудов и ослаблению сократительной функции матки.

В отличие от эндогенных катехоламинов (эпинефрина, норэпинефрина, дофамина) более устойчив в тканях и действует продолжительнее.

Применение:

- ингаляционно для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы
- внутривенно (или под язык) при брадиаритмиях, полной атриовентрикулярной блокаде (при неэффективности атропина).

Н.Э.: тахикардия, нарушение сердечного ритма, тремор, гипотония, повышение потребности миокарда в кислороде, что при повторных введениях в больших дозах может приводить к повреждению миокарда и развитию некроза.

Ф.в.: 0,5% или 1% р-р для ингаляций во флак. по 25 и 100 мл, табл. для приема под язык по 0,005.

Добутамин (Dobutamine, син. Dobutrex)

Синтетический катехоламин. Производное изопротеренола. Стимулирует преимущественно β_1 -адренорецепторы.

Используется внутривенно. При в/в введении в терапевтических дозах повышает преимущественно сократительную функцию сердца и увеличивает сердечный выброс без заметного влияния на ЧСС.

В отличие от эпинефрина, норэпинефрина, дофамина, не вызывает повышения общего периферического сопротивления току крови (ОПС), что делает его более удобным для лечения острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

Н.Э.: аритмии, повышение риска внезапной коронарной смерти.

Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 50 мл, 1,25% р-р в амп. по 20 мл, лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 0,25.

Орципреналина сульфат (Orciprenalini sulfas, син. Astmopent, Metaproterenol)

По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к изопреналину. Является стимулятором $\beta_1\beta_2$ адренорецепторов, но, по сравнению с изопреналинолом, действует более избирательно на β_2 адренорецепторы и в меньшей степени вызывает тахикардию и понижение АД.

Применение.

- для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы (в виде ингаляций)
- для ослабления атриовентрикулярной блокады (в/в)
- для профилактики приступов Адамса – Стокса (кратковременной остановки сердца, обусловленной, например, слабостью синусового узла) – внутрь.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 400 доз (750 мкг/доза), 0,05% р-р в амп. по 1 мл, табл. 0,02.

Сальбутамол (Salbutamol, син. Ventolin, Albuterol)

Избирательно действующий β_2 адреномиметик.

В терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на другие подтипы адренорецепторов.

Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и предупреждает или купирует бронхоспазм. Подавляет сокращение миомерия и предупреждает преждевременные роды. Вызывает расширение сосудов.

В отличие от изопреналина в меньшей степени подвергается разрушению в тканях и действует более продолжительно.

Применение

- ингаляционно в качестве бронхолитического средства при бронхиальной астме (эффект сохраняется 3-4 часа)
- внутрь, внутривенно в качестве токолитического при угрозе выкидыша и преждевременных или бурно протекающих родах

Н.Э.: при передозировке возможны тахикардия (влияние на β_1 -а.р.), снижение АД (из-за возбуждения β_2 -а.р. и расширения в связи с этим сосудов), тремор, симптомы возбуждения ЦНС.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 120, 200 или 400 доз (25 или 100 мкг/доза), табл. 0,002 и 0,004, 0,1% р-р в амп. по 5 мл.

Фенотерол (Fenoterol, син. Berotec)

По структуре и действию близок к орципреналину, но является более избирательным стимулятором β_2 адренорецепторов и оказывает в связи с этим более избирательное, сильное и относительно длительное бронхолитическое действие с меньшим числом

побочных эффектов. Считают также, что фенотерол усиливает активность мерцательного эпителия и ускоряет мукоцилиарный транспорт.

Применение

- для купирования и профилактики приступов бронхиальной астмы. Назначается в виде ингаляций. Эффект сохраняется 2-3 часа.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 100 или 200 доз (100 и 200 мкг/доза), а также в сочетании с м-холиноблокатором ипратропиумом (аэрозоль Berodual) и кромолином (Ditec).

Тербуталин (Terbutalin, син. Bricanyl)

Один из немногих β_2 селективных агонистов доступный для подкожного введения. Показанием для такого пути введения является тяжелая бронхиальная астма, когда ингаляционная терапия не доступна или неэффективна, как альтернатива эпинефрину.

Применение

- как бронхолитическое средство (эффект после ингаляции сохраняется 3-6 часов)
- как токолитическое (в/в, п/к, внутрь)

Н.Э.: сходные с таковыми салбутамола.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 400 доз (250 мкг/доза), 0,05% р-р в амп по 1 мл, табл. 0,0025.

Формотерол (Formoterol)

Относится к новому поколению β_2 селективных агонистов.

Отличается длительностью своего действия (до 12 часов), что, как полагают, связано с более высокой липофильностью вещества. Это позволяет ему растворяться и накапливаться в липидных мембранах гладкомышечных клеток. Таким образом создается своеобразное депо лекарственного средства, медленно высвобождающее вещество, что обеспечивает его длительное воздействие на близлежащие β_2 адренорецепторы.

Используется как бронхолитическое средство, для профилактики приступов.

Назначают в виде ингаляций по 12-24 мкг 2 раза в день

Н.Э.: такие же, как и при применении других β_2 -адреномиметиков (см. салбутамола).

Ф.в.: порошок для ингаляций в капс. по 12 мкг, порошковый ингалятор 60 доз (4,5 и 9 мкг/доза).

Сальметерол (Salmeterol, син. Serevent)

По основным характеристикам сходен с формотеролом и так же как и он используется для профилактики приступов бронхоспазма. Для купирования приступов удушья не предназначен, в связи с медленным развитием эффекта.

Применяют ингаляционно по 1-2 спрей-дозе 2 раза в день.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 60 и 120 доз (25 мкг/доза), порошок для ингаляций в ротадисках 4 дозы (50 мкг/доза).

Эфедрин гидрохлорид (Ephedrine hydrochloride)

Алкалоид, содержащийся в растениях семейства эфедровых.

Является непрямым адреномиметиком. Усиливает высвобождение из нервных окончаний медиатора норэпинефрина, что приводит к возбуждению α и β адренорецепторов.

Вызывает эффекты, сходные с таковыми эпинефрина: повышает частоту и силу сердечных сокращений, суживает сосуды и повышает АД, понижает тонус бронхов, замедляет моторику ЖКТ, понижает тонус детрузора, но повышает тонус сфинктера мочевого пузыря и гладкомышечных элементов предстательной железы, расширяет зрачки.

В отличие от эпинефрина, более устойчив к воздействию инактивирующих ферментов (МАО и КОМТ), в связи с чем действует более продолжительно и эффективен при приеме внутрь. Является более липофильным веществом, лучше проникает через ГЭБ и оказывает более выраженное стимулирующее влияние на ЦНС.

Применение:

- для снятия бронхоспазма (п/к, в/мыш., внутрь)
- как деконгестант (при простудных и аллергических заболеваниях, сопровождающихся отечностью слизистых оболочек верхних дыхательных путей, заложенностью носа, кашлем) – местно интраназально, ингаляционно, внутрь
- как сосудосуживающее в расчете на резорбтивное действие (в/в) – редко.

Н.Э.: обусловлены чрезмерной стимуляцией α и β адренорецепторов (тахикардия, аритмия, гипертензия, запор, задержка мочи, возбуждение, бессонница), при частом повторном применении – тахифилаксия.

Ф.в.: табл. 0,002, 0,003, 0,01 и 0,025, 5% р-р в амп. по 1 мл, 2% или 3% р-ры во флак. для интраназального введения.

АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это вещества, которые затрудняют передачу импульсов в адренергических синапсах. Они или блокируют α и β адренорецепторы, или нарушают выделение медиатора в синаптическую щель.

Классификация

1. Средства, блокирующие α -адренорецепторы:

- неселективные ($\alpha_1\alpha_2$) адреноблокаторы – фентоламин
- селективные α_1 адреноблокаторы – празозин, тамсулазин
- селективные α_2 адреноблокаторы – йохимбин

2. Средства, блокирующие β -адренорецепторы

- неселективные ($\beta_1\beta_2$) адреноблокаторы – пропранолол, окспренолол, пиндолол
- селективные β_1 адреноблокаторы – метопролол, бетаксолол, эсмолол

3. Средства, блокирующие α и β адренорецепторы – лабеталол, проксодолол

4. Симпатолитические средства – гуанетидин, резерпин.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Фентоламин (Phentolamine, син. Regitine)

Производное имидазолина.

Фентоламин блокирует $\alpha_1\alpha_2$ адренорецепторы и препятствует таким образом взаимодействию с ними катехоламинов: нейромедиатора норэпинефрина и циркулирующих в крови эпинефрина, норэпинефрина, продуцируемых хромаффинной тканью надпочечников, а также лекарственных веществ, являющихся агонистами α -адренорецепторов.

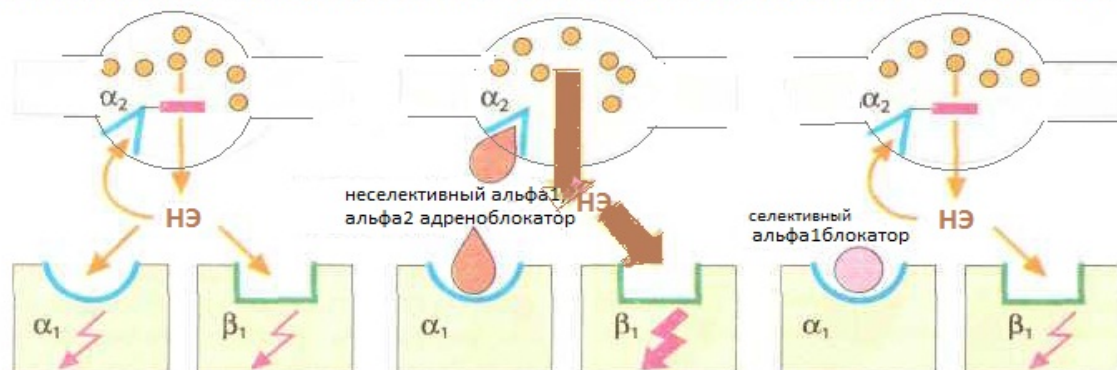
Эффекты

Блокируя α_1 адренорецепторы, локализованные на постсинаптической мембране в адренергических синапсах, он ослабляет симпатические влияния на клетки исполнительных органов и вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры, что может приводить к:

- сужению зрачка
- расширению сосудов, особенно кожи и мезентериальных, и, в связи с этим, понижению ОПС и АД
- усилению моторики ЖКТ, что, в совокупности с расслаблением сфинктеров, способствует ускорению продвижения содержимого по кишечнику и может привести к диарее
- понижению тонуса дна мочевого пузыря и простатической части (у мужчин) уретры, что способствует облегчению мочеиспускания, но может привести к ретроградной эякуляции
- понижению тонуса миометрия

Блокада α_2 адренорецепторов, располагающихся пресинаптически в адренергических синапсах (возбуждение которых, как указывалось выше, приводит к ограничению выделения нейромедиатора в синаптическую щель), вызывает усиление высвобождения нейромедиатора норэпинефрина из адренергических нейронов, что может привести к усилению его влияния на оставшиеся незаблокированными β адренорецепторы (Рис):

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА АУТОИНГИБИРОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НОРЭПИНЕФРИНА



С блокадой α_2 пресинаптических адренорецепторов связывают повышение частоты сердечных сокращений, вызываемое фентоламином.

Усиление работы сердца приводит к увеличению минутного объема крови, что ограничивает гипотензивное действие фентоламина так, что оно отчетливо проявляется только в ортостазе и может приводить к ортостатическому коллапсу.

Фентоламин блокирует также α_2 -адренорецепторы, локализованные внесинаптически, в основном в сосудах и ограничивает таким образом действие циркулирующих в крови катехоламинов, продуцируемых хромаффинной тканью прежде всего надпочечников. Это может препятствовать их сосудосуживающему действию, что особенно заметно при феохромоцитоме – гормонопродуцирующей опухоли мозгового вещества надпочечников.

Применение

В настоящее время фентоламин применяют главным образом для профилактики гипертензивных кризов во время подготовки и проведения операции при феохромоцитоме.

Н.Э.: тахикардия, головокружение, набухание слизистой и заложенность носа, тошнота, рвота, диарея, ортостатический коллапс.

Ф.в.: табл. 0,25 (в виде гидрохлорида) и, за рубежом, 0,5% р-р в амп. (в виде метансульфоната)

Празозин (Prazosin, син. Minipress, Adversuten)

Синтетическое вещество, содержащее в своей структуре пиперазинилхиназолиновый гетероцикл.

Блокирует только постсинаптические α_1 -адренорецепторы.

Препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина и ослабляет таким образом симпатические влияния, которые реализуются через α_1 а.р.

Основной эффект – это расширение сосудов. Расширяются артерии и вены, уменьшается общее периферическое сопротивление (ОПС) и венозный возврат к сердцу, понижается минутный объем сердца (МОК) и снижается АД. В отличие от фентоламина, празозин не влияет на пресинаптические α_2 адренорецепторы, не нарушает выделения медиатора норэпинефрина в синаптическую щель и не вызывает при применении в терапевтических дозах заметной тахикардии (См рисунок выше).

Из других эффектов возможен миоз, усиление моторики ЖКТ, ослабление тонуса миометрия, дна мочевого пузыря.

Применение.

- для лечения артериальной гипертензии, а также застойной сердечной недостаточности.

Назначают внутрь.

Н.Э.: постуральная (ортостатическая) гипотензия, коллапс, головная боль, слабость, сонливость, диарея.

Ф.в.: табл. и капс. 0,001, 0,002 и 0,005.

Тамсулозин (Tamsulosin, син. Omnic)

Производное метоксибензенсульфонамида.

По действию сходен с празозином. Блокирует α_1 адренорецепторы. На α_2 адренорецепторы влияния не оказывает. В отличие от празозина избирательно действует преимущественно на α_{1A} подтип адренорецепторов, располагающихся в гладкой мускулатуре дна мочевого пузыря, простатической части уретры и мышечных элементах предстательной железы. Блокада этих рецепторов сопровождается понижением тонуса гладкой мускулатуры, соответствующей локализации, что способствует улучшению оттока мочи.

В меньшей степени, по сравнению с празозином, влияет на тонус сосудов и не вызывает в терапевтических дозах понижения АД.

Применение

- при нарушениях оттока мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Назначают внутрь.

Н.Э.: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотония, ретроградная эякуляция.

Ф.в.: капс. 0,0004.

Йохимбин (Yohimbine)

По химической природе алкалоид.

Оказывает избирательное блокирующее действие на α_2 адренорецепторы.

Блокада α_2 пресинаптических рецепторов сопровождается усилением высвобождения нейромедиатора норэпинефрина (и дофамина) из адренергических нейронов, что может привести к усилению адренергической передачи.

Действует в ЦНС и на периферии.

Вызывает повышение частоты и силы сердечных сокращений, повышение АД, усиливает психомоторную активность.

В настоящее время его пытаются применять для лечения сексуальной дисфункции у мужчин. Возможно он может быть полезен для предупреждения ортостатической гипотензии у лиц с врожденной склонностью к ее возникновению, а также для лечения сахарного диабета (активация α_2 а.р. тормозит продукцию инсулина β клетками поджелудочной железы).

Назначают внутрь.

Н.Э.: беспокойство, возбуждение, бессонница, головная боль, тремор, тахикардия, тошнота.

Ф.в.: табл. 0,005.

Пропранолол (Propranolol, син. Anaprilin)

$\beta_1\beta_2$ -адреноблокатор. Блокирует β_1 и β_2 адренорецепторы и препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина и катехоламинов, циркулирующих в крови, а также лекарств – агонистов этих рецепторов и блокирует их действие.

Эффекты

Сердце. Блокада β_1 адренорецепторов вызывает торможение работы сердца. Понижается автоматизм, проводимость, увеличивается эффективный рефрактерный период, понижается сила и частота сердечных сокращений, уменьшается систолический выброс и минутный объем крови. Снижение минутного объема крови может явиться причиной понижения АД.

Сосуды. Через β_2 адренорецепторы на сосуды передаются сосудорасширяющие симпатические влияния. Их блокада вызывает сужение сосудов, повышение общего сопротивления току крови (ОПС). Однако при длительном применении пропранолола блокируются β_1 а.р. клеток юстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек. В итоге снижается образование ангиотензина II и ослабляется его сосудосуживающее действие. Сосуды расширяются и общее периферическое сопротивление току крови снижается.

Бронхи. Повышается тонус гладкой мускулатуры бронхов и бронхи суживаются. Может возникнуть бронхоспазм.

ЖКТ, мочевого пузыря, матка. Блокада β_2 рецепторов может приводить к повышению тонуса этих полых гладкомышечных органов.

Обмен веществ. Пропранолол блокирует действие эпинефрина на β а.р. клеток печени и жировой ткани. Угнетается гликогенолиз и липолиз.

Применение.

- для лечения артериальной гипертензии (понижает частоту и силу сердечных сокращений и снижает МОК, понижает секрецию ренина и уменьшает ОПС)
- для лечения стенокардии (уменьшает работу сердца и таким образом потребность миокарда в кислороде)
- при нарушениях ритма сердечных сокращений – тахиаритмиях и экстрасистолии (понижает автоматизм, замедляет проводимость и увеличивает эффективный рефрактерный период)
- для подавления эссенциального тремора (блокирует пресинаптические β_2 а.р. и понижает высвобождение медиатора ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах)
- для лечения глаукомы (снижает секрецию водянистой влаги)
- при гипертиреозидизме (ограничивает влияние катехоламинов на сердце и тем самым уменьшает проявления тахикардии)

Назначают внутрь, при необходимости вводят внутривенно. В глазной практике используют в виде глазных капель.

Н.Э.: бронхоспазм, периферический вазоспазм, сердечная недостаточность и блокады проводящей системы сердца, у больных сахарным диабетом может спровоцировать гипогликемию (препятствует гликогенолизу), синдром отмены.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,04, 0,1% р-р в амп. по 1 и 5 мл, глазные капли 1% (Tonam).

Окспренолол (Oxprenolol, син. Trasicor)

По действию близок к пропранололу. Является $\beta_1\beta_2$ адреноблокатором и, подобно пропранололу, оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие, но, в отличие от него, оказывает менее выраженное влияние на силу и частоту сердечных сокращений в покое, а также, как считают, реже вызывает бронхоспазм. Объясняют это тем, что окспренолол является парциальным агонистом β рецепторов. Такие β -блокаторы относят к «обладающим внутренней симпатомиметической активностью».

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,02 или 0,08.

Пиндолол (Pindolol, син. Visken)

Является неизбирательным β -адреноблокатором, обладающим внутренней симпатомиметической активностью, близким по действию с окспренололом. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие.

Используется как антиаритмическое средство, при предсердных (наджелудочковых) экстрасистолах

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,005.

Метопролол (Metoprolol, син. Lopressol)

Является избирательным (кардиоселективным) β_1 -адреноблокатором. Блокирует преимущественно β_1 а.р. сердца. Понижает автоматизм, частоту и силу сердечных сокращений, замедляет проводимость, увеличивает эффективный рефрактерный период.

Применяется при артериальной гипертензии, стенокардии, аритмиях (суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии), при гипертиреозе, для профилактики повторных инфарктов миокарда.

Реже вызывает бронхоспазм и мало влияет на толерантность к глюкозе (не действует на β_2 а.р.).

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05 и 0,1, табл. с замедленным высвобождением 0,05, 0,1 и 0,2, 0,1% р-р в амп. по 1 мл.

Бетаксол (Betaxolol, син. Kerlon)

Кардиоселективный β_1 -блокатор. Отличается от метопролола большей продолжительностью действия.

Назначают по тем же показаниям, что и метопролол (артериальная гипертензия, стенокардия, тахиаритмии, при гипертиреозе, для профилактики повторных инфарктов миокарда), 1 раз в сутки внутрь.

Используется также местно для лечения глаукомы. Вызывает понижение образования внутриглазной жидкости (β -блокаторы более удобны для лечения открытоугольной глаукомы, так их действие более длительное, чем М-холиномиметиков или эpineфрина. При остром приступе закрытоугольной глаукомы β -блокаторы не применяют, так как их действие развивается медленно).

Ф.в.: табл. 0,01, 0,02, глазные капли 0,5% р-р во флак. по 5 мл.

Эсмолол (Esmolol, син. Brevibloc)

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор. В организме быстро гидролизует, в связи с чем действует кратковременно – минуты. Удобен для быстрой и кратковременной нормализации частоты сокращений желудочков у пациентов, у которых фибрилляция или трепетание предсердий возникли во время или тотчас после хирургических операций, а также при других подобного рода экстренных ситуациях.

Вводят внутривенно.

Н.Э.: спутанность сознания, гиперемия лица, брадикардия, состояние тревоги.

Ф.в.: 1% р-р во флак. по 10 мл и 25% р-р концентрат в амп. по 10 мл.

Лабеталол (Labetalol, син. Trandate)

Представляет собой рацемическую смесь 4 стереоизомеров: 2 из которых не активны, а один (SR) - α -адреноблокатор с преимущественным влиянием на α_1 а.р., а второй (RR) - β -блокатор.

Фармакологические эффекты обусловлены одновременной блокадой α и β адренорецепторов. Блокада α рецепторов, как известно, вызывает расширение сосудов, уменьшение ОПС и понижение АД. В ответ на снижение АД активируются барорецепторы, что вызывает рефлекторное повышение частоты сердечных сокращений и тахикардию. Гипотензия, которую вызывает лабеталол, сопровождается меньшей тахикардией, чем при введении других веществ, блокирующих α -адренорецепторы (например, фентоламина или празозина), так как лабеталол одновременно блокирует β_1 рецепторы сердца.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,2, 1% р-р в амп. по 5 мл.

Проксодолол (Proxodolol)

Адреноблокатор, так же как и лабеталол, сочетающий в себе блокирующее влияние на β и α адренорецепторы.

Обладает антигипертензивными, антиангинальными и противоаритмическими свойствами. Понижает внутриглазное давление.

Назначают внутрь. При глаукоме – местно.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,04, глазные капли 1%-1,5 мл.

Гуанетидин (Guanetidina, син. Ismelin, Octadin)

Отличается по механизму действия от предыдущих антиадренергических средств тем, что не действует непосредственно на рецепторы.

Гуанетидин проникает в нейроны, используя те же транспортные системы, что и медиатор норэпинефрин, тем самым нарушая его обратный нейрональный захват и угнетая таким образом восстановление запасов норэпинефрина в окончаниях адренергических нервных волокон. Внутри нейронов гуанетидин проникает в нейросекреторные везикулы и вытесняет из них норэпинефрин, постепенно замещая его и действует как ложный нейромедиатор, т.е. высвобождается в синаптическую щель вместо норэпинефрина под влиянием нервных импульсов.

В совокупности это приводит к блокаде синаптической передачи в адренергических синапсах и ослаблению адренергических влияний.

Эффекты

Сосуды. Блокада симпатических влияний на сосуды (десимпатизация) приводит к их расширению, понижению ОПС и АД.

Сердце. Десимпатизация сопровождается понижением работы сердца, что также способствует падению АД

Гипотензивное действие развивается постепенно (по мере истощения запасов норэпинефрина в окончаниях симпатических нервных волокон) и сохраняется длительно после отмены (по мере восстановления адекватного содержания медиатора).

Другие эффекты

Гуанетидин вызывает повышение секреции и усиление моторики ЖКТ (симпатические влияния являются тормозными в отношении этих функций и их ослабление приводит к усилению влияния парасимпатической иннервации), повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов.

Применение.

- для лечения артериальной гипертензии (назначают внутрь)
- при глаукоме (местно в виде глазных капель)

Н.Э.: ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, спазм бронхов, диарея, обострение язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки.

Противопоказан для понижения АД у больных феохромоцитомой, в связи с тем, что вытеснение из депо значительных количеств норэпинефрина и эпинефрина может привести к резкому повышению АД.

Ф.в.: табл. 0,025.

Резерпин (Reserpine)

Алкалоид. Нарушает структуру и функции мембран нейросекреторных везикул, что приводит к утрате ими способности аккумулировать Норэпинефрин и дофамин. Катехоламины выходят в аксоплазму, где могут быть разрушены под влиянием фермента моноаминоксидазы (МАО) и в ответ на нервный импульс в синаптическую щель будет выделяться мало медиатора, что приводит к ослаблению симпатических влияний.

Вызывает те же эффекты, что и гуанетидин.

Отличается тем, что проникает в ГЭБ и может ослабить адренергические влияния в ЦНС и вызвать депрессию.

Применяется по тем же показаниям, что и гуанетидин.

Н.Э.: угнетение ЦНС, заложенность носа, обострение симптомов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение частоты рака молочной железы у женщин в постменопаузный период.

Ф.в.: табл. 0,0001, 0,00025.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Традиционно к лекарственным средствам такого типа относят:

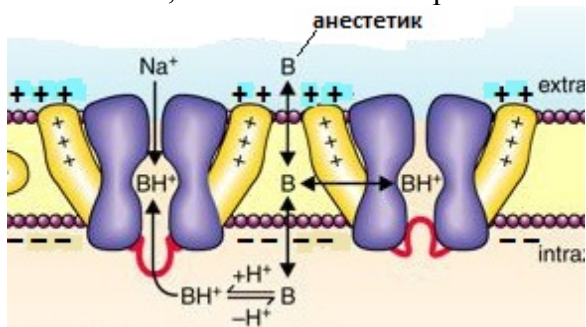
- местные анестетики
- вяжущие средства
- обволакивающие средства
- адсорбирующие средства
- раздражающие средства.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ (местноанестезирующие средства)

Это вещества, подавляющие возбудимость чувствительных окончаний и проведение возбуждения по нервным проводникам в месте их непосредственного взаимодействия с ними, что приводит к потере чувствительности и возникновению анестезии.

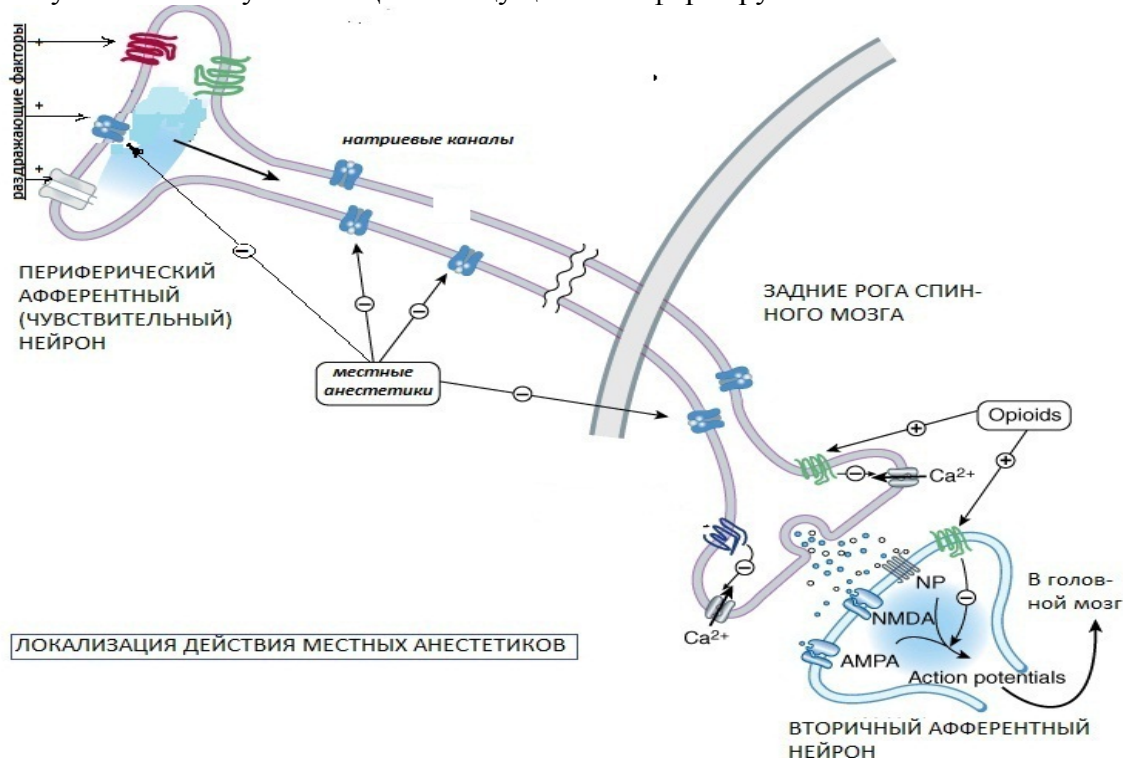
Механизм действия

Местные анестетики проникают в нервные волокна, там протонируются, накапливаются, связываются с натриевыми каналами и блокируют их:



Нарушается вход ионов Na^+ в клетки и затрудняется деполяризация мембраны и блокируется формирование потенциала действия и, как следствие, генерация нервных импульсов или их проведение по нервному волокну.

Импульсы не поступают в ЦНС – ощущения не формируются. Развивается анестезия.



Все местные анестетики являются слабыми основаниями с рКа 8,0-9,0. В организме они находятся либо в протонированном виде, либо в форме нейтральных молекул. Соотношение этих двух форм, как известно, определяется в соответствии с уравнением Хендерсона-Хассельбаха. При рН 7,0-7,2 большая их часть находится в ионизированном состоянии, но все же пул нейтральных молекул достаточен для того, чтобы обеспечить проникновение молекул местных анестетиков через мембраны внутрь нейронов и вызвать развитие местноанестезирующего действия. Однако при значительном снижении рН среды (повышении кислотности), например в очагах воспаления, в просвете желудка и т.п., количество нейтральных молекул резко снижается и местноанестезирующее действие анестетиков ослабляется или не проявляется вовсе.

Нежелательные эффекты

Развитие нежелательных эффектов связано прежде всего с попаданием анестетиков в системный (общий) кровоток, т.е. с их резорбтивным действием. С током крови они разносятся по всем органам и тканям и могут вызывать нарушения функции электровозбудимых мембран, что может сопровождаться:

- нарушениями функций ЦНС (эйфория, сонливость, головокружение, зрительные и слуховые нарушения, двигательное беспокойство, в более высоких концентрациях – нистагм, тремор, судороги, кома)
- нарушением передачи импульсов в вегетативных ганглиях и нервно-мышечных синапсах
- нарушениями функций сердечно-сосудистой системы (угнетение автоматизма, возбудимости и проводимости, снижение силы сердечных сокращений, расширение артериол и развитие гипотензии, а в случае применения высоких доз – коллапс и остановка сердца)

Так как развитие нежелательных эффектов при применении местных анестетиков связано с их резорбтивным действием, то замедление их всасывания с мест введения ограничивает возникновение таких осложнений. С этой целью к растворам местных анестетиков добавляют сосудосуживающие вещества. Сужение сосудов снижает скорость кровотока в области применения анестетика, что замедляет вымывание анестетика из места введения, пролонгирует их местноанестезирующее действие и ослабляет возникновение и интенсивность нежелательных эффектов.

Основное применение местных анестетиков – это создание различных видов местной анестезии.

Различают:

- терминальную анестезию. Местный анестетик наносят на поверхность слизистых оболочек, кожи и т.п. При этом блокируются нервные окончания (терминали) и предотвращается генерация нервных импульсов. Всасывание и риск возникновения нежелательных эффектов при таком способе применения анестетика может значительно варьировать, но все же ниже, чем при любом другом способе применения.
- инфильтрационная анестезия. Раствором местного анестетика с помощью шприца и иглы послойно пропитывают всю область предстоящего оперативного вмешательства. При этом блокируется и генерация нервных импульсов и их проведение по мелким нервным проводникам. Риск системного действия соответственно высок.
- регионарная или проводниковая, или стволовая анестезия. Анестетик вводится непосредственно в ткань вблизи крупного нервного проводника. Нарушается проведение возбуждения через заблокированный участок. Анестезия возникает во всей области, которую данный нерв иннервирует. По сравнению с инфильтрационной для создания проводниковой анестезией обычно требуется меньшее количество анестетика, но концентрация раствора должна быть более высокой, для того чтобы создать высокий концентрационный градиент

анестетика, который бы обеспечил его проникновение на всю толщину нервного ствола

- спинномозговая анестезия. Раствор местного анестетика вводится в спинномозговую жидкость. Блокируется проведение импульсов от нижней половины туловища. При этом нельзя сразу ввести большое количество раствора, а при повторном введении хлористоводородных солей снижается рН спинномозговой жидкости и анестетик перестает действовать, в связи с увеличением протонированной фракции, плохо диффундирующей внутрь нейронов.

Классификация.

- сложные эфиры аминоспиртов и ароматических кислот (прокаин, тетракаин, бензокаин)
- замещенные амиды кислот (лидокаин, бупивакаин, артикаин).

Местные анестетики, представляющие собой эфиры, быстро гидролизуются в крови псевдохолинэстеразой и действуют непродолжительно. Амидные анестетики гидролизуются микросомальными ферментами, в связи с чем их действие более продолжительное.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Прокаин (Procaine, син. Novocain)

Диэтиламиноэтиловый эфир парааминобензойной кислоты. Так же как и остальные местноанестезирующие вещества проникает в нейроны, нарушает трансмембранный перенос ионов, прежде всего Na^+ и препятствует генерации потенциала действия (ПД) в окончаниях чувствительных нервов и проведение импульсов по ним.

По анестезирующей активности уступает другим местным анестетикам. Действует непродолжительно из-за быстрого гидролиза. Токсичность низкая. При метаболизме образуется ПАБК, с чем связывают высокую алергизирующую активность. Длительное время был одним из основных средств для создания местной анестезии в хирургической практике. В настоящее время вытеснен другими более активными веществами.

Н.Э.: наиболее частыми являются аллергические реакции.

Ф.в.: 0,25%, 0,5% р-р в амп. по 1, 2, 5, 10 и 20 мл, 1%, 2% р-р в амп. по 1, 2, 5 и 10 мл, мазь 5% и 10%, свечи 0,1.

Тетракаин (Tetracain, син. Dicain)

Диметиламиноэтиловый эфир парабутиламинобензойной кислоты.

Является один из самых активных местных анестетиков. Однако высокая токсичность (он в 10 раз токсичнее прокаина) ограничивает его применение. Используется только для создания терминальной (поверхностной) анестезии в глазной и ЛОР практике. Будучи эфиром быстро гидролизуется и для усиления и пролонгирования его анестезирующего эффекта, при отсутствии противопоказаний, к раствору тетракаина прибавляют по 1 капле 0,1% р-ра эпинефрина на 1-2 мл раствора анестетика.

Тетракаин противопоказан детям, а также при общем тяжелом состоянии пациентов.

Ф.в.: порошок для приготовления растворов, глазные пленки, сод. 0,75 мг тетракаина

Бензокаин (Benzocain, син. Anesthezin)

Этиловый эфир ПАБК.

Очень плохо растворим в воде, в связи с чем используется только для поверхностной анестезии.

Ф.в.: порошок, табл. по 0,3, мазь 5%, комбинированные лекарственные средства (например, табл. «Белластезин», супп. «Анестезол», аэрозоль «Ампровизоль» и др.).

Лидокаин (Lidocain, син. Хусайн)

Производное ацетанилида.

Местноанестезирующее средство из группы замещенных амидов ароматических кислот. Действует подобно другим местным анестетикам. По активности и продолжительности действия превосходит прокаин и в настоящее время используется

вместо него. Лидокаин несколько более токсичен чем прокаин, но не настолько, как тетракаин.

Применяется для создания всех видов анестезии.

Обладает также выраженной противоаритмической активностью (относится к классу 1в ПАС).

Ф.в.: раствор в амп. 1%-10 мл, 2%-2 и 10 мл, 10%-2 мл.

Бупивакаин (Bupivacaine, син. Marcaine)

Местноанестезирующее средство из группы амидов близкое по структуре и действию к лидокаину.

Отличается более высокой активностью и продолжительностью действия, но и более токсичен по сравнению с ним. При применении в терапевтических дозах обеспечивает сильную и длительную анестезию, но при превышении доз может вызвать судороги и угнетение работы сердца вплоть до его остановки.

Ф.в.: 0,25%, 0,5% и 0,75% р-ры в амп. и флак. без и с добавлением эpineфрина.

Артикаин (Articaine, син. Ultracaine)

Амид тиофенкарбоновой кислоты.

Оказывает быстрое и относительно длительное действие при инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии. Вызывает слабую поверхностную анестезию.

Ф.в.: р-р 1% и 2% (Ultracain) в амп. по 5 и 20 мл, 4% в сочетании с 0,006 мг эpineфрина (Ultracain D-C) в картриджах по 1,8 мл и такой же, но с добавлением 0,012 мг эpineфрина (Ultracain D-C Forte) в картриджах по 1,7 мл. Последние применяют в основном в стоматологии.

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства вызывающие денатурацию белков. При их применении на поверхности кожи и слизистых оболочках создается пленка, предотвращающая воздействие раздражителей на чувствительные рецепторы.

Висмута нитрат основной (Bismuthi subnitras)

Смесь $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$, BiONO_3 и BiOОН .

Практически нерастворим в воде но легко - в соляной кислоте.

Коагулирует белки с образованием плотного альбумината. При создании достаточной концентрации в месте аппликации вызывает уплотнение коллоидов внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, клеточных мембран. Образующаяся пленка предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения, уменьшает чувство боли, ограничивает или препятствует развитию отека.

Применяют:

- при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (дерматит, язвы, эрозии, экзема) в виде мази и присыпок (5-10%)
- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Назначают внутрь до еды, запивая достаточным количеством воды.

После перорального введения может в небольшом количестве всасываться и накапливаться в костях и других тканях. Резорбированный висмут выделяется с мочой (секреция продолжается в течение 12 недель). Невсосавшийся висмут выделяется из ЖКТ в виде сульфида, окрашивая при этом кал в черный цвет, что может затруднить диагностику желудочно-кишечного кровотечения, при котором имеет место появление мелены (дегтеобразного кала черного цвета).

Н.Э.: головная боль, отек век и десен, везикулы и пигментация языка, тошнота, рвота, метгемоглобинемия, запор, при хронической интоксикации – лихорадка, сыпь, стоматит, темная кайма у десен, нефрит, висмутотическая энцефалопатия.

Ф.в.: порошок.

Висмута субгаллат (Bismuthi subgallate, син. Dermatol)

Основная галловая соль висмутовой кислоты.

Являясь практически нерастворимой солью висмута, незначительно всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. Не раздражает тканей, так как образующиеся альбуминаты диссоциируют слабо.

Применяют:

- при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых (в виде мази 10%, присыпки 10-20%)
- геморрое (ректально, в виде суппозитория)
- диарее, язвенном колите (внутри).

Ф.в.: порошок, мазь 10%.

Висмута субцитрат коллоидный (Bismutate tripotassium dicitrate, син. De-Nol)

Используется главным образом для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Назначают внутрь.

Оказывает вяжущее действие и защищает таким образом слизистую оболочку желудка от повреждающего действия агрессивных факторов, что способствует более быстрому заживлению язвенного дефекта.

Кроме вяжущего действия оказывает антигеликобактерное действие (*Helicobacter pylori* играет важную роль в возникновении язвенной болезни).

Ф.в.: табл. 0,12.

Таннин (Tannin)

Галлодубильная кислота.

Способен вступать в реакцию с белками. Это вызывает денатурацию белков секретов, экссудатов, поверхностных слоев слизистых оболочек, кожи и т.п. Образуется пленка, защищающая рецепторы от раздражения.

Применяется при воспалительных процессах в полости рта, носоглотке, при ожогах, язвах, пролежнях.

Назначают в виде растворов 1-2% в ЛОР-практике и 3-5-10% мази в остальных случаях.

В связи с тем, что таннин образует нерастворимые комплексы с солями алкалоидов и тяжелых металлов, его часто применяют при пероральном отравлении ими – промывают желудок 0,5% водным раствором таннина.

Ф.в.: порошок, 4% спиртовой р-р во флак. по 25 мл

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые при нанесении на поверхности кожи, слизистых оболочек, образуют механическую пленку, защищающую эти поверхности от воздействия раздражающих факторов.

Смекта (Smecta, син. Diosmectit)

Лекарственное средство природного происхождения. Действующим веществом является диоктаэдрический смектит.

Обладает обволакивающим действием. Проникает в слизь и стабилизирует ее, образуя механический барьер, который защищает слизистую оболочку пищеварительного тракта от воздействия HCl желудочного сока, микроорганизмов, их токсинов и других раздражителей.

Обладает также адсорбирующими свойствами.

Применяют:

- для симптоматической терапии заболеваний пищевода, желудка, 12-перстной кишки, сопровождающихся болью
- кишечной колике
- при острой и хронической диарее у детей.

Назначают внутрь, предварительно растворив в воде.

Н.Э.: запоры.

Ф.в.: в пакетиках по 3,0 в виде сухого вещества.

Фосфалюгель (Fosfalugel)

Коллоидный гель алюминия фосфата, пектина и агар-агара.

Обладает обволакивающим действием и антацидной активностью.

Применяют:

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- желудочно-кишечных расстройствах при приеме лекарственных средств и прижигающих веществ (кислоты, щелочи).

Назначают внутрь, запивая небольшим количеством воды до, во время или после еды в зависимости от локализации процесса.

Ф.в.: пакетики по 16,0.

Слизь крахмала (Mucilago amyli)

Слизь, образуемая при смешивании крахмала с горячей водой.

Применяют внутрь и в клизмах для защиты чувствительных нервных окончаний от воздействия раздражающих веществ и для замедления всасывания токсинов и лекарств.

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, обладающие большой адсорбирующей поверхностью и вследствие этого способные поглощать раздражающие факторы, уменьшая их содержание и таким образом предохраняя нервные окончания от раздражения.

Уголь активированный (Carbo activatus)

Уголь животного или растительного происхождения, специально обработанный и обладающий в связи с этим большой поверхностью, способный адсорбировать газы, алкалоиды, токсины и др., снижая их концентрацию и предохраняя таким образом слизистые оболочки и, в том числе, нервные окончания от раздражения.

Применение: при диспепсии, метеоризме, пищевых интоксикациях, отравлениях алкалоидами, солями тяжелых металлов.

Назначают внутрь, при отравлениях по 20,0-30,0 на прием в виде взвеси в воде, при метеоризме, диспепсии – по 1-3 табл. несколько раз в день.

Н.Э.: запор, иногда понос.

Ф. в: табл. по 0,25 и 0,5 (Карболен)

Таблетки угля активированного «КМ» (Tabulettae carbonis activati «КМ»)

По сравнению с таблетками угля активированного (карболеном), таблетки угля активированного «КМ» обладают еще большей адсорбирующей способностью за счет входящей в их состав карбоксиметилцеллюлозы, а белая глина улучшает распадаемость таблеток при поступлении в желудок.

Ф.в.: табл. 0,25.

Уголь активированный SCN (Carbo activatus SCN)

Сферические гранулы черного цвета.

По адсорбирующей способности, как считают, превосходит предыдущие средства активированного угля.

Применяют по тем же показаниям.

Назначают внутрь взрослым по 10,0.

Ф.в.: в пакетах по 10,0.

Полисорб МР (Polysorb MR)

Энтеросорбент, полученный на основе высокодисперсного кремнезема.

Обладает выраженными сорбционными свойствами. Сорбирует из ЖКТ микроорганизмы, эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая продукты обмена веществ, пищевые аллергены, ядовитые вещества и т.п.

Применяют:

- при острых кишечных инфекциях (в том числе токсикоинфекциях)
- при пищевой и лекарственной аллергии

- при эндогенных и экзогенных интоксикациях (включая острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами)

Назначают внутрь в виде приготовленной суспензии по 2,0-3,0 3 раза в день, при отравлениях – из расчета 0,1-0,5 г/кг 2-3 раза в сутки.

Ф. в: порошок для приготовления суспензии в пакетиках по 1,0 и 2,0, флак. 12,0.

Полифепан (Polypheranum)

Средство, получаемое при переработке лигнина – растительного полимера, содержащегося в клеточных оболочках и способствующего их одревеснению.

Обладает высокой адсорбционной способностью и при приеме внутрь способен адсорбировать бактерии в ЖКТ.

Применяют при заболеваниях ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся поносом, метеоризмом, общей интоксикацией, чаще как дополнение к антибактериальной терапии.

Назначают внутрь с водой.

Ф. в: порошок в пакетиках по 10,0, гранулы для приготовления раствора в пакетах по 25, 50, 100 и 200,0.

Билигнин (Biligninum)

Модифицированный лигнин.

При приеме внутрь связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их обратное всасывание и способствует их выведению с калом.

Применяют при заболеваниях, сопровождающихся повышением содержания желчных кислот и холестерина в организме.

Назначают внутрь до еды, запивая водой.

Н.Э.: диспепсические расстройства, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов.

Ф. в: порошок в банках по 50,0 и 75,0.

РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Относятся к лекарственным средствам, действующим в области чувствительных нервных окончаний стимулирующего типа. При воздействии на окончания чувствительных нервных волокон они вызывают генерацию потенциала действия и возникновение нервного импульса.

Раствор аммиака (Sol. Ammonii caustici, Нашатырный спирт)

10% водный раствор аммиака.

При вдыхании оказывает стимулирующее влияние на окончания чувствительных волокон тройничного нерва, что приводит к рефлекторной стимуляции центров продолговатого мозга: дыхательного и сосудодвигательного. Повышение их тонуса сопровождается повышением частоты и глубины дыхательных движений и сужением сосудов и повышением АД. Эффект наиболее выражен если исходно дыхание и кровообращение были пониженными. В итоге восстанавливается дыхание и нормализуется артериальное давление

Применяют для возбуждения дыхания и выведения из обморочного состояния – смачивают ватку или марлю и подносят к носовым отверстиям.

Ф.в.: амп. или флак. по 10 мл.

Ментол (Menthol)

Изопропилметилциклогексан.

Содержится в эфирном масле мяты перечной.

При втирании в кожу оказывает раздражающее действие на окончания чувствительных нервных волокон. Это вызывает возникновение потока нервных импульсов в ЦНС. Их интерференция (взаимодействие) с импульсами, идущими от патологического очага может приводить к ослаблению последних и развитию так называемого отвлекающего эффекта.

Рефлекторно расширяются сосуды в патологическом органе и развивается трофический эффект.

Такое действие проявляется заметнее при условии нанесения раздражающих средств на зоны Гада – участки кожи, иннервация которых осуществляется из одного и того же сегмента спинного мозга, что и орган, в котором имеет место патология.

Местное действие при нанесении на слизистые оболочки сопровождается сужением сосудов, уменьшением отека и деконгестивным эффектом.

Применение

- при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (насморк, фарингит, ларингит, трахеит). Назначают в виде ингаляций, капель в нос, леденцов для рассасывания во рту.
- при невралгии, миалгии (в виде втираний 2% р-ра или 10% масляной взвеси)
- при зудящих дерматозах (в виде аппликаций).

Н.Э.: аллергические реакции, при интраназальном применении у детей – рефлекторное угнетение и остановка дыхания.

Ф.в.: спиртовой и масляный растворы 1%, 2%, карандаш, содержащий 1,0 ментола.

Масло терпентинное очищенное (Oleum terebinthinae rectificatum)

Эфирное масло, получаемое перегонкой живицы (сока из надрезов) сосны обыкновенной. Содержит α -пинен.

При втирании в кожу оказывает местное раздражающее действие и вызывает развитие отвлекающего и трофического эффекта.

Кроме этого обладает слабым антисептическим действием.

Применяют местно при миалгии, невралгии путем втирания в кожу.

Ф.в.: флак. 50 мл, мазь 20% и линимент.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

К лекарственным средствам, влияющим на ЦНС относят:

- средства для наркоза
- снотворные средства
- противосудорожные и противопаркинсонические средства
- опиоидные анальгетики
- психотропные средства
 - антипсихотические или нейролептики
 - анксиолитические или транквилизаторы
 - седативные
 - антидепрессанты
 - антиманиакальные или нормотимические
 - психостимулирующие
 - ноотропные
- аналептики.

Это многочисленная группа лекарственных средств, но все они обладают одним свойством, что позволяет объединить их вместе. Это то, что основное действие, на которое эти вещества прежде всего рассчитаны, связано с изменением под их влиянием функций ЦНС.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Это лекарственные средства, которые при введении в организм вызывают наркоз.

Наркоз – это состояние обратимого угнетения ЦНС, которое характеризуется отсутствием сознания, анальгезией, миорелаксацией и ослаблением вегетативных рефлексов при сохранении жизненно важных функций (дыхание, кровообращение).

Возникновение наркоза при введении в организм средств для наркоза связано с угнетающим действием этих веществ на ЦНС. Все они являются высоколипофильными веществами, что позволяет им хорошо проникать через ГЭБ и взаимодействовать с различными компонентами мембран нервных клеток: фосфолипидами, белками ионных каналов, рецепторами для нейромедиаторов. В результате угнетается генерация и проведение нервных импульсов, что ведет к нарушению функций ЦНС, которое проявляется в виде наркоза.

Анестетики подавляют функции разных отделов ЦНС не одновременно, что связано прежде всего с их неодинаковой чувствительностью к воздействию этих веществ, поэтому в развитии наркоза можно выделить ряд стадий:

I стадия – анальгезии. Наиболее чувствительны к воздействию средств для наркоза нейроны желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга. Снижение их активности прерывает поток импульсов, идущих с периферии к коре, что, в сочетании с угнетением нейронов коры, вызывает анальгезию

II стадия – возбуждения (растормаживания). Возникновение возбуждения связывают с ослаблением тормозных влияний коры на нижележащие структуры головного и спинного мозга. Происходит их растормаживание. Проявляется неконтролируемым (пациент уже без сознания) возбуждением, возможен спазм голосовой щели, рвота, тахикардия, повышение АД. Проявления этой стадии всегда нежелательны и их стараются избежать.

III стадия – хирургического сна. Характеризуется перечисленными выше признаками наркоза. Чаще всего именно эта стадия является целью введения в организм средств для наркоза.

При прекращении дальнейшего поступления анестетика в организм наступает восстановление деятельности ЦНС, при повышении концентрации анестетика в ЦНС развивается паралич дыхательного и сосудодвигательного центра и наступает агональная стадия.

Средства для наркоза по способу их введения в организм разделяют на ингаляционные и неингаляционные.

Ингаляционные анестетики

Вводятся в организм с помощью специальных аппаратов, что позволяет относительно легко изменять скорость поступления анестетика в организм. Это делает наркоз более управляемым. Используются в основном в качестве основного (базисного) наркоза, во время которого выполняются основные этапы оперативного вмешательства.

Показателем активности ингаляционных анестетиков служит МАК – минимальная альвеолярная концентрация анестетика, обеспечивающая подавление двигательной реакции в ответ на разрез кожи у 50% пациентов. Чем выше МАК – тем ниже активность и наоборот.

Из физико–химических свойств особенно важным является растворимость анестетика в крови и липидах. Чем выше растворимость вещества в крови, тем медленнее оно поступает в ЦНС и тем медленнее, при прочих равных условиях, будет скорость наступления наркоза (индукция наркоза). Растворимость в липидах определяет способность анестетика накапливаться в ЦНС, что определяет саму способность анестетика вызывать наркоз и его активность, а также может оказывать заметное влияние на скорость выхода из наркоза после прекращения ингаляции.

В качестве ингаляционных анестетиков используют:

- летучие жидкости (галотан, энфлуран, изофлуран)
- газообразные вещества (закись азота).

Галотан (Halotane, син. Phthorotan)

Относится к галогенизированным углеводородам. Является 2-бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтанолом.

Представляет собой бесцветную прозрачную летучую жидкость. Не горит. В смеси с O_2 в соотношениях, применяемых для наркоза не взрывается. Под действием света медленно разлагается, поэтому его следует хранить в склянках оранжевого стекла.

Вводится ингаляционно. МАК = 0,75%. Он легко всасывается из дыхательных путей. Быстро проникает через ГЭБ и оказывает угнетающее влияние на ЦНС, механизм которого окончательно не установлен. Полагают, что вероятной причиной может быть способность галотана потенцировать влияние в ЦНС тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина и ослаблять действие возбуждающего нейромедиатора глутамата на специфические рецепторы, что ведет к нарушению функций сопряженных с этими нейромедиаторами ионных каналов и, как следствие, к нарушению трансмембранного переноса ионов и генерации нервных импульсов.



В последнее время показано, что галотан нарушает процессы взаимодействия белков, ответственных за выброс медиаторов из везикул пресинаптического окончания.

Наркоз при введении галотана развивается относительно быстро: сознание выключается в течение 1–2 мин, стадия хирургического сна достигается через 4–7 минут. Возбуждение наблюдается редко и проявляется слабо. Анальгезия и миорелаксация выражены, хотя и не всегда достаточно. После прекращения ингаляции спустя 3–5 минут больные начинают просыпаться и в течение 20–30 мин. большинство функций ЦНС восстанавливается.

Влияние на другие органы и системы

Сердечно-сосудистая система. Галотан вызывает понижение АД, вследствие угнетения работы сердца и расширения сосудов. Расширение мозговых сосудов приводит к повышению внутричерепного давления.

Галотан сенсibiliзирует миокард к воздействию катехоламинов и может вызывать нарушение сердечного ритма. Введение катехоламинов на фоне галотанового наркоза может вызвать фибрилляцию желудочков.

Система дыхания. Галотан понижает чувствительность нейронов дыхательного центра к стимулирующему действию углекислоты, что вызывает понижение частоты и глубины дыхания, нарушение газообмена и может привести к остановке дыхания. На бронхи галотан оказывает бронхорасширяющее влияние.

Желудочно – кишечный тракт. Галотан относительно часто вызывает тошноту и рвоту в постнаркозном периоде.

До 20% галотана подвергается метаболизму в печени, в результате образуются метаболиты, которые могут вызывать повреждение гепатоцитов, что может привести к развитию тяжелого, иногда фатального гепатита.

Почки. Галотан уменьшает почечный кровоток и понижает фильтрационную функцию почек.

Матка. Галотан снижает тонус и сократительную активность миометрия, в связи с чем он может быть использован во время родов при угроза разрыва матки или инсульта при высокой гипертонии.

Мышечная система. Анестезия, вызванная галотаном, сопровождается расслаблением скелетной мускулатуры, что связано, прежде всего, с угнетением ЦНС. Он также усиливает и пролонгирует мышечно–расслабляющее действие недеполяризующих курареподобных средств.

Таковы основные фармакологические свойства галотана.

Применение

- Галотан используется для наркоза при проведении широкого круга хирургических вмешательств, является анестетиком выбора у больных бронхиальной астмой, а также может быть использован в акушерской практике.

Н.Э.: сенсбилизация миокарда к катехоламинам, гепатотоксичность, гипотензия, повышение внутричерепного давления, синдром злокачественной гипертермии, тошнота, рвота в постнаркозный период.

Ф.в.: флак. по 50 мл.

Энфлуран (Enflurane, син. Ethrane)

2-хлор-1,1,2-трифторэтил дифторметиловый эфир.

Прозрачная бесцветная жидкость с легким сладковатым запахом. Химически более стабилен в отличие от галотана.

При ингаляционном введении оказывает действие сходное с таковым галотана. Он проникает в ЦНС и угнетает ее функции и вызывает при адекватном применении наркоз.

По активности уступает галотану – МАК = 1,6%. Так же как и галотан энфлуран снижает АД, вызывает брадикадию и ослабление сократительной функции сердца, но, в отличие от него, не сенсбилизует миокард к катехоламинам, в связи с чем возникновение аритмий при энфлурановом наркозе не характерно.

Энфлуран в основном выводится в неизменном виде через легкие. От 2 до 10% метаболизируется в печени. В процессе метаболизма образуются токсические для гепатоцитов соединения и высвобождается фтор, который может повреждать эпителий почечных канальцев.

Применение.

- используется главным образом для создания наркоза, как более безопасная альтернатива галотану.

Н.Э.: при введении в наркоз энфлуран вызывает подергивание мимических и жевательных мышц, а у чувствительных к нему пациентов может спровоцировать тонико-клонические судороги. Энфлуран в большей степени, чем галотан повышает внутричерепное давление и мозговой кровоток, поэтому его применение при травмах черепа противопоказано.

Ф.в.: флак. 125 и 250 мл.

Изофлуран (Isofluran, син. Forane)

Является изомером энфлурана – 1-хлоро 2,2,2-трифторэтил дифторметиловый эфир.

Так же, как и предыдущие вещества, относится к ингаляционным анестетикам из группы галогенизированных углеводородов и действует сходно с ними.

Основные отличия:

- хуже растворим в крови, в связи с чем концентрация изофлурана в мозговой ткани и, следовательно, глубина наркоза меняются быстрее при изменении его концентрации в ингалируемой газовой смеси, чем в случае энфлурана и галотана, что делает наркоз более управляемым, а также сокращает время индукции и выхода из наркотического состояния.
- По активности уступает галотану – МАК = 1,2%
- меньше влияет на сократительную способность миокарда, хотя АД снижает вследствие выраженной вазодилатации. Не сенсбилизует миокард к катехоламинам

- Практически не метаболизируется, в связи с чем риск гепато- и нефротоксичности минимальный
- В отличие от галотана и энфлурана изофлуран практически не влияет на внутричерепное давление и его можно применять у пациентов с травмами головы. Н.Э.: имеет неприятный запах и может вызывать рвоту во время индукции наркоза. Для предупреждения этого требуется обязательное использование внутривенных анестетиков для введения в наркоз.
Ф.в.: флак. по 100 мл.

Азота закись (Nitrous oxide)

Газообразный ингаляционный анестетик.

Не горит, но горение поддерживает.

Наименее активный из всех ингаляционных анестетиков – МАК = 105%. Еще хуже, по сравнению с предыдущими веществами, растворяется в крови, в связи с чем действующие концентрации в ткани мозга создаются быстрее. Пациент очень быстро утрачивает сознание.

Выполнять полостные операции на фоне закисного наркоза нельзя, так как из-за его низкой активности анальгезия и мышечное расслабление выражены недостаточно. Однако в комбинации с другими анестетиками (70% закиси азота, 25–30% кислорода и 0,2–2% другого анестетика) закись азота широко используется для создания общей анестезии.

Как самостоятельное средство закись азота может применяться для обезболевания в стоматологии, в акушерской практике.

На функции других органов и систем влияния не оказывает. Правда, у лиц, длительно подвергающихся воздействию закиси азота, возможно развитие мегалобластной анемии из-за инактивации, как полагают, витамина В₁₂.

Н.Э.: несмотря на то, что закись азота плохо растворима в крови, все же ее растворимость в 15 раз выше, чем растворимость кислорода и в 30 раз лучше растворимости азота, поэтому при прекращении ингаляции она начинает выделяться в полости организма в количествах значительно превышающих объемы газов атмосферного воздуха. Выделение закиси азота в кишечник приводит к развитию метеоризма, в придаточные пазухи носа – к чувству распирания и головной боли, в барабанную полость среднего уха – к боли и заложенности в ушах.

Ф.в.: стальные баллоны, содержащие закись азота в сжиженном состоянии.

Средства для неингаляционного наркоза

В отличие от ингаляционных анестетиков средства для неингаляционного наркоза вводятся инъекционным способом, обычно внутривенно.

Классификация:

- Средства для неингаляционного наркоза короткого действия (до 15 мин.) – пропанидид, пропофол, этомидат, кетамин
- средней продолжительности действия (до 30 мин.) – тиопентал-натрий
- длительного действия – оксибутират-натрий.

Пропанидид (Propanidide, син. Sombrevin, Epontol)

Производное фенилуксусной кислоты – пропиловый эфир 3-метокси-4-(N,N-диэтилкарбамоил метокси)-фенилуксусной кислоты.

Маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Не растворима в воде. Для растворения применяют специальный детергент.

Вводится внутривенно. Хорошо проникает через ГЭБ и оказывает угнетающее влияние на функции ЦНС. Полагают, что пропанидид усиливает тормозные процессы в ЦНС, потенцируя каким-то образом действие нейромедиатора ГАМК на ГАМК_A-рецепторы. В результате усиливается вход ионов Cl⁻ внутрь нервных клеток, возникает гиперполяризация мембран и затрудняется генерация потенциала действия. В итоге

снижается возбудимость нейронов и ЦНС в целом, что и приводит к возникновению состояния наркоза. Не исключено также, что в механизме действия пропанидида на ЦНС более важное значение может иметь его способность чрезмерно повышать сродство Н-холинорецепторов к действию нейромедиатора ацетилхолина, что может сопровождаться развитием стойкой деполяризации постсинаптических мембран и нарушением синаптической передачи, вследствие возникновения деполяризационного блока.

Наркоз развивается быстро (в теч. 15 сек.), еще во время введения анестетика. Но из-за быстрого гидролиза продолжается не более 5 мин. Полное восстановление функций ЦНС наблюдается в течение 20-30 мин., что делает пропанидид весьма удобным для создания наркоза при проведении кратковременных болезненных манипуляций в амбулаторной практике: биопсии, вправлении вывихов, снятии швов и т.п.

Обычные дозы составляют 5-10 мг/кг.

НЭ.:

1. Пропанидид увеличивает тонус скелетных мышц, может вызвать их подергивания, поэтому его не применяют при репозиции переломов, т.к. высокий мышечный тонус препятствует репозиции костных отломков.
 2. Пропанидид оказывает слабое β -адреноблокирующее действие и снижает силу сердечных сокращений, поэтому его не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью.
 3. За счет растворителя возможен выброс больших количеств гистамина и серотонина из тучных клеток, что приводит к бронхоспазму и анафилактической реакции.
 4. При быстром введении пропанидида возможно развитие асептического воспаления вен по ходу инъекции.
 5. Пропанидид оказывает стимулирующее действие на дыхательный центр, это приводит к возникновению гипервентиляции и избыточному удалению углекислоты и кислых валентностей из организма. Протоны необходимы для стимуляции дыхательного центра, поэтому по мере выведения кислых валентностей дыхание урежается и возникает кратковременная его остановка (на 40-60 сек), за это время в организме вновь образуется углекислота в ходе окисления и дыхание возобновляется.
- Ф.в.: 5% р-р в амп. по 10 мл.

Пропофол (Propofol, син. Diprivan)

2,6 - диизопропилфенол.

Представляет собой маслянистую жидкость, плохо растворимую в воде.

По структуре напоминает пропанидид и оказывает действие на ЦНС, сходное с ним.

Пропофол потенцирует действие тормозного нейромедиатора ГАМК на ГАМК_A-рецепторы, что в конечном итоге приводит к угнетению ЦНС и возникновению наркоза.

Действие развивается быстро, но непродолжительное (4–8 мин.) при однократном введении из-за метаболизма. Пропанидид подвергается в печени глюкуронизации и таким образом инактивируется.

При частом введении к пропофолу быстро формируется толерантность (привыкание), которая требует увеличения дозы для обеспечения адекватной анестезии.

Самостоятельно применяется главным образом для индукции анестезии (введения в наркоз), а также может быть использован в амбулаторной практике при вправлении вывихов, экстракции зубов, снятии швов и дренажных трубок, вскрытии небольших абсцессов, выполнении биопсии, диагностических выскабливаниях матки и т.п.

Н.Э.:

- может вызвать выраженную гипотензию из-за расширения сосудов и понижения общего периферического сопротивления току крови (ОПС)
- кратковременное прекращение дыхания – апноэ
- болезненность в месте введения

- судорожные сокращение мышц, мышечная гипотония, тремор
- аллергические реакции, включая бронхоспазм.

Ф.в.: 1% эмульсия в амп. по 20 мл и шприцах по 50 мл.

Этомидат (Etomidate, син. Amidate)

Карбоксиимидазол.

Этиловый эфир-1-(α -фенил-этил)-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты.

Оказывает влияние на ЦНС, сходное с таковым предыдущих общих анестетиков.

После внутривенного введения в дозе 0,3 мг/кг вызывает сон, продолжающийся около 5 мин. Мышечное расслабление и анальгезия практически отсутствуют.

Используется для введения в наркоз.

Н.Э.:

- произвольные мышечные подергивания
- тошнота, рвота
- редко гипотензия и апноэ
- резкое угнетение синтеза стероидных гормонов коры надпочечников.

Ф.в.: 0,2% р-р во флак. по 10 мл.

Кетамин (Ketamine, син. Kalipsol, Ketalar)

Производное арилциклогексиламина.

По структуре близок к наркотическому веществу фенциклидину.

Механизм действия связан с блокадой мембранных эффектов возбуждающего нейромедиатора глутамата на NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы.

NMDA-рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами на мембране нейронов, их эндогенным лигандом является глутаминовая кислота, которая обеспечивает открытие канала и вызывает усиление входа ионов кальция в нейроны.

Кетамин связывается с фенциклидиновым участком NMDA-рецептора, что сопровождается резким понижением сродства рецепторов к действию глутаминовой кислоты и нарушением входа ионов кальция в клетки. Прекращение тока ионов кальция через пресинаптическую мембрану нарушает экзоцитоз медиаторов, а прекращение тока ионов кальция через постсинаптическую мембрану – нарушает формирование потенциала действия.

В результате затрудняется деполяризация мембран нейронов, блокируется генерация ими потенциала действия (ПД) и развивается угнетение ЦНС, предположительно коры и лимбической системы, а не ретикулярной формации как при действии остальных анестетиков, что приводит к возникновению так называемой диссоциативной анестезии, которая характеризуется сочетанием анальгезии (утрата болевой чувствительности), амнезии (потеря памяти на период действия кетамина) и кататонии (обездвиженность) при сохранении сознания у пациента.

После однократного введения в дозе 1-4,5 мг/кг сознание полностью восстанавливается в течение 10-15 минут, а анальгезия сохраняется еще в течение 30-40 минут, амнезия – 1-2 часа. Часто пробуждение требует нескольких часов и не редко, особенно у лиц старше 30 лет сопровождается неприятными сновидениями и галлюцинациями. Иногда такие явления могут повториться спустя несколько дней или недель

Кетамин не расслабляет скелетные мышцы и не подавляет глоточные и гортанные рефлексy, что затрудняет проведение интубации трахеи.

В отличие от большинства средств для наркоза стимулирует работу сердца и повышает АД, что как полагают связано с угнетением обратного захвата норэпинефрина окончаниями симпатических нервных волокон.

Используют для анестезии при травмах, неотложных хирургических процедурах, повторных перевязках и т.п.

Н.Э.:

1. Кетамин усиливает мозговой кровоток, повышает внутричерепное давление и потребность мозга в кислороде.
2. Повышение артериального давления на фоне кетамина может привести к гипертоническому кризу.
3. Кетамин усиливает выход ионов калия из мышц, поэтому его нельзя сочетать с деполяризующими миорелаксантами (сукцинилхолином), которые также увеличивают высвобождение калия из мышц. При совместном применении кетамина и сукцинилхолина возможно развитие гиперкалиемии и остановка сердца.
4. Галлюцинаторный синдром – возникает после выхода из наркоза, характеризуется дезориентацией в пространстве, красочными зрительными галлюцинациями, которые носят иногда устрашающий характер, осязательными галлюцинациями. Данный эффект может быть предупрежден введением дроперидола или диазепама.
Ф.в.: 1% р-р в амп. по 5 мл и флак. по 20 мл, 5% р-р в амп. по 2 и 10 мл и флак., 10% р-р во флак. по 10 мл.

Тиопентал (Thiopental, син. Pentothal)

Производное тиобарбитуровой кислоты.

Оказывает действие на ЦНС, сходное с таковым других производных барбитуровой кислоты. Тиопентал проникает через ГЭБ и активирует тормозные ГАМК_A-рецепторы и, возможно, ингибирует возбуждающие AMPA-рецепторы, что в совокупности приводит к угнетению ЦНС, которое, при применении тиопентала в соответствующих дозах, может привести к утрате сознания и возникновению состояния наркоза.

После внутривенного введения в дозе 0,5-1,0 наркоз развивается спустя 10-40 сек. и продолжается в течение 20-30 минут. Действие прекращается из-за перераспределения вещества в организме. Анальгезия выражена недостаточно и у пациентов могут сохраняться вегетативные реакции на хирургические манипуляции. Расслабление мышц наблюдается только в начале анестезии.

Используется для индукции наркоза, а также для кратковременной анестезии в сочетании с анальгетиками и миорелаксантами. Тиопентал уменьшает мозговой кровоток и понижает внутричерепное давление и потребность мозга в кислороде и может быть использован у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Н.Э.:

1. Тиопентал следует вводить только внутривенно, поскольку при экстравазальном введении возможно раздражение и некроз кожи и подкожной клетчатки. При быстром внутривенном введении возможно развитие асептического флебита.
2. Тиопентал повышает тонус блуждающего нерва, оказывает прямое стимулирующее влияние на секрецию желез ЖКТ и дыхательных путей, поэтому во время тиопенталового наркоза часто возникает слюнотечение, рвота, бронхорея. Аспирация слюны или рвотных масс в дыхательные пути может приводить к тяжелой пневмонии в постнаркозный период.
3. Тиопентал угнетает дыхательный центр и может привести к остановке дыхания.
4. В высоких дозах тиопентал вызывает гипотензию, снижает сократительную активность миокарда.
5. После применения тиопентала возникает длительный посленаркозный сон (около 8-10 часов), который обусловлен повторным выходом тиопентала в кровоток из жирового и мышечного депо.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак по 0,5 и 1,0.

Натрия оксибутират (Sodium oxybutirate, син. Natrii oxybutiras)

Натриевая соль γ -оксимасляной кислоты.

Аналог ГАМК. Действие, как полагают, связано с влиянием на систему тормозных ГАМК-рецепторов. Отличается медленным развитием наркоза (в теч. 30 мин.) и длительным действием (до 3 часов). Вызывает выраженную миорелаксацию. Анальгезия проявляется слабо.

Повышает устойчивость тканей к гипоксии.

Для создания наркоза вводят в дозе 50-60 мг/кг в/в, а также в клизме.

В настоящее время используется редко.

Н.Э.: при быстром внутривенном введении возможно двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей, апноэ, при выходе из наркоза – двигательное и речевое возбуждение.

Ф.в.: 20% р-р в ампл. по 5 и 10 мл.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это средства, применяемые для лечения паркинсонизма.

Паркинсонизм – это заболевание, вызванное ослаблением дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы ЦНС.

Проявляется повышением тонуса скелетных мышц (ригидностью), тремором, гипокинезией (бедность движений) и брадифренией.

Целью терапии является восстановление адекватного уровня дофаминергических влияний и восстановление баланса между ними и холинергическими процессами в экстрапирамидной системе ЦНС.

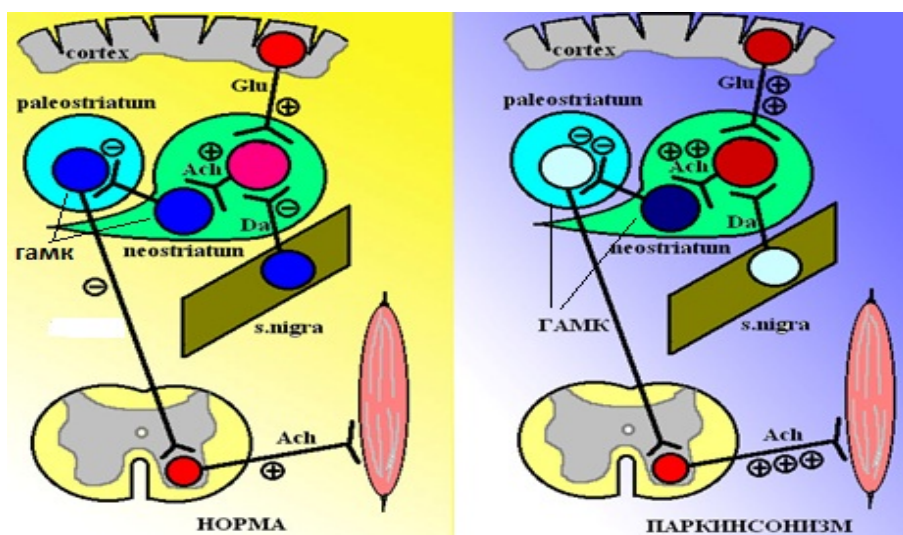


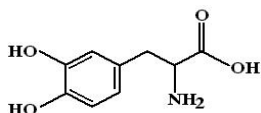
Схема 1. Слева представлены нормальные взаимоотношения между компонентами экстрапирамидной системы: наблюдается баланс дофамин- и холинергических влияний на нейроны хвостатого ядра (neostriatum). Справа представлена картина, которая имеет место у пациента с паркинсонизмом: усиление холинергических влияний на фоне недостатка тормозных дофаминергических импульсов. Ach – ацетилхолин, Glu – глутаминовая кислота, Da – дофамин.

Классификация

- Средства, активирующие дофаминергические процессы в ЦНС
 - предшественники дофамина (леводопа)
 - агонисты дофаминовых рецепторов: структурные аналоги алкалоидов спорыньи/эрготиновых (бромокриптин, перголид) и неэрготиновые (пирибедил, прамипексол)
 - ингибиторы моноаминоксидазы (селегилин)
 - амантадин
 - ингибиторы КОМТ (толкапон)
- Средства, угнетающие холинергические процессы в ЦНС (тригексифенидил, бипириден).

Леводопа (Levodopa, син. Dopa)

Дигидроксифенилаланин.



Механизм действия. Леводопа является непосредственным предшественником дофамина. В отличие от него, она хорошо проникает через ГЭБ, накапливается в дофаминергических нейронах базальных ганглиев, где, под влиянием декарбоксилазы ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилазы), превращается в нейромедиатор дофамин, восполняя таким образом его недостаток, что приводит к усилению дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе и ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего ригидности мышц и гипокинезии, в меньшей степени – тремора. Эффект временный, так как леводопа не устраняет причину: дегенеративный процесс, который со временем вызывает полное исчезновение дофаминергических нейронов в базальных ядрах.

Недостатки леводопы. Значительная часть леводопы (97-99%) превращается в дофамин на периферии (в слизистой оболочке кишечника и других периферических тканях). С одной стороны – это приводит к значительному уменьшению фракции леводопы, поступающей в ЦНС, с другой – является причиной появления таких нежелательных эффектов, как тошнота, рвота, тахикардия, аритмии, отражающих действие дофамина, образующегося на периферии. В связи с этим, в настоящее время, леводопу для лечения паркинсонизма применяют в комбинации с карбидопой.

Карбидопа является ингибитором ДОФА-декарбоксилазы. Но, поскольку карбидопа не проникает через ГЭБ, она препятствует превращению леводопы в дофамин только на периферии, что способствует ослаблению недостатков леводопы, упомянутых выше. Имеется фиксированная комбинация леводопы с карбидопой: Sinemet, Nacom и др.



Назначается леводопа обычно внутрь, после еды, начиная с дозы 0,25 2 раза в день, постепенно повышая ее до эффективной, которая может достигать 2–3 грамм в сутки. Всасывание из ЖКТ зависит от скорости эвакуации и pH желудочного содержимого, а также наличия и характера пищи. Ароматические аминокислоты, содержащиеся в пищевых продуктах, могут значительно ослаблять абсорбцию леводопы и ее транспорт через ГЭБ.

Н.Э.: В начале лечения леводопой почти у всех пациентов отмечают диспепсические расстройства (тошнота, рвота), что связывают с влиянием образующегося дофамина на дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия, нарушение вкуса; на фоне длительной терапии, особенно при использовании в максимальных дозах, - психотические расстройства (депрессия, страх, беспокойство, бессонница, галлюцинации, эйфория) из-за избыточного

повышения содержания дофамина в лимбической системе, дискинезии (хорея, дистонии, тики, тремор), коричневое окрашивание слюны, мочи, вагинального секрета, нарушение функции печени.

Ф.в.: табл., капс. 0,25 и 0,5.

Бромокриптин (Bromocriptin, син. Parlodel)

Полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина.

Механизм действия связан с активацией D_2 (и по-видимому D_1)-рецепторов нейронов базальных ядер и восстановлением таким образом дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе, что приводит к ослаблению проявлений паркинсонизма.

Используется для лечения паркинсонизма при снижении эффективности или непереносимости леводопы, что обычно имеет место на поздних стадиях болезни.

Бромокриптин применяют также в расчете на подавление продукции пролактина гипофизом при гиперпролактинемии и лечения акромегалии.

Назначают при паркинсонизме внутрь начиная с 0,00125 однократно на ночь, постепенно повышая дозу до 0,005-0,01 3 раза в день.

Н.Э.: анорексия, тошнота, рвота, запор, изъязвление ЖКТ, ортостатическая гипотония, периферический вазоспазм, аритмии, дискинезии, психотические расстройства, заложенность носа.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,004, 0,010, капс. 0,005 и 0,01.

Перголид (Pergolide, син. Permax)

Полусинтетическое производное алкалоидов спорыньи.

Близок по структуре к бромокриптину и оказывает действие при паркинсонизме, сходное с ним. Связывается и возбуждает дофаминовые D_2/D_1 -рецепторы в базальных ядрах экстрапирамидной системы.

Используется при неэффективности или непереносимости леводопы.

Назначают внутрь в дозах 0,00075-0,005 в день. В отличие от бромокриптина перголид не подвержен пресистемной элиминации, имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в день.

Н.Э.: сходные с таковыми бромокриптина.

Ф.в.: табл. 0,00005, 0,00025 и 0,0001.

Пирибедил (Piribedil, син. Trivastal)

Производное пиперазина.

Является агонистом D_2 и D_3 рецепторов дофамина. Уменьшает ригидность, акинезию и тремор. По активности уступает леводопе. Однако пирибедил активирует дофаминовые рецепторы не только nigrostriatной системы, но и мезолимбической и мезокортикальной системах. Это сопровождается улучшением настроения, когнитивных и психомоторных функций, восстановлением памяти и внимания, что может быть особенно полезно пожилым людям.

Назначают пирибедил в дозах 0,05 в день.

Н.Э.: в основном со стороны ЖКТ.

Ф.в.: табл. 0,05.

Прамипексол (Pramipexol, син. Mirapex)

Производное бензотиазола.

Является селективным агонистом дофаминовых D_3 рецепторов.

По действию сходен с бромокриптином, однако в меньшей степени по сравнению с ним влияет на недофаминовые рецепторы, реже вызывает периферические вегетативные эффекты и лучше переносится, что позволяет быстрее повышать дозы до эффективных. Ослабляет тремор и гипокинезию. Проявляет также антидепрессивное действие, что связывают с влиянием на дофаминергическую передачу в лимбической системе.

При паркинсонизме применяют самостоятельно на ранних стадиях заболевания, а также в сочетании с леводопой при снижении ее эффективности и переносимости – на

поздних стадиях болезни. Назначают в суточной дозе 0,0015-0,0045, начиная с дозы 0,000125 3 раза в день.

Н.Э.: тошнота, рвота, головокружение, галлюцинации и постуральная гипотензия, эпизоды сонливости в дневное время.

Ф.в.: табл. 0,000125, 0,00025 и 0,001.

Селегилин (Selegiline, син. Deprenyl, Niar)

Избирательно и необратимо связывается и ингибирует МАО типа В – изоэнзим моноаминоксидазы, ответственный за инактивацию дофамина в базальных ядрах ЦНС. Это приводит к замедлению инактивации дофамина и усилению таким образом дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе.

Используется при паркинсонизме в сочетании с леводопой.

Назначают внутрь в дозах от 0,0025 до 0,01 в день.

Н.Э.: усиление побочных эффектов леводопы (см. леводопа), беспокойство, бессонница, психотические расстройства, что может быть связано также с тем, что в процессе метаболизма селегилина образуются амфетамин и метамфетамин.

Ф.в.: табл. по 0,005.

Амантадин (Amantadine, син. Midantan)

Трициклический амин.

Механизм действия амантадина при паркинсонизме окончательно не установлен.

Полагают, что он усиливает высвобождение дофамина из окончаний дофаминергических нейронов или блокирует его обратный нейрональный захват и таким образом потенцирует действие дофамина на дофаминовые рецепторы в базальных ядрах экстрапирамидной системы. В последнее время показано угнетающее влияние амантадина на эффекты возбуждающего медиатора глутамата, который, в противоположность дофамину, оказывает стимулирующее влияние на холинергические нейроны полосатого тела и также участвует в регуляции функций экстрапирамидной системы.

Используют при паркинсонизме. По активности уступает лекарственным средствам леводопы.

Назначают внутрь в дозе 0,1 2 раза в день.

Применяется также для профилактики и лечения гриппа типа А₂.

Н.Э.: бессонница, головокружение, ночные кошмары, галлюцинации и другие психотические расстройства, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отеки) головные боли, ортостатическая гипотензия, отеки, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл., капс. 0,1.

Толкапон (Tolcapon, син. Tasmar)

Ингибитор фермента катехол-о-метил трансферазы (КОМТ), участвующего в метилировании катехоламинов, в том числе и дофамина.

Усиливает и пролонгирует терапевтический эффект комбинации леводопы с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы.

Угнетение ДОФА-декарбоксилазы, при использовании комбинаций леводопы с карбидопой (или бенсеразидом) вызывает компенсаторную активацию метаболизма леводопы с участием фермента КОМТ. В результате образуется 3-орто-метилдопа (3-ОМД), который конкурирует с леводопой за транспортные системы, обеспечивающие перенос леводопы через слизистую ЖКТ и ГЭБ. Блокада метилирования леводопы может, таким образом, привести к увеличению ее поступления в ЦНС, что позволит уменьшить дозу леводопы, вводимую в организм.

Применяют как дополнение к лечению леводопой с карбидопой. Средние дозы составляют 0,1-0,2 2-3 раза в сутки.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,2.

Н.Э.: усиление нежелательных эффектов леводопы, таких как тошнота, рвота, дискинезии, постуральная гипотензия, галлюцинации в начале лечения, которые однако

могут быть ослаблены при снижении дозы леводопы. Более опасными являются – гепатотоксичность, рабдомиолиз. В связи с риском фатального гепатита и рабдомиолиза вместо толкапона предлагают использовать сходный с ним по действию, но более безопасный **Энтакапон (Entacapone)**.



Тригексифенидил (Trihexyphenidyl, син. Cyclozolol, Romparkin)

Механизм действия связан с блокадой, по-видимому, М-холинорецепторов в ЦНС.

Ослабление холинергических влияний в экстрапирамидной системе восстанавливает их баланс со сниженными дофаминергическими влияниями, что способствует ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего тремора, в меньшей степени ригидности и акинезии. Блокирует (хотя и в меньшей степени по сравнению с периферическими М-холиноблокаторами такими как атропин, скополамин) также М-холинорецепторы на периферии, что вызывает появление нежелательных эффектов.

Используется при паркинсонизме в качестве альтернативного средства леводопе. Является средством выбора при паркинсонизме, вызванном приемом нейролептиков.

Назначают внутрь. Средние дозы составляют 0,006-0,02 в день

Н.Э.: сонливость, замедление реакций, беспокойство, возбуждение, галлюцинации, другие психотические расстройства, особенно у пожилых пациентов, сухость слизистых и кожи, мидриаз, задержка мочи, тошнота, рвота, запор, тахикардия, повышение внутриглазного давления, аритмии.

Противопоказания: гиперплазия предстательной железы, глаукома.

Ф.в.: табл. 0,002.

Биприден (Biperiden, син. Akineton)

Оказывает центральное антихолинергическое действие. Ослабление холинергических влияний в экстрапирамидной системе восстанавливает их баланс со сниженными дофаминергическими влияниями, что способствует ослаблению проявлений паркинсонизма, прежде всего тремора.

Блокирует также холинорецепторы (М и Н₁) на периферии и может вызвать нежелательные эффекты, обусловленные этим: нарушение аккомодации, сухость во рту, диспепсические расстройства, тахикардию, понижение АД.

При паркинсонизме назначают внутрь в дозах 0,002-0,012 в день.

Ф.в.: табл. 0,002.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные вещества, которые используются для лечения эпилепсии и способные уменьшить частоту и интенсивность эпилептических припадков.

Эпилепсия – это заболевание, которое связано с возникновением в ЦНС эпилептогенного очага (ЭО). Нейроны эпилептогенного очага отличаются повышенной возбудимостью. Они могут возбуждаться спонтанно или под влиянием раздражителей, которые в обычных условиях этого не вызывают. Возбуждение от эпилептогенного очага при соответствующих условиях может распространяться и охватывать остальные отделы ЦНС, что проявляется периодически возникающими припадками: генерализованными или парциальными.

Генерализованные припадки

1. Генерализованные тонико—клонические припадки (grand mal). Проявляются генерализованными тонико-клоническими судорогами с потерей сознания, которые через 1-2 мин. сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с небольшими интервалами обозначаются термином «эпилептический статус».

2. Абсансы (petit mal). Проявляются кратковременной (не более 5 мин.) утратой сознания без, или с небольшими билатеральными (симметричными) сокращениями (подергиваниями) мышц лица или других групп мышц.

3. Миоклональные припадки. Проявляются кратковременным (шокоподобным) судорожным сокращением мышц конечностей или всего тела без утраты сознания.

Парциальные припадки

1. Простые парциальные припадки. Проявляются судорожными сокращениями отдельных групп мышц или локализованными сенсорными расстройствами без утраты сознания, продолжительностью 5-1 мин.

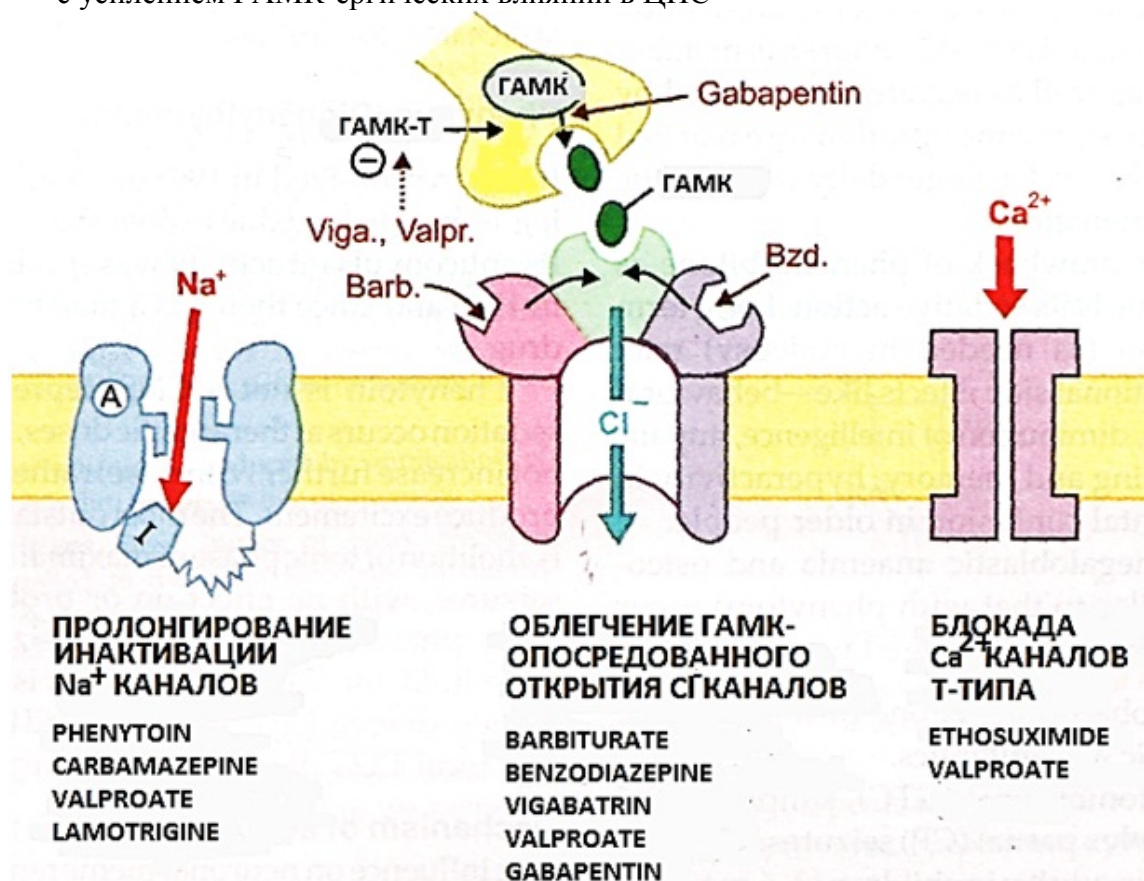
2. Сложные парциальные припадки. Проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, часто сопровождающимися сумеречным сознанием, автоматизмами, о которых больной не помнит, продолжающимися 1-2 мин. Судороги не характерны.

3. Простые, или сложные парциальные припадки с вторичной генерализацией. Припадок начинается как парциальный на фоне которого развивается генерализованные тонико—клонические судороги с утратой сознания.

Противоэпилептические средства нарушают генерацию возбуждения нейронами эпилептогенного очага и тормозят его распространение на другие отделы ЦНС.

Это может быть связано:

- с блокадой натриевых каналов нервных клеток
- с блокадой кальциевых каналов нейронов
- с усилением ГАМК-ергических влияний в ЦНС



Применяют противоэпилептические средства в основном для предупреждения припадков. Их применение во время припадка неэффективно.

Классификация

- производные гидантоина (фенитоин)
- производные иминостильбена (карбамазепин)
- производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал)
- производные сукцинимиды (этосуксимид)
- производные алифатических карбоновых кислот (кислота вальпроевая и натрия вальпроат)
- средства разной химической структуры (габапентин, ламотриджин)
- бензодиазепины (клоназепам, диазепам).

Фенитоин (Phenytoin, син. Diphenin)

Производное гидантоина.

Механизм действия связан с влиянием на ЦНС. В терапевтических концентрациях фенитоин избирательно нарушает функции натриевых каналов. Он связывается с натриевыми каналами и пролонгирует время их инактивации, препятствуя тем самым деполяризации мембран и генерации преимущественно высокочастотных разрядов в ЦНС, что предупреждает развитие судорог.

В более высоких концентрациях фенитоин ингибирует высвобождение серотонина и норэпинефрина, усиливает обратный нейрональный захват дофамина и снижает активность моноаминоксидазы, а также, взаимодействуя с фосфолипидами, стабилизирует мембрану и ухудшает трансмембранный перенос ионов Ca^{2+} .

Применение.

- для профилактики парциальных и генерализованных тонико-клонических (grand mal) припадков.

Назначают внутрь. Средние дозы составляют 0,3–0,4 в день. Всасывается полностью, но скорость абсорбции сильно варьирует в зависимости от технологии изготовления таблеток и вводимой дозы. В крови в значительной степени связывается с белками. Метаболизируется в печени. Метаболиты неактивны и выводятся с мочой. Элиминация при низком содержании фенитоина в крови подчиняется кинетике I порядка. При превышении терапевтических концентраций активности печеночных ферментов недостаточно, чтобы инактивировать вещество и его концентрация может резко увеличиваться, что вызывает возникновение токсических эффектов.

Н.Э.: нарушение координации движений, поведенческие расстройства, повышение частоты припадков, диспепсические расстройства, гиперплазия десен, остеомалация (из-за влияния на метаболизм вит. D), мегалобластная анемия.

Ф.в.: табл. 0,117.

Карбамазепин (Carbamazepin, син. Tegretol)

Производное иминостильбена.

Механизм действия сходен с таковым фенитоина. Подобно фенитоину, карбамазепин в терапевтических концентрациях избирательно блокирует натриевые каналы мембран нервных клеток и препятствует таким образом генерации повторяющихся с высокой частотой разрядов нервных клеток, что особенно характерно для нейронов в эпилептогенном очаге.

Действует также на пресинаптические мембраны и угнетает синаптическую передачу, а также потенцирует действие ГАМК.

В совокупности, как полагают, это приводит к противоэпилептическому действию.

Применение

- для профилактики парциальных припадков: простых и сложных (или психомоторных эквивалентов) – является средством выбора
- также может быть полезен при генерализованных тонико-клонических судорогах

- карбамазепин был первоначально предложен как трициклический антидепрессант и длительное время использовался в расчете на антидепрессивное действие при невралгии тройничного нерва

Назначают внутрь. Обычные дозы составляют 1,0-2,0. Абсорбция почти полная. Метаболизируется в печени, при этом может индуцировать микросомальные ферменты и ускорять собственный метаболизм и метаболизм других лекарств.

Н.Э.: нарушение координации движений, диплопия, диспепсические расстройства, реакции гиперчувствительности, включая апластическую анемию и агранулоцитоз, редко – нарушения функции печени, в больших дозах – сонливость.

Ф.в.: табл. 0,2.

Фенобарбитал (Phenobarbital, син. Luminal)

Производное барбитуровой кислоты.

Механизм действия фенобарбитала, как и других противоэпилептических средств, окончательно не установлен. Очевидным является одно: фенобарбитал способен избирательно подавлять генерацию высокочастотных повторяющихся патологических импульсов в эпилептогенном очаге и угнетать их распространение на другие отделы ЦНС. Наиболее вероятно, что это связано с влиянием фенобарбитала на эффекты ГАМК и глутамата. Фенобарбитал связывается с регуляторными субъединицами ГАМК-рецепторов и усиливает действие ГАМК, что приводит к увеличению входа ионов Cl^- в клетки и гиперполяризации мембран нервных клеток. Кроме этого, фенобарбитал блокирует AMPA-рецепторы и ослабляет таким образом действие возбуждающего медиатора глутамата, что приводит к затруднению входа Na^+ в клетки и возникновению деполяризации.

В совокупности подавляется как спонтанная так и индуцированная способность нервных клеток генерировать ПД.

В больших дозах фенобарбитал, подобно фенитоину, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, а также некоторые каналы для Ca^{2+} .

Применение

- для предупреждения парциальных и генерализованных тонико-клонических (grand mal) припадков.

Назначают внутрь. Рекомендуемые дозы составляют 60 мг 1-3 раза в день для взрослых и 3-6 мг/кг – для детей. Фенобарбитал хорошо всасывается из ЖКТ. В крови в значительной степени связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени (до 75%). Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводятся с мочой. Фенобарбитал, подобно предыдущим веществам, индуцирует микросомальные ферменты печени и может ускорять собственный метаболизм и метаболизм других лекарств.

Н.Э.: седативное действие, сонливость, неврологические (атаксия, нистагм) и поведенческие расстройства, реакции гиперчувствительности (сыпь, эритема, эксфолиативный дерматит, тромбоцитопения), мегалобластная анемия, остеомалация.

Ф.в.: табл. 0,05, 0,1, 0,005.

Этосуксимид (Ethosuximide, син. Suxilep)

Производное сукцинимидов.

Механизм действия связан с влиянием на кальциевые каналы.

Этосуксимид в терапевтических концентрациях блокирует низкопороговые (активирующиеся при незначительном снижении мембранного потенциала) кальциевые каналы Т-типа, преимущественно в таламических нейронах. С патологической пейсмекерной активностью таламических нейронов связывают появление абсансных припадков (petit mal). Угнетение входа ионов Ca^{2+} внутрь клеток препятствует деполяризации мембран и предупреждает возникновение потенциала действия (ПД) и таким образом подавляет избыточную активность нейронов и предупреждает развитие припадка.

В больших дозах этосуксимид ингибирует Na^+/K^+ -АТФ-АЗУ и замедляет метаболизм ГАМК.

Применение

- для предупреждения генерализованных припадков, прежде всего абсансов (petit mal).

Назначают внутрь. Обычные дозы составляют 0,75-1,5 в день. Всасывается из ЖКТ полностью. Распределяется преимущественно в водном компартменте организма и в клетки по-видимому не проникает. Элиминируется, метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся с мочой.

Н.Э.: раздражающее действие на слизистые ЖКТ, диспепсические расстройства, переходящая летаргия, слабость, головная боль, головокружение, эйфория, реакции гиперчувствительности (сыпь, дерматит, эозинофилия, тромбоцитопения, синдром системной красной волчанки).

Ф.в.: капс. 0,25.

Вальпроевая кислота (Valproic acid, син. Dipromal)

2-пропилвалериановая кислота

Ф.в.: табл. 0,2

Натрия вальпроат (Valproat sodium, син. Depakine)

Натриевая соль вальпроевой кислоты.

Ф.в.: табл. 0,3 кишечнорастворимые, сироп 5,7%, порошок лиофилизированный для инъекций во флак по 0,4.

Противоэпилептическое действие вальпроатов было обнаружено при их использовании в качестве растворителя для других противоэпилептических веществ.

Вальпроевая кислота при рН в организме находится в ионизированном состоянии, что позволяет считать действующим началом вальпроат-ион.

Механизм действия. Вальпроаты, подобно фенитоину, карбамазепину, блокируют натриевые каналы, пролонгируют время их инактивации и тем самым препятствуют генерации и распространению высокочастотных разрядов нейронов в ЦНС с чем связывают их эффективность при генерализованных тонико-клонических припадках (grand-mal эпилепсии) и парциальных припадках, в том числе сложных (психомоторных эквивалентов).

В более высоких, но терапевтических, концентрациях подавляют функции низкопороговых потенциалзависимых кальциевых каналов Т-типа мембран таламических нейронов, оказывая действие, сходное с таковым этосуксимида и объясняет эффективность вальпроатов для предупреждения абсансов (petit mal эпилепсии).

В больших дозах вальпроаты вызывают повышение содержания ГАМК в ЦНС, что связывают с усилением ее синтеза (из-за повышения активности глутаматдекарбоксилазы) и замедлением инактивации (из-за ингибирования ГАМК-трансферазы).

Показано также, что вальпроаты активируют выход K^+ из клеток, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и понижению их возбудимости.

Применяют вальпроаты при различных формах эпилепсии:

- для лечения эпилепсии, сопровождающейся припадками в виде абсансов (petit mal)
- миоклонус-эпилепсии
- предупреждения генерализованных (grand-mal) приступов
- при парциальных припадках (по-видимому могут быть полезны).

Назначают внутрь, начиная с 0,2 3 раза в день, повышая при необходимости до 0,8 3 раза в сутки. Из ЖКТ абсорбируются хорошо, но пища может задерживать всасывание. Так как при физиологических рН находятся в ионизированном состоянии

распределяются преимущественно во внеклеточной жидкости. Метаболизируются в печени. Метаболиты экскретируются в мочу.

Н.Э.: диспепсические расстройства из-за раздражающего действия на слизистые ЖКТ, повышение аппетита и увеличение массы тела, тремор, выпадение волос, реакции гиперчувствительности (гепатотоксичность, тромбоцитопения), тератогенное действие.

Габапентин (Gabapentin, син. Neurontin)

Синтетическая аминокислота – аналог ГАМК. Некоторые рассматривают габапентин как ГАМК, ковалентно связанную с липофильным циклогексановым циклом.

Механизм действия связывают с усилением высвобождения из нейронов ГАМК. Непосредственно на ГАМК_A-рецепторы влияние не оказывают.

Используется для предупреждения парциальных припадков, обычно в сочетании с другими противоэпилептическими средствами.

Терапевтические дозы составляют 1,8-3,6 в день.

Назначают внутрь. В отличие от большинства противоэпилептических средств практически не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде.

Н.Э.: сонливость, головокружение, атаксия, головная боль, тремор.

Ф.в.: капс. 0,1, 0,3 и 0,4.

Ламотриджин (Lamotrigine, син. Lamictal)

Производное фенилтриамина.

Механизм действия сходен с таковым фенитоина. Ламотриджин пролонгирует инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов и подавляет высокочастотные повторяющиеся разряды нейронов.

Используется для предупреждения парциальных припадков, а также может быть полезен при миоклонус-эпилепсии и абсансах у детей.

Назначают внутрь, обычно в дозах 0,1-0,3 в день внутрь. Всасывается в ЖКТ полностью. Метаболизируется в печени и экскретируется с мочой.

Н.Э.: головокружение, головная боль, диплопия, тошнота, сыпь.

Ф.в.: табл. для глотания 0,025, 0,05 и 0,1, табл. для жевания 0,005, 0,025 и 0,1.

Клоназепам (Clonazepam, син. Antelepsin)

Производное 1,4-бензодиазепаина.

Механизм действия подобно другим бензодиазепинам, связан с повышением сродства ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, что приводит к усилению входа ионов Cl⁻ внутрь нервных клеток и гиперполяризации их мембран. Это приводит к угнетению возбудимости нейронов и препятствует иррадиации (распространению) патологического возбуждения из эпилептогенного очага. В больших дозах клоназепам, подобно фенитоину, нарушает генерацию повторяющихся высокочастотных разрядов нейронов.

Используется для предупреждения абсансов и миоклонических судорог. При генерализованных тонико-клонических припадках неэффективен.

Назначают внутрь, начиная с дозы 0,0005-0,001 в день, при необходимости повышая до оптимальной. Средняя поддерживающая доза составляет 0,004-0,008, максимальная - 0,02 в сутки.

Хорошо всасывается из ЖКТ. Быстро проникает в ЦНС. Почти полностью метаболизируется в печени. Метаболиты экскретируются в мочу. Период полувыведения 34 часа.

Н.Э.: два самых существенных недостатка ограничивающих использование клоназепама (и других бензодиазепинов) для лечения эпилепсии:

- седативное действие
- быстрое возникновение толерантности.

Другие нежелательные эффекты: сонливость, нарушение координации движений (атаксия), дизартрия, головокружение, поведенческие расстройства, гипотония, саливация, синдром отмены.

Ф.в.: табл. 0,00025 и 0,001.

Диазепам (Diazepam, син. Relanium, Seduxen, Valium)

Производное 1,4-бензодиазепина.

Механизм действия как и у клоназепама и других бензодиазепинов.

Используется для купирования эпилептического статуса (непрерывно повторяющихся приступов генерализованных тонико-клонических).

Вводится внутривенно со скоростью не более 5 мг/мин. Макс. доза – 20 мг.

Для постоянного лечения мало пригоден в связи с быстро развивающейся толерантностью.

Н.Э.: при внутривенном введении – угнетение дыхания.

Ф.в.: 0,5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, табл. по 0,0025, 0,01, капс. по 0,015.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОВЫШЕННОМ ТОНУСЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

К этой группе лекарственных средств относят вещества, которые используются для лечения спастического синдрома.

Спастический синдром – это нарушение регуляции мышечного тонуса, которое характеризуется усилением тонических рефлексов на растяжение и спазмами мышц-сгибателей в сочетании с мышечной слабостью.

Спастический синдром развивается как следствие инсульта, церебрального паралича или дегенеративных заболеваний ЦНС.

Полагают, что непосредственной причиной повышения тонуса скелетных мышц является избыточная (чрезмерная) возбудимость α -мотонейронов спинного мозга.

Диазепам (Diazepam, син. Relanium, Seduxen, Valium)

Производное 1,4-бензодиазепина.

Механизм действия, подобно другим бензодиазепинам, связан с повышением сродства ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, что приводит к усилению входа ионов Cl⁻ внутрь нервных клеток и гиперполяризации их мембран.

Гиперполяризация пресинаптической мембраны афферентного нейрона рефлекторной дуги рефлекса на растяжение, вызывает затруднение открытия потенциалзависимых каналов для ионов Ca²⁺, что вызывает угнетение высвобождения медиатора, стимулирующего α -мотонейроны передних рогов спинного мозга и приводит к подавлению их избыточной активности и снижению потока импульсов к скелетной мускулатуре.

Используется при мышечных спазмах практически любого генеза, в том числе, после локальной мышечной травмы.

Назначают внутрь, начиная с 0,004 в день, при необходимости, повышая дозу до максимально переносимой – 0,06 в день.

Н.Э.: седативный эффект, сонливость, нарушение координации движений, дизартрия, головокружение, поведенческие расстройства, толерантность, синдром отмены, при внутривенном введении – угнетение дыхания.

Ф.в.: 0,5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, табл. 0,0025, 0,01, капс. 0,015.

Баклофен (Baclofen, син. Lioresal)

Пара-хлорфенил ГАМК.

Является ГАМК-миметиком. Связывается и возбуждает ГАМК_B рецепторы.

Активация ГАМК_B-рецепторов вызывает усиление выхода ионов K⁺ из клетки, что, как и повышение выхода ионов Cl⁻, приводит к гиперполяризации мембран нейронов.

Гиперполяризация пресинаптической мембраны афферентного нейрона рефлекторной дуги рефлекса на растяжение вызывает затруднение открытия потенциалзависимых каналов для ионов Ca²⁺, что вызывает угнетение высвобождения медиатора, стимулирующего α -мотонейроны передних рогов спинного мозга и приводит

к подавлению их избыточной активности и снижению потока импульсов к скелетной мускулатуре.

Кроме ослабления тонуса скелетной мускулатуры, баклофен уменьшает болевые ощущения, возникающие как следствие мышечного спазма. Полагают, что это может быть связано с подавлением высвобождения субстанции Р в спинном мозге.

По активности баклофен эквивалентен диазепаму, но в меньшей степени вызывает седативный эффект.

Используется при болезненно повышенном мышечном тоне.

Назначают внутрь, начиная с 0,015 в день, при необходимости повышая дозу до 0,1 в день.

Н.Э.: сонливость, головокружение, слабость, поведенческие расстройства, нарушение координации движений, тошнота, рвота, запор, задержка мочи.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,025.

Толперизон (Tolperisone, син. Midocalm)

Является центральным Н-холиномиметиком. Связывается и блокирует Н-холинорецепторы преимущественно в ЦНС и ослабляет таким образом полисинаптические спинальные рефлексy и понижает болезненно повышенный тонус скелетной мускулатуры при повреждении ЦНС.

Используется при состояниях, сопровождающихся патологически повышенном тонусом скелетной мускулатуры.

Назначают внутрь по 0,05-0,15 3 раза в день, а также в/мыш. и в/в.

Н.Э.: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт), угнетение ЦНС (сонливость), гипотония, реакции гиперчувствительности (зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок).

Ф.в.: драже 0,05 и 0,15, 10% р-р для инъекций в амп. по 1 мл.

Глицин (Glycine)

Аминокислота.

Является тормозным нейромедиатором вставочных нейронов спинного и головного мозга. Связывается со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны и усиливает вход ионов Cl⁻ внутрь клеток, что приводит к гиперполяризации мембран. Это затрудняет вход ионов Ca²⁺ через потенциалзависимые кальциевые каналы и ослабляет высвобождение медиатора, что на уровне спинного мозга приводит к угнетению рефлекса на растяжение и, таким образом, понижению тонуса скелетной мускулатуры.

Используются при состоянии, сопровождающихся болезненно повышенном тонусом скелетной мускулатуры, а также некоторых других заболеваний, при которых целесообразно усиление тормозных влияний ЦНС.

Назначают под язык по 0,1 2–3 раза в день. Действие непродолжительное из-за быстрого разрушения глицина в печени глицин оксидазы.

Н.Э.: не выявлены

Ф.в.: табл. сублингвальные 0,1

Дантролен (Dantrolen, син. Dantrium)

Производное гидантоина.

В отличие от предыдущих лекарственных средств, механизм действия дантролена не связан с влиянием на ЦНС.

Дантролен понижает тонус скелетной мускулатуры, действуя непосредственно на мышцу.

Сокращение мышечного волокна поперечно-полосатой мускулатуры предполагает высвобождение ионов Ca²⁺ из цистерн саркоплазматического ретикулума. Выход ионов Ca²⁺ в цитоплазму осуществляется через специальные кальциевые каналы в мембранах цистерн, которые иногда называют рианодиновыми (из-за средства к ним алкалоида рианоидина).

Кальций, выйдя в цитоплазму, взаимодействует с кальцийсвязывающим белком тропонином, в результате изменяется конформация тропомиозина, открываются участки связывания миозина с актином и в результате взаимодействия этих сократительных белков наступает сокращение мышцы.

Дантролен нарушает высвобождение ионов Ca^{2+} из цистерн саркоплазматического ретикулума, что, связывают с нарушением функции рианодиновых каналов. В результате нарушается взаимодействие актина и миозина и мышцы не сокращаются – мышечный тонус понижается.

Используются при болезненно повышенном тоне скелетной мускулатуры. Назначают внутрь, начиная с 0,025 ежедневно, при необходимости повышая дозу до 0,1 4 раза в день.

Специальным показанием к назначению дантролена является лечение синдрома злокачественной гипертермии. Это редкое нарушение, которое может быть спровоцировано различными стимулами, в том числе введением общих анестетиков, курареподобных веществ, и проявляется генерализованным повышением тонуса скелетной мускулатуры, усилением потребления O_2 , чрезмерным образованием тепла, лактата, развитием ацидоза и, если не удастся нормализовать температуру тела и уменьшить ацидоз, - смертью. Возникновение синдрома связывают с наследственным нарушением способности саркоплазматического ретикулума секвестрировать, высвобождающиеся при деполяризации мембран мышечных волокон, ионы Ca^{2+} . Дантролен, ограничивая высвобождение ионов Ca^{2+} , способствует обратному развитию синдрома. Для купирования синдрома злокачественной гипертермии применяют внутривенно в дозе 1 мг/кг, при необходимости повторно до макс. дозы 10 мг/кг.

Н.Э.: мышечная слабость, седативное действие, гепатит.

Ф.в.: капс. 0,025, 0,05 и 0,1, флак. 0,02.

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Под анальгетиками, вообще, понимают лекарственные вещества, которые при их резорбтивном (системном) действии вызывают избирательное подавление чувства боли – анальгезию (algos – боль). В этом состоит их отличие от анестетиков, которые нарушают формирование и других видов чувствительности: температурной, осязания, обоняния и т.п.

Все анальгетики, исходя из особенностей механизма их действия, можно разделить на 2 группы: опиоидные (наркотические) анальгетики и анальгетики-антипиретики (обладающие противовоспалительным действием).

К опиоидным анальгетикам относят природные и полусинтетические производные алкалоидов опия, а также синтетические вещества, имитирующие действие морфина.

Это многочисленная группа веществ, которые по своей химической структуре относятся к производным фенантрена, фенилгептиламина, фенилпиперидина, морфинана, бензоморфана.

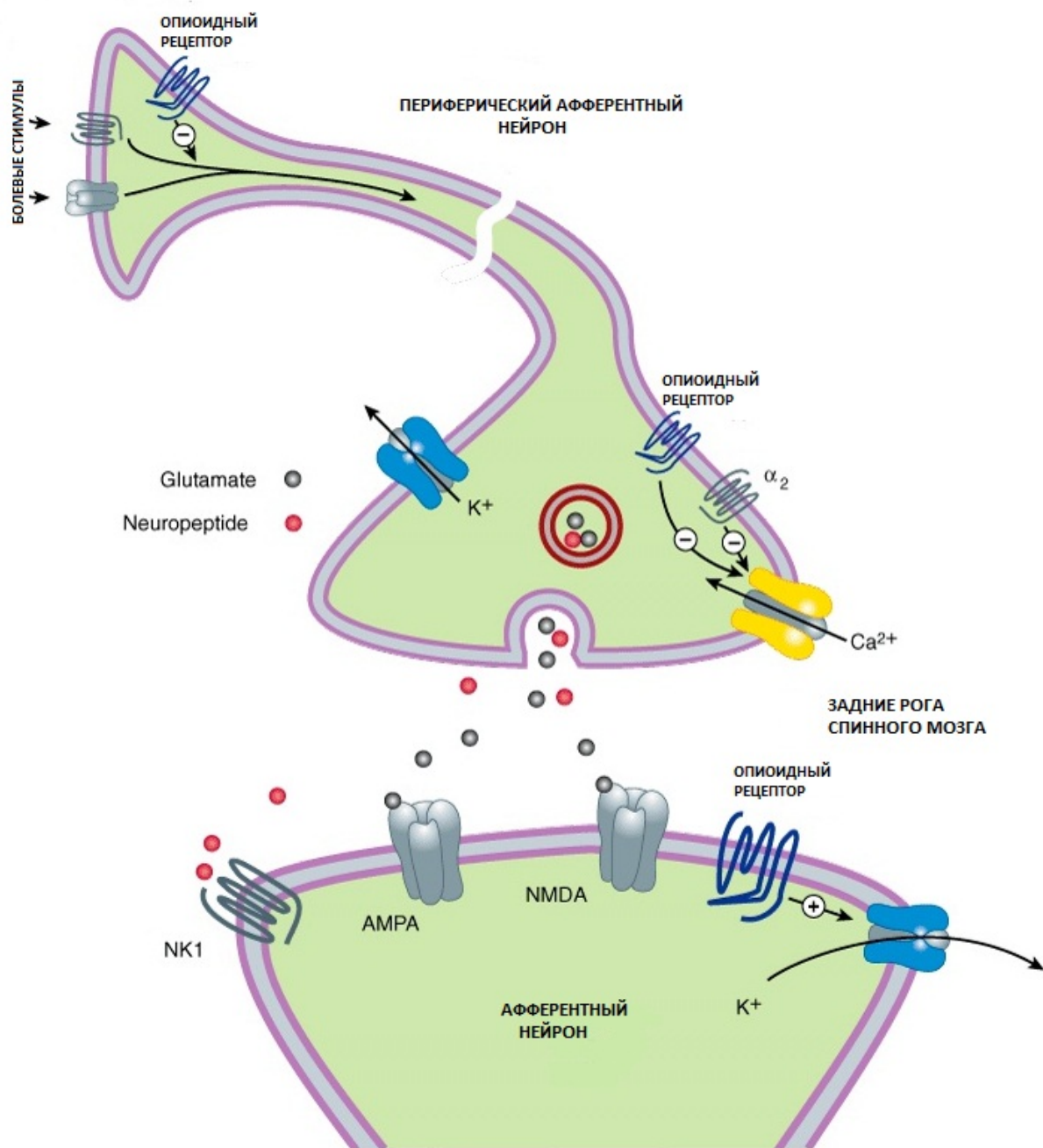
Большинство из них хорошо всасываются из мест введения в том числе при приеме внутрь. Относительно быстро проникают через гисто-гематические барьеры в том числе ГЭБ и плацентарный. В организме опиоидные вещества подвергаются метаболизму с участием ферментов печени. В связи с чем при заболеваниях печени их действие может усиливаться. Образующиеся при метаболизме глюкурониды выводятся через почки с мочей. Нарушения функции почек не влияет на продолжительность действия опиоидных анальгетиков, за исключением морфина, глюкурониды которого активны и могут накапливаться при почечной недостаточности.

Механизм действия. Опиоидные анальгетики вызывают анальгезию, активируя специфические опиоидные рецепторы, локализованные преимущественно в головном и спинном мозге, что сопровождается: 1) угнетением проведения болевых импульсов по

афферентным путям ноцицептивной системы в ЦНС; 2) активацией тормозного влияния нисходящей (супраспинальной) антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов по афферентным путям в ЦНС и 3) изменением эмоциональной оценки боли.

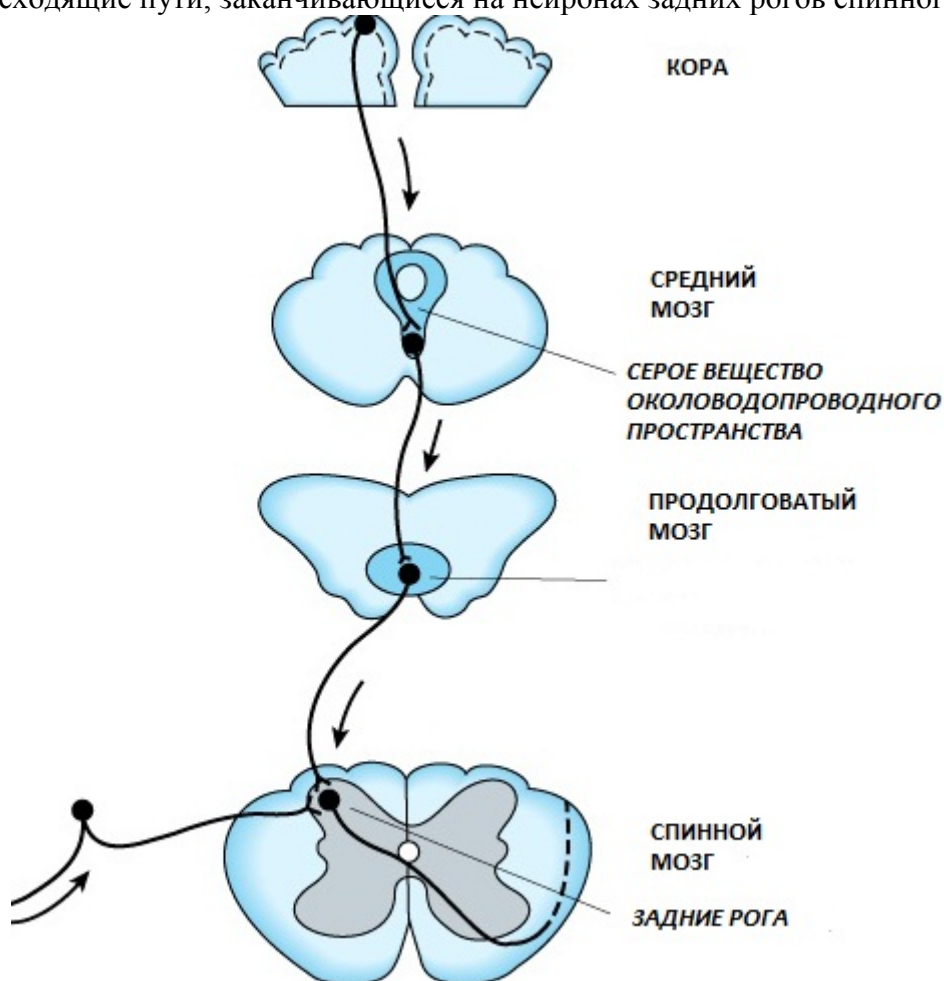
1. Активация пресинаптических опиоидных рецепторов, локализованных на окончаниях чувствительных нервных волокон задних рогов спинного мозга, вызывает блокаду входа ионов кальция в клетки, что сопровождается уменьшением высвобождения медиаторов боли (субстанция Р, глутамат) и, как следствие, приводит к нарушению передачи болевых импульсов с чувствительных нервных волокон далее на вставочные нейроны.

Возбуждения опиоидных рецепторов, располагающихся на постсинаптической мембране вставочных нейронов задних рогов спинного мозга сопровождается нарушением их возбудимости и способности генерировать нервные импульсы.



В итоге нарушается передача болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга (спинальное действие).

2. В подкорковых структурах головного мозга (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) локализованы нейроны, аксоны которых образуют нисходящие пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга.



Активация нисходящей системы приводит к уменьшению высвобождения медиаторов боли из окончаний афферентных нервных волокон и угнетению активации вставочных нейронов. Таким образом эта система является тормозной (антиноцицептивной). Возбуждение опиоидных рецепторов нейронов, относящихся к образованиям упомянутым выше, сопровождается активацией описанной супраспинальной антиноцицептивной системы, что вызывает торможение проведения болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга и приводит к повышению порога болевой чувствительности (супраспинальное действие).

3. Влияние, которое оказывают опиоидные анальгетики на высшие интегративные отделы ЦНС вызывают изменение восприятия и эмоциональной оценки боли, что делает боль более терпимой.

Различают 3 основных типа опиоидных рецепторов: м, к и д.

м-рецепторы. Идентифицировано 3 подтипа м-рецепторов - m_1 m_2 m_3 . Эндogenous лигандом м-рецепторов является в-эндорфин. Активация м рецепторов приводит, как полагают, к активации механизмов подавления боли, локализованных в головном мозге, возникновению седативного эффекта, угнетению дыхания, брадикардии, миозу, снижению моторики желудочно-кишечного тракта, эйфории и лекарственной зависимости. Показано также, что активация m_1 -рецепторов ответственна за возникновение анальгезии и эйфории и лекарственной зависимости, в то время как m_2 - опосредуют способность опиоидов вызывать брадикардию и угнетение дыхания

д-рецепторы. Активируются мет-энкефалином и лей-энкефалином. Стимуляция д-рецепторов сопровождается подавлением спинальных механизмов формирования боли,

угнетением дыхания, снижением моторики ЖКТ и также по-видимому модуляцией толерантности к опиоидам

к-рецепторы. Эндogenous лигандами являются динорфины. Активация к-рецепторов сопровождается угнетением проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), седативным эффектом, миозом, дисфорией, замедлением перистальтики кишечника.

По своему влиянию на систему опиоидных рецепторов все опиоидные вещества могут быть разделены на следующие группы:

Агонисты

- сильные (морфин, героин, метадон, меперидин, фентанил)
- умеренные (кодеин)
- слабые (пропоксифен, дифеноксилат, лоперамид)

Смешанные агонисты-антагонисты

- бупренорфин, пентазоцин, буторфанол, налбуфин

Антагонисты

- налтрексон, налоксон

В качестве анальгетиков используют сильные агонисты, агонисты с умеренной активностью и смешанные агонисты-антагонисты.

Особенности фармакологические свойства основных представителей

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)

Алкалоид мака снотворного, производное фенантрена.

Является сильным агонистом μ рецепторов, хотя в больших дозах возбуждает и другие типы опиоидных рецепторов.

Фармакологические эффекты морфина на организм связывают с влиянием на ЦНС и периферическим действием.

С активацией опиоидных рецепторов в ЦНС связывают возникновение следующих фармакологических эффектов морфина:

- Анальгетический эффект;
- Эйфория - возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем. Считают, что это во многом определяет возникновение труднопреодолимого желания повторного приема морфина (морфинизм). У некоторых людей, не испытывающих боли, может наоборот, развиться дисфория (ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие);
- Седативный эффект (состояние покоя, с замедлением реакций на раздражители, сонливостью, нарушением способности к рассуждению);
- Противокашлевой эффект как следствие угнетения кашлевого центра;
- Угнетение дыхания связанное с понижением чувствительности нейронов дыхательного центра к углекислоте. При применении морфина в терапевтических дозах дыхание становится редким и глубоким, при передозировке - наступает остановка дыхания;
- Сужение зрачков (миоз). Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва. Привыкание в отношении миоза развивается медленно. Является характерным диагностическим признаком приема морфина.
- Брадикардия вследствие повышения тонуса блуждающего нерва.
- Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении. Развиваются вследствие стимуляции рецепторов триггерной зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин действует угнетающе.

- Влияние на продукцию гормонов. Морфин повышает секрецию пролактина, антидиуретического гормона, соматотропного гормона, но понижает продукцию гонадотропных гормонов и адренокортикотропного гормона;
- Понижение температуры тела ниже нормы, что особенно отчетливо проявляется при применении больших доз морфина. Развитие гипотермии связывают с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции;
- Повышение тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц–сгибателей и дыхательной мускулатуры);
- Возникновение лекарственной зависимости при повторном введении морфина в организм. Возникновение психологической зависимости связывают с вызываемой морфином эйфорией. Затем формируется физическая зависимость, проявляющаяся абстинентным синдромом, возникающем при отмене морфина. При этом возникают симптомы, противоположные тем, которые вызывает морфин: слезотечение, насморк, потливость, симптом «гусиной кожи», беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, которые исчезают при введении морфина.

С действием морфина на периферии связывают возникновение следующих эффектов:

- Развитие запора, как считают, вследствие замедления пропульсивной моторики желудка и кишечника, повышения тонуса сфинктеров ЖКТ, уменьшения секреции поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие спазмогенного влияния на тонус сфинктера Одди и желчных протоков);
- Повышение тонуса мочеточников может спровоцировать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может привести к задержке мочеиспускания;
- Стимуляция высвобождения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может спровоцировать бронхоспазм;

К действию морфина при его повторном приеме развивается привыкание (толерантность), что сопровождается ослаблением его анальгетического действия, так, что для получения первоначального эффекта необходимо повышение дозы. При постоянном приеме морфина привыкание развивается и к его угнетающему действию на дыхательный центр, поэтому у лиц с зависимостью токсические дозы морфина выше. Но, следует иметь в виду, что прекращение дальнейшего приема морфина сопровождается ослаблением толерантности и введение морфина лицу с зависимостью в высокой, но прежде переносимой дозе, может вызвать остановку дыхания.

Практически не развивается привыкание к действию морфина на величину зрачка и желудочно-кишечный тракт.

Применение

- при травматических болях, болях при инфаркте миокарда, послеоперационном периоде (п/к, в/мыш., в/в по 0,005-0,01, при необходимости повторно с интервалом 4-6 часов)
- при болях, обусловленных злокачественными опухолями (внутри по 0,015-0,03, ректально 0,005-0,02, при необходимости под кожу)
- для премедикации (п/к, в/мыш. 0,1 мг/кг)
- при отеке легких (в/в 0,003-0,005)

Действие морфина при подкожном введении развивается в течение 10-15 мин., при приеме внутрь - через 20-30 мин и сохраняется после однократного введения в течение 3–6 часов. Парентеральное введение предпочтительнее, поскольку при энтеральном введении его биодоступность ниже из-за пресистемного метаболизма и более низкого всасывания из ЖКТ.

Морфин не следует назначать для обезболивания родов (возможно угнетение дыхательного центра у плода), детям до 2 лет, кормящим грудью матерям, беременным и пожилым.

При остром отравлении морфином (прием более 50 мг) развивается ступор или кома, поверхностное и редкое дыхание, цианоз, резкое сужение зрачков, брадикардия, понижение АД и шок, судороги, отек легких в терминальной стадии и смерть от дыхательной недостаточности (летальная доза составляет около 250 мг).

Помощь при отравлении включает проведение общереанимационных мероприятий (дыхательная поддержка, стабилизация АД), промывание желудка 0,05% раствором калия перманганата. В качестве специфического антагониста рекомендуют использовать налоксон (0,4-0,8 мг внутривенно каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания)

Н.Э.: тошнота, рвота, спазм гладких мышц, запор, задержка мочи, брадикардия, гипотония, миоз, при повторных введениях – толерантность и лекарственная зависимость, синдром отмены. При передозировке – угнетение дыхания. Помощь – введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон)

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл, табл. 0,01.

Оmnopон (Omnoponum)

Смесь натуральных алкалоидов опия. Содержит около 50% морфина, а также кодеин, тебаин, наркотин, папаверин и др.

Наличие миотропного спазмолитика папаверина несколько ослабляет спазмогенное действие морфина на гладкую мускулатуру. В остальном сходен с морфином.

Применение

- выраженный болевой синдром при травмах, тяжелых заболеваниях, при подготовке к операциям.

Назначают под кожу по 0,010-0,03.

Ф.в.: 1%, 2% р-р в амп. по 1 мл.

Метадон (Metadone, син. Dolofine)

Синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилгептиламина.

Не смотря на различие по химической структуре, оказывает действие на организм, сходное с морфином.

Отличается медленным выведением из организма, в связи с чем не вызывает такого тяжелого синдрома отмены, как при прекращении введения опиоидов короткого действия (морфина, героина и т.п.) и имеет более низкий риск возникновения лекарственной зависимости по сравнению с ними.

Применение

- опиоидная наркомания (для снижения явлений синдрома отмены). Назначают внутрь по 0,02-0,04 в день.
- умеренно сильные и сильные боли (внутри по 0,025-0,05 через 6-8 часов. Макс. суточная доза - 0,08).

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01, р-р для приема внутрь, содержащий 0,4 мг/мл.

Тримеперидин (Trimeperidini, син. Promedolum)

Синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилпиперидина.

Уступает по активности морфину. Действует менее продолжительно. Не подавляет кашель. Обладает антихолинергическими свойствами, в связи с чем спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру менее выражено и не вызывает миоза. Меньше влияет на высвобождение гистамина и более безопасен при бронхиальной астме.

Применение

- выраженный болевой синдром при травмах, тяжелых заболеваниях (п/к 0,01-0,02, внутрь 0,025-0,05, при необходимости повторно через 4-6 часов)
- при подготовке к операции (п/к, в/мыш. 0,02-0,03)

Ф.в.: табл. 0,025, 1%, 2% р-р в амп. по 1 мл.

Фентанила цитрат (Phentanyl citrate, син. Sentonyl)

Синтетический опиоидный анальгетик, близкий по структуре к тримеперидину.

Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие (при внутривенном введении анальгетический эффект развивается в течение 2-3 мин. и продолжается около 30 мин.).

По анальгезирующей активности по меньшей мере в 80 раз сильнее морфина.

Высоколипофилен, хорошо всасывается с поверхности кожи и может быть использован в виде трансдермальных лекарственных форм.

Угнетает дофаминергическую передачу в неостриатуме и относительно часто вызывает мышечную ригидность.

Применение

- для быстрого обезболивания перед и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда, острой левожелудочковой недостаточности и отеке легких (внутривенно по 0,5-1 мл 0,005% р-ра)
- для создания нейролептанальгезии (разновидность общей анестезии, при которой, в отличие от наркоза у пациентов сохраняется сознание. Достигается при комбинированном введении опиоидного анальгетика и нейролептика, обычно дроперидола). Вводят в/в 0,5-1 мл 0,005% р-ра на каждые 5-10 кг массы пациента после введения нейролептика, при необходимости- повторно через 10-30 минут в дозе 1-3 мл 0,0005% р-ра.
- при хронических болях (накожно)

Ф.в.: 0,005% р-р в амп. по 1, 2 и 10 мл, трансдермальная терапевтическая система, высвобождающая 25, 50, 75 или 100 мкг фентанила в час (Дюрогезик/Durogesic).

Бупренорфина гидрохлорид (Buprenorphine hydrochloride, син. Buprenex, Temgesic)

Полусинтетический опиоидный анальгетик, получаемый из алкалоида опия тебаина.

Производное фенантрена. Является парциальным агонистом м-рецепторов. Вызывает анальгезию и другие центральные эффекты, качественно сходные с таковыми морфина.

По эффективности сравним с морфином, однако по активности (если судить по эффективным дозам) приблизительно в 25 раз превосходит морфин.

Действие развивается несколько медленнее, но продолжается дольше, чем у морфина: после однократного введения эффект сохраняется 6-8 часов, при повторном введении - до 24 часов.

Проявления синдрома отмены выражены слабо, в связи с чем имеет низкий риск возникновения лекарственной зависимости.

Может вызывать синдром отмены у лиц, получающих агонисты м-рецепторов (морфин, героин) и ослаблять угнетение дыхания, вызванное фентанилом.

Применение

- умеренно сильные и сильные боли.

Назначают сублингвально по 0,0002-0,0004 каждые 6-8 часов, а также в/м и в/в по 0,0003, при необходимости каждые 6 часов.

Н.Э.: седативное действие, тошнота, рвота, головокружение, миоз, при передозировке – угнетение дыхания. Введение налоксона при отравлении малоэффективно из-за прочного связывания бупренорфина с рецепторами.

Ф.в.: табл. сублингвальные 0,0002, 0,03% р-р в амп. по 1 и 2 мл.

Пентазоцин (Pentazocine, син. Fortral)

Синтетический опиоидный анальгетик, производное бензоморфана.

Фармакологически активен только левовращающий изомер.

Оказывает преимущественное влияние на к-рецепторы. Активация к-рецепторов сопровождается нарушением проведения болевых импульсов на уровне задних рогах спинного мозга (спинальная анальгезия).

По анальгетической активности уступает морфину (30 мг пентазоцина = 10 мг морфина). Угнетение дыхания, седативный эффект, спазмогенное действие выражены

слабее. Эйфорию вызывает реже, чаще отмечают дисфорию, в связи с чем, как считают, применение пентазоцина реже сопровождается развитием лекарственной зависимости. Будучи парциальным агонистом м-рецепторов может вызвать синдром отмены у лиц с зависимостью к морфину и другим агонистам м-рецепторов, ослабить у таких лиц анальгезию, не предотвращая, однако, угнетения дыхания, которое вызывают полные агонисты.

Применение

- болевой синдром различного генеза (внутрь по 0,05 каждые 3-4 часа)
- для премедикации (п/к, в/м 0,03-0,06)

Н.Э.: раздражающее действие, седативный эффект, потливость, тошнота, в больших дозах – тревога, страх, кошмарные сновидения, галлюцинации, повышение АД, тахикардия, угнетение дыхания. Помощь при отравлении – введение антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон).

Ф.в.: табл. 0,05, 3% р-р в амп. по 1 мл.

Буторфанол (Butorphanol, син. Moradol)

Синтетический аналог морфина.

Стимулирует κ- и блокирует м-рецепторы.

Фармакологические эффекты сходные с таковыми пентазоцина, но более активен (2 мг буторфанола эквивалентны по анальгетической активности 30 мг пентазоцина). Используется по тем же показаниям, что и последний.

Применяется для премедикации перед хирургическими операциями, во время операций и для послеоперационного обезболивания.

Назначают в/в, в/м, при необходимости повторно, каждые 4 часа.

Н.Э.: головокружение, угнетение ЦНС, дисфория, галлюцинации, тошнота, рвота, потливость, сухость во рту, нарушение остроты зрения, задержка мочеиспускания, при повторных введениях - толерантность и лекарственная зависимость.

Ф.в.: 0,2% р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и шприц-тюбиках по 1 мл.

Налбуфин (Nalbuphine)

Пентазоциноподобный агонист-антагонист с выраженным м-антагонистическим действием, низкой способностью вызывать дисфорию и психозомиметические эффекты (по-видимому из-за слабого влияния на сигма-рецепторы). В дозе 10 мг приблизительно эквивалентен как анальгетик морфину. Субъективные эффекты приятные морфиноподобные в низких дозах, но в высоких - сонливость, потливость, головные боли и странные навязчивые мысли делают его неприятным. Сердечно-сосудистую систему не стимулирует и безопасен у пациентов с инфарктом миокарда. Способность вызывать болезненное пристрастие близка к таковой пентазоцина.

Ф.в.: 1% и 2% р-р в амп. по 1 мл или флак. по 10 мл.

Трамадол (Tramadol, син. Tramal)

Также относится к анальгетикам с центральным механизмом действия. Однако по механизму действия отличается от рассмотренных выше. В отличие от опиоидов трамадол ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и таким образом активизирует адренергическую и серотонинергическую передачу в нисходящих путях антиноцицептивной системы.

Аффинность к м-рецепторам умеренная, а для κ и δ - слабая. Анальгетическое действие только частично ослабляется антагонистом опиоидов налоксоном.

По активности уступает морфину (внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг эквивалентно по анальгетической активности 10 мг морфина). Эффект сохраняется в течение 4-6 часов.

Трамадол в меньшей степени угнетает дыхание, и оказывает более слабое влияние на моторную функцию ЖКТ и тонус желчевыводящих и мочевыводящих путей по сравнению с морфином. Наркогенный потенциал низкий.

Биодоступность при приеме внутрь выше чем у морфина.

Трамадол показан при умеренно интенсивных кратковременных болях во время диагностических процедур, травмах, операциях и т.п., а также при хронических болях у онкобольных, но не достаточно эффективен при сильных болях.

Средние эффективные дозы составляют 0,05 - 0,1.

Н.Э.: слабость, головокружение, тошнота, сонливость, сухость во рту и потливость. Гемодинамические нарушения минимальны - безопасен у пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,05, 10% р-р для приема внутрь во флак. по 10, 20, 30, 50 и 100 мл, 5% р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и 10% в амп. по 1 мл, суппозитории по 0,1.

Налоксона (Naloxone, син. Narcanti)

Производное фенантрена.

Является антагонистом μ , κ и δ опиоидных рецепторов. При отравлении опиоидными веществами вызывает восстановление дыхания, сознания, ширины зрачков, моторики кишечника и т.п. У лиц, с опиоидной зависимостью, вызывает синдром отмены. При назначении лицам, не получающим опиоиды, не оказывает заметного влияния на организм.

Действие непродолжительное, около 1-2 часов, что следует учитывать при лечении отравлений - симптомы передозировки опиоидами могут возобновиться спустя этот период.

Применение

- острое отравление опиоидными анальгетиками.

Назначают в/в 0,4-2 мг каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания или до общей дозы 10 мг.

Ф.в.: 0,04% р-р в амп. по 1 мл в виде гидрохлорида.

Налтрексон (Naltrexone)

Производное фенантрена.

Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с налоксоном. Является антагонистом опиоидных рецепторов. Отличается большей продолжительностью действия (до 24 часов после однократного введения) и эффективностью при приеме внутрь.

Применение

- для лечения опиоидной зависимости

Назначают внутрь по 0,05 1 раз в день или по 0,1 через день.

Ф.в.: табл. 0,05, капс 0,01 и 0,05.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Это психотропные средства, которые оказывают антипсихотическое действие.

Под антипсихотическим действием понимают способность веществ ослаблять проявления психозов прежде всего бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и нормализовать поведение психически больных людей.

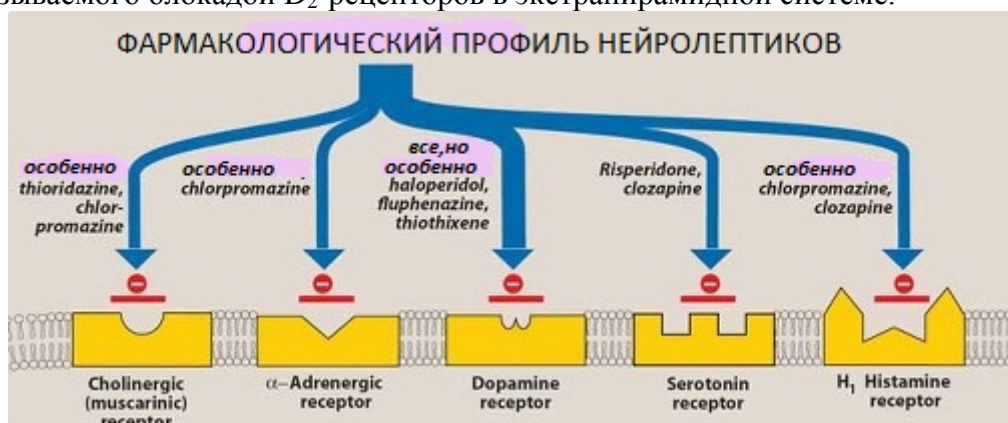
Антипсихотическое действие нейролептиков связано с влиянием этих веществ на дофаминовые рецепторы в ЦНС. Блокада дофаминовых рецепторов разных типов (прежде всего D_2 , D_3 , D_4 и по-видимому D_1) в мезолимбической и мезофронтальной дофаминергических системах головного мозга и приводит, как полагают, к подавлению продуктивной симптоматики психозов. (Продуктивными называют симптомы, которые являются специфическими продуктами больной психики, возникающие в отсутствии каких-либо реальных адекватных раздражителей).

Однако такое действие нейролептиков не ограничивается только системами головного мозга, ответственными за психотические расстройства. Дофаминовые рецепторы имеются в экстрапирамидной системе, триггерной зоне рвотного центра, гипофизе. Блокада дофаминовых рецепторов указанной локализации приводит к

появлению экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, дискинезии и др.), противорвотному действию и гиперпролактинемии – что является характерным для большинства типичных нейролептиков.

Нейролептики проявляют также антиадренергические свойства, блокируя α -адренорецепторы. Блокада α -адренорецепторов в ретикулярной формации ЦНС, как считают, приводит к развитию седативного эффекта. На периферии такое действие антипсихотических веществ вызывает ослабление симпатических сосудосуживающих влияний и гипотонию.

Для нейролептиков характерно также антимиускаринное действие. Наличие антихолинергических свойств может несколько ослабить проявления паркинсонизма, вызываемого блокадой D_2 -рецепторов в экстрапирамидной системе.



Классификация

Типичные нейролептики

1. производные фенотиазина
 - алифатические (хлорпромазин)
 - пиперидиновые (тиоридазин)
 - пиперазиновые (флуфеназин)
2. производные тиоксантена (флупентиксол)
3. производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол)
4. производные дифенилбутилпиперидина (флуспирилен).

Атипичные нейролептики

1. производные дибензодиазепина (клозапин)
2. производные бензизоксазола (рисперидон)

Практически все перечисленные вещества хорошо всасываются из ЖКТ. В крови в значительной степени связываются с белками плазмы. Будучи липофильными, легко проникают в ЦНС и периферические ткани, где могут накапливаться в значительных количествах. Метаболизируются в печени почти полностью. Продукты метаболизма как правило неактивны (за исключением тиоридазина) и экскретируются в мочу. Элиминационный период полувыведения 10-30 часов.

Особенности фармакологических свойств основных представителей

Хлорпромазин (Chlorpromazine, син. Aminazine)

Типичный нейролептик из группы алифатических производных фенотиазина.

Проникает в ЦНС, блокирует D_2 рецепторы и ослабляет бред, галлюцинации, патологический страх и другую, преимущественно продуктивную, симптоматику психозов, нормализует поведение больных.

Одновременно подавляет активацию рвотного центра, вызывает угнетение дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы, усиливает выделение пролактина.

Обладает также выраженной антихолинергической активностью и способностью блокировать α -адренорецепторы. Снижает возбудимость ЦНС и оказывает выраженное седативное действие.

Потенцирует угнетающее действие на ЦНС снотворных, анальгетиков, этилового спирта.

Оказывает раздражающее действие, в связи с чем его нельзя вводить под кожу

Применение

- психотические расстройства, особенно при наличии ажитации, буйства, сопротивления (внутрь по 0,03-0,3 1-3 раза в сутки, в тяжелых случаях внутримышечно 0,025-0,05, при необходимости повторно через 1 час, далее каждые 3-12 часов)
- тошнота, рвота (внутрь 0,01-0,025 каждые 4 часа или внутривенно 0,025, при необходимости повторно каждые 3-4 часа до прекращения рвоты)
- для премедикации (в/м 0,0125-0,025 за 1-2 часа до операции)
- икота (внутрь, в/м по 0,025-0,05 3-4 раза в сутки, при необходимости в/в в 500-1000 мл 0,9% р-ра натрия хлорида)

Ф.в.: драже 0,025, 0,05 и 0,1, амп. 2,5% р-р 1, 2, 5 и 10 мл.

Тиоридазин (Thioridazine, син. Melleril, Sonapax)

Пиперидиновое производное фенотиазина.

Оказывает влияние на ЦНС, сходное с таковым хлорпромазина, но уступает несколько ему по антипсихотической активности. Обладает выраженным противотревожным и умеренным антидепрессивным действием. В большей степени блокирует холинорецепторы в ЦНС, в связи с чем экстрапирамидные расстройства проявляются слабее.

Тиоридазин чаще чем другие фенотиазины вызывает пигментную ретинопатию, что может сопровождаться значительным ухудшением зрения.

Влияние на α -адренорецепторы и седативное действие сравнимы с таковыми хлорпромазина.

Используется при психотических расстройствах. Наиболее эффективен при психических и эмоциональных расстройствах, сопровождающихся страхом, напряжением, возбуждением.

Назначают внутрь. Максимальная доза – до 0,8 в сутки.

Ф.в.: табл., драже по 0,010, 0,025 и 0,1.

Флуфеназин (Fluphenazine, син. Moditen)

Пиперазиновое производное фенотиазина.

Один из наиболее активных нейролептиков. По влиянию на дофаминовые рецепторы превосходит хлорпромазин. Антипсихотическое действие сочетается с умеренным активирующим эффектом. Антихолинергические свойства выражены слабее, в связи с чем при применении флуфеназина экстрапирамидные нарушения развиваются чаще и проявляются сильнее.

Оказывают лишь слабое влияние на α -адренорецепторы, в связи с чем гипотензивное и седативное действие не выражены.

Применение:

- психотические расстройства с преобладанием симптомов апатии.

Назначают внутрь (до 0,02 в сутки) и в/м (до 0,01) в 1-4 приема

Ф.в.: табл., драже по 0,001, 0,0025 и 0,005, 0,25% р-р в амп. по 1 мл.

Флуфеназина деканоат (Flufenazine decanoate, син. Moditen-Depo)

Каприновый эфир флуфеназина.

Является пролонгированной формой флуфеназина. После внутримышечного введения эфирная связь разрушается, постепенно высвобождается флуфеназин, что обеспечивает длительное поддержание его концентрации в организме.

Предназначен для лечения пациентов, которым требуется длительное парентеральное введение нейролептиков, таких, как больные хронически протекающей шизофренией.

Назначают обычно по 0,05-0,1 каждые 1-4 недели. Раствор вводят глубоко в мышцу.

Ф.в.: 2,5% р-р в масле в амп. по 1 мл

Флупентиксол (Flupentixol, син. Fluancsol)

Производное тиоксантена. Обладает антипсихотическим действием, которое сочетается с умеренным анксиолитическим и антидепрессивным. Седативное действие выражено заметно слабее по сравнению с таковым хлорпромазина. Относительно часто вызывает возникновение экстрапирамидных расстройств, нарушение сна. Гепатотоксичен.

Применяют при психозах с преобладанием галлюцинаций, бреда, нарушений мышления у пациентов с симптомами апатии, в меньших дозах может быть полезен при депрессиях, хронических невротических расстройствах и психосоматических расстройствах, сопровождающихся тревогой, астенией и апатией.

Назначают внутрь в дозах от 1-3 до 5-15 мг в сутки.

Ф.в.: табл., драже по 0,0005, 0,001 и 0,005, 10% р-р для приема внутрь во флак. по 10 мл.

Галоперидол (Haloperidol, син. Senorm)

Нейролептик из группы производных бутирофенона (фенилбутилпиперидина).

Как и все типичные нейролептики блокирует прежде всего D₂ рецепторы. Блокада D₂ рецепторов в лимбических дофаминергических структурах головного мозга приводит к ослаблению бреда, галлюцинаций, патологического страха и другой, преимущественно, продуктивной, симптоматики психозов, нормализует поведение пациентов. Одновременно подавляет активацию рвотного центра, вызывает угнетение дофаминергических влияний в базальных ядрах экстрапирамидной системы, усиливает выделение пролактина.

По влиянию на дофаминовые рецепторы превосходит хлорпромазин, а антихолинергические свойства выражены слабее, в связи с чем экстрапирамидные нарушения проявляются сильнее.

Влияние на α-адренорецепторы и седативное действие слабое.

Применение

- психотические расстройства.
- Тошнота и рвота при химиотерапии онкозаболеваний (как средство II ряда)

Назначают внутрь по 0,0005-0,005 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до максимальной 0,1 в сутки. При остром психозе в/м 0,002-0,005, при необходимости повторно вначале – каждый час, затем через 4-8 часов до макс. сут. 0,1

Ф.в.: табл. 0,0005, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,005 и 0,01, 0,2% р-р для приема внутрь во флак. по 10 мл, 0.5% р-р для инъекций в амп. по 2 мл.

Н.Э.: в начале лечения возможно двигательное возбуждение, судорожные сокращения в отдельных группах мышц, симптомы тревоги, в высоких дозах - понижение АД, тахикардия, задержка мочеиспускания, алопеция, фотосенсибилизация.

Дроперидол (Droperidole, син. Sintodril)

Также как и галоперидол является производным бутирофенона и оказывает на организм действие сходное с ним. Отличается от последнего кратковременностью своего действия, которое после внутривенного введения дроперидола сохраняется в течение 2-3 часов.

Применение

- В психиатрической практике при психомоторном возбуждении, галлюцинациях (редко) – п/к, в/м, в/в
- В анестезиологии для создания нейролептанальгезии (разновидности общей анестезии, при которой, однако, в отличие от наркоза, у пациентов сознание сохраняется) – в/м или в/в в дозе 0,0025-0,005 (1-2 мл 0,25% р-ра) вместе с 0,00005-0,0001 мг (1-2 мл 0,005% р-ра) опиоидного анальгетика фентанила.

Н.Э.: понижение АД и угнетение дыхания

Ф.в.: 0,25% р-р в амп. по 5 и 10 мл

Флуспирилен (Fluspirilene, син. Imap)

Производное дифенилбутилпиперидина.

Близок по структуре и спектру фармакологического действия к галоперидолу.

Основной особенностью флуспирилена является пролонгированное действие. После однократного внутримышечного введения в виде суспензии эффект сохраняется в течение 1 недели.

Применение

- Для поддерживающего лечения больных, которым требуется длительное парентеральное введение нейролептиков

Назначают в/м в дозе 0,004-0,006 (до 0,01) 1 раз в неделю

Н.Э.: снижение массы тела, общая слабость, ухудшение сна, депрессия.

Клозапин (Clozapine, син. Azaleptin, Leronex)

Антипсихотическое средство из группы производных дибенздиазепина.

Проникает в ЦНС и, в отличие от типичных нейролептиков производных фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона, блокирует преимущественно D₄ рецепторы к дофамину мезолимбической - мезофронтальной системы, оказывая лишь слабое влияние на дофаминовые рецепторы другой локализации, в связи с чем практически не вызывает экстрапирамидных нарушений, противорвотного эффекта и не влияет на секрецию пролактина.

Клозапин может вызвать потенциально фатальный агранулоцитоз, вследствие чего требует обязательного еженедельного контроля клеточного состава крови.

Применение

- Психотические состояния, сопровождающиеся бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением, особенно при резистентности к другим антипсихотическим средствам.

Назначают внутрь по 0,05-0,2 2-3 раза в день

Н.Э.: сонливость, тахикардия, ортостатическая гипотензия, диспепсические расстройства, задержка мочи, поражение почек, агранулоцитоз.

Ф.в.: табл. по 0,025 и 0,1.

Рисперидон (Risperidone, син. Risperdal)

Это новый гетероциклический нейролептик из группы производных бензоизоксазола.

По имеющимся данным превосходит по эффективности типичные нейролептики. Отличаются тем, что активнее последних действует на негативную симптоматику психозов (социальная и эмоциональная недостаточность, бедность речевой деятельности и т.п.).

Механизм его действия также отличен от нейролептиков предыдущего поколения. Он блокирует дофаминовые D₃ и D₄, в меньшей степени, D₂, а также и серотониновые 5 HT₂ рецепторы. Именно воздействием на серотониновые рецепторы объясняют его способность влиять на негативные симптомы шизофрении.

Применение

- Шизофрения

Назначают внутрь, вначале по 0,001 2 раза в день, при необходимости и с учетом переносимости – до 0,016 в сутки.

Н.Э.: основным является возможность экстрапирамидных реакций.

Ф.в.: табл. 0,001, 0,002, 0,003 и 0,004.

НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства для лечения маниакальных состояний.

Мания – это состояние патологически повышенного настроения, которое может сопровождаться раздражительностью, враждебностью, психомоторным возбуждением, при отсутствии однако бреда и галлюцинаций.

К этой группе лекарственных средств относят лекарственные средства лития.

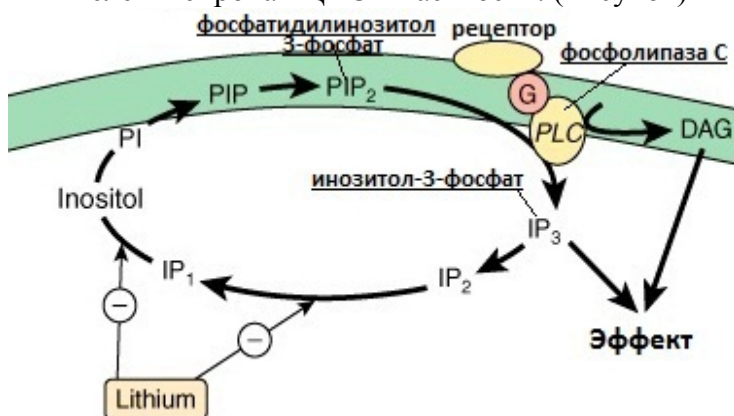
Лития карбонат (Lithium carbonate)



Механизм действия окончательно не установлен.

Полагают, что ионы лития:

- повышают активность ферментов, которые разрушают моноамины
- уменьшают запасы мембранных фосфолипидов, в частности ФИДФ, который является источником образования вторичных посредников (ИТФ и ДАГ), опосредующих влияние моноаминов на внутриклеточные процессы вообще, в том числе в нейронах ЦНС в частности. (Рисунок)



В совокупности это приводит к ослаблению влияний норадреналина, дофамина и серотонина (5-гидрокситриптамина) в центральной нервной системе и нормализации состояния больных, так как возникновение мании связывают с усилением влияний этих биогенных аминов в ЦНС.

Из других эффектов для солей лития характерна способность стимулировать гранулоцитопоз и увеличивать содержание нейтрофилов в крови, что связано с непосредственным влиянием лития на пролиферацию клеток красного костного мозга.

Применение

- Лечение острых маниакальных состояний (внутри по 0,3-0,6 3 раза в день обычно после еды)
- Профилактическая терапия с целью уменьшения интенсивности и частоты последующих приступов у больных с маниакальными состояниями в анамнезе (внутри по 0,3 3-4 раза в сутки)

Лития карбонат хорошо и относительно быстро (в течение 6-8 часов) всасывается из ЖКТ. С белками крови не связывается и не метаболизируется. Практически полностью выводится почками в неизмененном виде, в связи с чем при нарушении выделительной функции почек может кумулировать.

Лития карбонат относится к лекарственным средствам с узкой терапевтической широтой, то есть токсические эффекты лития могут проявляться при его концентрациях в крови близких или даже равных терапевтическим. В связи с чем во время лечения необходимо тщательная оценка клинических и лабораторных данных а также, по возможности, определение концентрации лития в сыворотке крови.

Терапевтические концентрации лития в сыворотке крови составляют 0,8-1,2 ммоль/л.

Н.Э.: нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (обмороки, сердцебиение, аритмия, одышка), учащение стула и мочеиспускания, лейкоцитоз, увеличение массы тела, угри, симптомы гипотиреоза, при передозировке – диарея, сонливость, потеря аппетита, мышечная слабость, тошнота или рвота, смазанная речь, тремор, нечеткость зрения, атаксия, спутанность сознания, судороги, полиурия.

Специфическое противоядие отсутствует. Ранние токсические симптомы обычно можно устранить снижением дозы или прекращением на 1-2 дня приема лития.

Лечение тяжелых проявлений токсичности или острой передозировки может включать следующее:

- Индукцию рвоты или промывание желудка
 - Поддержание водно-солевого баланса
 - Регуляция функций почек
 - Усиление выведения лития с помощью введения ацетазоламида или маннитола.
- Ф.в.: табл. 0,3, капс. 0,15, 0,3 и 0,6.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Это психотропные вещества, способные ослаблять проявления депрессии.

Депрессия – это расстройство психической деятельности проявляющееся прежде всего нарушениями эмоциональной сферы: понижением настроения (гипотимией), утратой интересов, снижением желаний. Это может сопровождаться нарушением двигательной активности, нарушением сна, тревожностью, соматическими жалобами, напряжением, чувством вины.

Полагают, что причиной депрессии является ослабление моноаминергических процессов в головном мозге.

Антидепрессанты способны восстанавливать влияние моноаминов в ЦНС и таким образом ослаблять проявления депрессии.

В соответствии с механизмом действия и особенностями структуры, антидепрессанты разделены на несколько групп:

I. Блокаторы обратного нейронального захвата моноаминов

1. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина: имипрамин, амитриптилин
2. Ингибиторы преимущественно обратного захвата норадреналина: мапротилин, амоксапин
3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO): пиразидол, моклобемид.

III. Атипичные антидепрессанты: тианептин

Механизм действия

Антидепрессанты являются веществами способными потенцировать действие моноаминов в ЦНС. Это достигается следующими путями:

- Блокаторы обратного нейронального захвата нарушают работу механизмов, обеспечивающих возвращение медиаторов-моноаминов из синаптической щели обратно в нейрон, что приводит к повышению их содержания в синапсах и усилению действия на соответствующие рецепторы
- Ингибиторы MAO понижают активность фермента моноаминоксидазы, который катализирует окислительное дезаминирование моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина), что сопровождается утратой ими специфической физиологической активности. Замедление инактивации моноаминов приводит к увеличению их запасов в нейронах и усилению последующего высвобождения в синаптическую щель.

В итоге, и те, и другие антидепрессанты, вызывают восстановление моноаминергических процессов в ЦНС, что, как полагают, и приводит к ослаблению проявлений депрессии.

Антидепрессивное действие развивается постепенно, обычно в течение 2-3 недель, что может указывать на более сложный характер изменений моноаминергических процессов в ЦНС, чем описанные выше.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Имипрамин (Imipramine, син. Imizin, Tofranil)

Производное дибензазепина.

Трициклических антидепрессантов.

Ингибирует обратный нейрональный захват нейромедиаторов норадреналина и серотонина.

Антидепрессивное действие сочетается с психостимулирующим.

Обладает м-холиноблокирующей активностью, а также б-адренолитическим действием и проявляет антагонизм к гистамину (ограничивает его влияние на H_1 и H_2 рецепторы)

Показан при депрессивных состояниях различной этиологии, особенно сопровождающихся психомоторной заторможенностью.

Применение

- Депрессия и другие аффективные расстройства (внутрь по 0,025 3 раза в день, при необходимости суточную дозу повышают до 0,2-0,3)
- В качестве вспомогательного средства для временного лечения ночного недержания мочи (внутрь по 0,025 1 раз в сутки за 1 час до сна, при необходимости, увеличивая дозу до 0,075). Точный механизм не установлен. Считают, что эффективность связана с антихолинергическими свойствами.

Нежелательные эффекты

- Обусловленные антихолинергическими свойствами: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочи, тахикардия
- Симпатомиметические эффекты: тремор, потливость, бессонница, сердечные аритмии
- Постуральная (ортостатическая) гипотензия из-за б-адренолитических свойств
- Снижение порога развития судорог и повышение вследствие этого судорожной активности мозга
- Развитие гипомании и мании у некоторых пациентов

При передозировке наблюдается спутанность сознания, судороги, расширение зрачков, повышение температуры тела, галлюцинации, двигательное беспокойство, одышка, кома. Помощь при отравлении – в основном сводится к симптоматической терапии. Рекомендованное ранее введение физостигмина малоэффективно.

Нежелательные лекарственные взаимодействия

- Потенцирует действие адреномиметиков и ингибирует - симпатомиметиков
- Ослабляет антигипертензивное действие клонидина
- Потенцирует действие алкоголя, снотворных и седативных средств
- Несовместим с ингибиторами MAO

Ф.в.: табл. 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075.

Амитриптилин (Amitriptiline, син. Amizol, Damilen)

Производное дибензциклогептена.

Так же, как и имипрамин относится к трициклическим антидепрессантам и оказывает на организм действие, сходное с ним.

Обладает также м-холиноблокирующей (более сильной чем у имипрамина), α -адреноблокирующей и противогистаминной активностью, а также, в отличие от имипрамина, психоседативными свойствами (уменьшает тревогу, ажитацию).

Применение

- Как антидепрессант (внутрь по 0,025 3-4 раза в сутки, при необходимости и с учетом переносимости дозу повышают до максимальной суточной 0,15 для амбулаторных больных и 0,3 - для стационарных)

Н.Э.: такие же как и у имипрамина.

Ф.в.: табл., драже по 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075; 1% р-р в амп. по 2 мл.

Мапротилин (Maprotiline, син. Ludiomil)

Четырехциклический антидепрессант, ингибитор обратного захвата моноаминов.

Угнетает обратный нейрональный захват преимущественно норадреналина и потенцирует таким образом действие этого нейромедиатора в ЦНС.

Антидепрессивное действие, как и при применении трициклических антидепрессантов, развивается постепенно и сочетается с м-холиноблокирующим, α -адреноблокирующим, (которые, однако, выражены заметно слабее, чем у трициклических веществ), а также анксиолитическим и умеренным седативным. В большей степени, по сравнению с ними, повышает судорожную активность ЦНС.

Применение

- Депрессивные состояния различной этиологии, особенно при наличии страха, раздражительности

Назначают внутрь по 0,025-0,075 в 2-3 приема, при необходимости и с учетом переносимости суточную дозу можно повысить до 0,15.

Н.Э.: сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, головные боли, головокружение, парестезии, слабость, вялость, сонливость, аллергические реакции, эпилептические припадки.

Ф.в.: драже 0,01, 0,025, 0,05 и 0,075; 0,5% р-р в амп. по 5 мл.

Амоксапин (Amoxapine, син. Asendin)

Четырехциклический антидепрессант, ингибитор обратного нейронального захвата моноаминов.

Угнетает обратный нейрональный захват преимущественно норадреналина и потенцирует таким образом действие этого нейромедиатора в ЦНС, с чем и связывают антидепрессивные свойства амоксапина.

М-холиноблокирующая, α -адреноблокирующая активность и седативное действие выражены слабее чем у трициклических антидепрессантов.

Будучи метаболитом антипсихотического средства локсапина, проявляет некоторые антипсихотические свойства, обусловленные блокадой дофаминовых рецепторов в ЦНС.

Сочетание антидепрессивных и антипсихотических свойств делает амоксапин особенно полезным для лечения депрессий у больных психозами.

Назначают внутрь по 0,15-0,3 в 3-4 приема.

Н.Э.: из-за антагонизма к дофамину может вызывать экстрапирамидные нарушения, пролактинемия и связанные с ней галакторея, аменорея и гинекомастия.

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05, 0,1, 0,15.

Флуоксетин (Fluoxetine, син. Prozac)

Производное феноксипропиламина.

Антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина.

В отличие от трициклических антидепрессантов, практически лишен антихолинергических и антиадренергических свойств и не вызывает побочных эффектов, связанных с ними. Антидепрессивное действие сопровождается умеренным психостимулирующим.

Флуоксетин понижает аппетит и может вызвать снижение массы тела.

Применение

- Депрессия (внутри по 0,02 в сутки однократно утром, при необходимости дозу можно увеличивать на 0,02 еженедельно до максимальной суточной дозы 0,08)
- Булимический невроз (внутри по 0,02 3 раза в сутки)

Н.Э.: состояние тревоги и нервозность, бессонница, анорексия, головные боли, диарея, дерматологические реакции (сыпь, петехии, экхимозы).

Чрезмерное повышение концентрации серотонина, например при угнетении активности моноаминоксидазы ингибиторами MAO, может спровоцировать развитие так называемого «серотонинового синдрома», что сопровождается спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, мышечной ригидностью, гипертермией, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Флуоксетин подавляет активность микросомальных ферментов CYP 3A4 и CYP2D6 и может повышать уровень в крови лекарственных веществ, являющихся субстратами этих ферментов в том числе: трициклических антидепрессантов, галоперидола, клозапина, астемизола, варфарина, в-блокаторов, некоторых бензодиазепинов, карбамазепина.

Ф.в.: капс. 0,02

Сертралин (Sertraline, син. Zoloft)

Производное нафтиламина.

Так же, как и флуоксетин, является селективным ингибитором нейронального захвата серотонина. На нейрональный захват норадреналина, дофамина действует слабо.

Оказывает антидепрессивное действие и подавляет аппетит.

В меньшей степени подавляет активность микросомальных ферментов печени, в связи с чем риск нежелательных лекарственных взаимодействий ниже чем у флуоксетина

Применение

- Лечение тяжелых депрессивных расстройств.

Назначают внутрь по 0,05 в сутки утром или вечером. Через несколько недель, при необходимости, дозу увеличивают на 0,05 еженедельно до максимальной суточной дозы 0,2.

Н.Э.: снижение аппетита, понижение массы тела, снижение половой потенции, диарея, головокружение, сонливость, сухость во рту, потливость, бессонница, тошнота, метеоризм, слабость, тремор, возбуждение, кожная сыпь, зуд, крапивница.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,05 и 0,1.

Тразодон (Trazodone, син. Trittico)

Антидепрессант гетероциклической структуры.

Механизм действия окончательно не установлен, но полагают, что он связан с избирательным нарушением обратного нейронального захвата серотонина и таким образом тразодон проявляет сходство с флуоксетином и сертралином.

В отличие от последних, он имеет более короткий период полувыведения, в связи с чем требует более частого назначения.

Холинолитические свойства практически отсутствуют.

Применение

- Для лечения тяжелой депрессии с тревожностью или без нее
- Может быть использован для лечения болезненной диабетической нейропатии и других видов хронической боли.

Назначают внутрь. Обычные дозы для взрослых при применении в качестве антидепрессанта составляют от 0,19 до 0,4, а для стационарных больных – до 0,6, которые разделяют на 2–3 приема и принимают во время или сразу после еды.

Тразодон хорошо всасывается из ЖКТ. В крови связывается с белками плазмы (до 95 %). Элиминируется, подвергаясь метаболизму в печени и экскретируется с желчью (20%) и с мочой в основном в виде неактивных метаболитов.

Н.Э.: головокружение, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, рвота, неприятный привкус во рту, спутанность сознания, тремор, аллергические реакции, гипотензия, приапизм (длительная болезненная эрекция).

Ф.в.: табл. и капс. 0,025, 0,05 и 0,1, 1% р-р в амп. по 5 мл.

Моклобемид (Moclobemide, син. Aurorix)

Антидепрессант из группы ингибиторов MAO.

Обратимо угнетает функции моноаминоксидазы преимущественно типа А и блокирует окислительное дезаминирование серотонина, в меньшей степени норадреналина, повышая таким образом содержание и усиливая действие этих биогенных аминов в ЦНС.

Стимулирует психомоторную активность, улучшает настроение, снижает чувство тоски, уменьшает двигательную заторможенность.

В отличие от ранее использовавшихся для таких целей нинамида и других неизбирательно действующих ингибиторов МАО не препятствует разрушению тирамина в печени и редко вызывает «сырный синдром».

Антихолинергическими и антиадренергическими свойствами не обладает.

Применение

- Депрессия

Назначают внутрь после еды по 0,3-0,6 в 2-3 приема.

Моклобемид быстро и полностью всасывается. В крови в значительной степени находится в связанном с белками плазмы состоянии. Через тканевые барьеры проходит легко. Почти полностью метаболизируется. Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводится почками.

Н.Э.: головокружение, головная боль, расстройство сна, житация, тревога, спутанность сознания, парестезии, нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, изжога, диарея, запор, реакции гиперчувствительности.

Несовместим с другими антидепрессантами, потенцирует действие симпатомиметиков и опиоидов

Ф.в.: табл. 0,15 и 0,3 покрытые оболочкой.

Пирлиндол (Pirlindolum, син. Pyrazidol)

Производное индола.

Так же как и моклобемид, относится к обратимым ингибиторам моноаминоксидазы типа А и оказывает действие на организм, сходное с ним.

Обладает антидепрессивным действием, которое сочетается с регулирующим влиянием на ЦНС, что выражается в активирующем действии у больных с апатическими депрессиями и в седативном эффекте – у больных с ажитированными состояниями.

Отсутствие холинолитических свойств позволяет применять пирлиндол у пациентов, которым противопоказаны трициклические антидепрессанты (при наличии глаукомы, гиперплазии предстательной железы и т. д..).

Применение

- Депрессии различного генеза

Назначают внутрь, начиная с 0,05-0,075 в сутки, при необходимости и с учетом переносимости, повышая до 0,15-0,3, разделенных в 2-3 приема.

Н.Э.: симптомы возбуждения ЦНС, гипотензия, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,025 и 0,05.

Тианептин (Tianeptine, син. Coaxil)

Антидепрессант трициклической структуры, однако по механизму действия отличающийся от трициклических антидепрессантов, рассмотренных выше. Тианептин вероятнее всего стимулирует (а не ингибирует) нейрональный захват серотонина.

Оказывает тимоаналептическое и анксиолитическое действие: повышает жизненный тонус, вызывает чувство бодрости и прилива энергии без симптомов возбуждения. Нормализует сон, ослабляет соматические симптомы депрессии. Улучшает память и внимание, что связывают с усилением высвобождения ацетилхолина в коре и гиппокампе.

Показан при тревожно-депрессивных состояниях и соматизированных депрессиях.

Назначают внутрь по 0,0125 3 раза в сутки. Переносится хорошо.

Н.Э.: сухость во рту, боли в эпигастральной области, метеоризм, нарушение сна, тремор, анорексия.

Ф.в.: табл. 0,0125.

Миансерин (Mianserin, син. Lerivon)

Так же как и тианептин рассматривается как «атипичный антидепрессант». Атипичность заключается в том, что он не ингибирует обратный нейрональный захват ни норадреналина, ни серотонина. Полагают, что миансерин блокирует пресинаптические β_2 -адренорецепторы и усиливает высвобождение норадреналина и

таким образом его влияния в головном мозгу, что может быть ответственно за антидепрессивный эффект.

Тимоаналептическое действие сочетается с анксиолитическим и умеренным седативным.

Антихолинергическими свойствами не обладает.

Применяется при депрессивных состояниях с заторможенностью и тревогой.

Назначают внутрь, начиная с дозы 0,01 2-3 раза в день. При необходимости и переносимости доза может быть повышена до 0,09 в сутки.

Н.Э.: сонливость, гипотензия, нарушения со стороны крови и печени.

Не совместим с ингибиторами МАО. Усиливает действие алкоголя.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,03.

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, способные избирательно ослаблять, устранять чувство страха, тревоги, психоэмоционального напряжения (anxiety – беспокойство, тревога).

Относятся к лекарственным средствам, действующим на функции ЦНС.

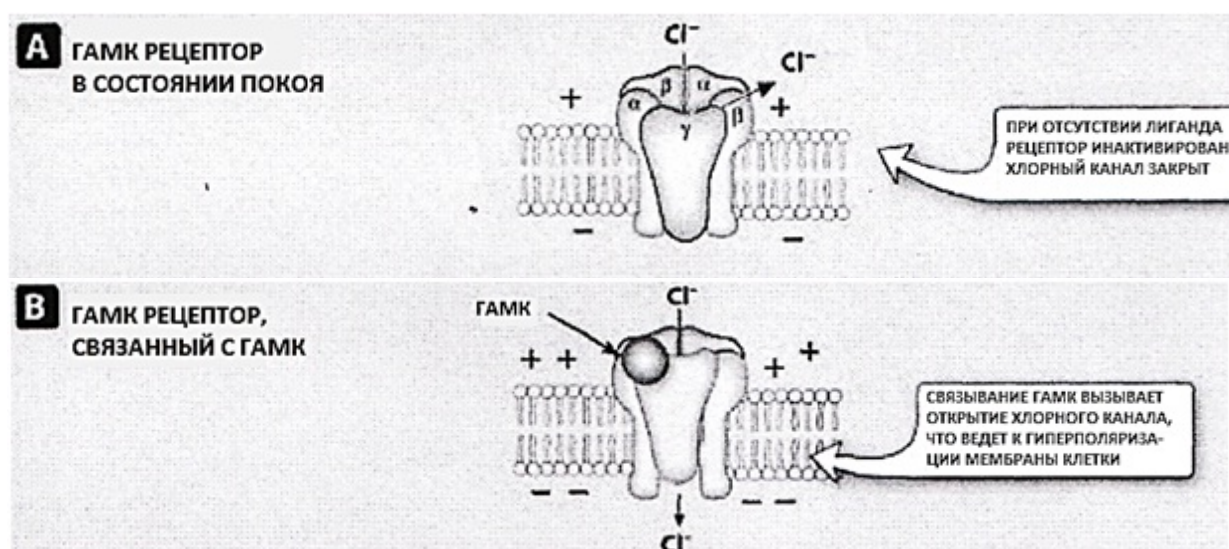
Классификация

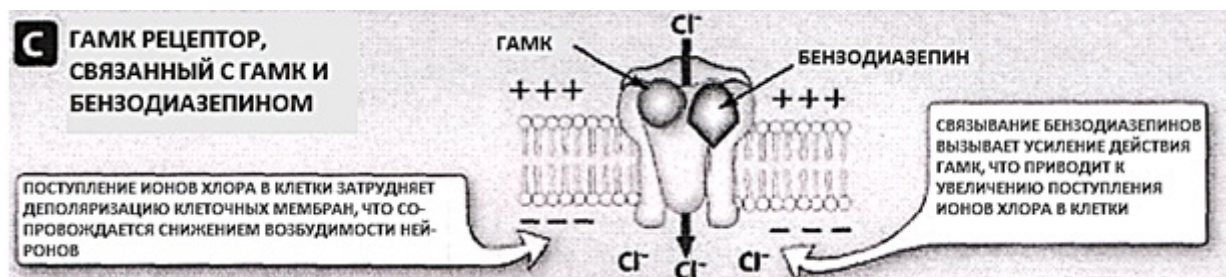
- Анксиолитические средства бензодиазепинового ряда (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, лоразепам, альпразолам, феназепам)
- Анксиолитические средства разных химических групп
 - Азапироны (буспирон)

Бензодиазепины

Это большая группа веществ, являющихся производными 1,4 – бензодиазепина.

Все бензодиазепины хорошо проникают через ГЭБ и оказывают свое влияние на ЦНС, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами. Это рецепторы, структурно связанные с ГАМК_A-рецепторами и хлорными каналами в мембранах нервных клеток. В результате такого взаимодействия повышается сродство (аффинитет) ГАМК_A рецепторов к ГАМК, что ведет к усилению ее влияния на ГАМК_A-рецепторы: усиливается вход ионов Cl⁻ в клетки и возникает гиперполяризация их мембран. Это понижает возбудимость нейронов. В результате в ЦНС, в разных отделах, прежде всего по-видимому в лимбической системе, возможно в коре усиливаются процессы торможения, что, как полагают, и приводит к развитию анксиолитического действия.





Для бензодиазепинов характерно также седативно-гипногенное действие, мышечнорасслабляющее и противосудорожное. Парентеральное введение бензодиазепинов сопровождается амнезией. При длительном применении к ним развивается толерантность и лекарственная зависимость.

Влияния на функции других органов и систем в организме кроме ЦНС бензодиазепины практически не оказывают.

Фармакокинетические свойства бензодиазепинов.

Бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ (обычно в течение 1-2 часов). После внутримышечного введения скорость абсорбции варьирует и зависит от места введения – более быстрое и полное всасывание имеет место при инъекции в дельтовидную мышцу.

Метаболизм бензодиазепинов осуществляется в печени, главным образом, путем окисления, как в активные, так и в неактивные метаболиты, которые затем окончательно инактивируются, подвергаясь глюкуронизации и экскретируются преимущественно с мочой.

В зависимости от скорости элиминации все бензодиазепины разделены на 2 группы:

- с длительным периодом полувыведения (около суток и больше) – хлордиазепоксид, диазепам
- с коротким или средним по длительности периодом полувыведения (альпразолам, клоназепам, нитразепам, эстазолам, оксазепам, лоразепам, темазепам, триазолам)

При повторных введениях бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения возможно накопление исходных соединений или тех или иных фармакологически активных метаболитов, так что эффект после отмены таких бензодиазепинов может сохраняться в течение нескольких дней или даже недель.

Применение

- Лечение тревожных состояний, а также кратковременное купирование симптомов тревоги
- Алкогольная абстиненция (для облегчения таких симптомов как острая ажитация, тремор, угрожающий или острый алкогольный делирий и галлюцинации)
- Для премедикации перед операцией и других неприятных или болезненных процедурах (для достижения седативного эффекта, антеградной амнезии и ослабления чувства тревоги)
- Бессонница
- Судороги, в том числе обусловленные эпилепсией
- Эпилептические припадки и эпилептический статус
- Панические расстройства (состояния тревожности, сопровождающиеся выраженными вегетативными проявлениями)
- Повышение тонуса скелетных мышц (с целью ослабления судорог скелетных мышц, вызванных рефлекторной спастической реакцией на повреждение мышц, связок или суставов, а также ослабления мышечной спастичности при дегенеративных заболеваниях спинного мозга, столбняке)

Бензодиазепины также могут быть использованы при:

- Тошноте и рвоте, обусловленной химиотерапией рака
- Головной боли
- Семейном, старческом или эссенциальном треморе.

Нежелательные эффекты

Сонливость, замедление психомоторных реакций, нарушение координации движений, ослабление памяти, поведенческие расстройства, особенно у детей, слабость, головная боль, диплопия, диспептические расстройства, тремор, нарушения менструального цикла, снижение либидо, нарушение функции печени, аллергические реакции, при длительном применении – толерантность и лекарственная зависимость, при внезапной отмене – судороги и другие проявления синдрома отмены (беспокойство, бессонница, тревога и т.п.)

В больших дозах бензодиазепины вызывают брадикардию, гипотонию, угнетение дыхания, кому.

Помощь при передозировке – введение антагониста флумазенила.

Предосторожности

Бензодиазепины не следует назначать лицам, чья работа требует повышенной концентрации внимания, а также быстроты реакции, как, например, во время управления транспортом.

Следует избегать назначения бензодиазепинов беременным из-за риска тератогенного действия, а также вероятности развития лекарственной зависимости или угнетения дыхания у новорожденного ребенка.

Одновременное применение бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими функции ЦНС, в том числе, алкоголем, может усилить их угнетающее действие и привести к острому отравлению.

Люди пожилого возраста и пациенты с нарушениями функций печени или почек или низким содержанием белка в сыворотке крови должны получать меньшие начальные дозы из-за риска угнетения дыхания.

После длительного применения бензодиазепины должны отменяться постепенно, для того, чтобы снизить возможность развития симптомов отмены.

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Хлордiazепоксид (Chlordiazepoxide, син. Napoton, Elenium, Librium)

Анксиолитическое средство (транквилизатор) из группы бензодиазепинов. Один из первых транквилизаторов, внедренный в медицинскую практику.

Связывается с бензодиазепиновыми рецепторами и вызывает таким образом повышение сродства ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, что ведет к усилению тормозных ГАМК-ергических влияний в центральной нервной системе.

Оказывает анксиолитическое, седативно-снотворное, противосудорожное действие. Понижает тонус скелетной мускулатуры. Может вызвать антеградную амнезию. Потенцирует угнетающее действие на ЦНС снотворных, анальгетиков, этилового спирта. На другие органы и системы в терапевтических дозах существенного влияния не оказывает.

Относится к бензодиазепинам с длительным (5-30 часов) периодом полувыведения, в связи с чем при повторных введениях может кумулировать.

Применение

- Как анксиолитическое средство (внутри по 0,005-0,025 3-4 раза в сутки)
- Как седативно-снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутри по 0,05–0,1, при необходимости повторно – до 0,4 в сутки)

Ф.в.: табл., капс., драже по 0,005, 0,01 и 0,025. За рубежом выпускается также в ампулах по 0,1 с приложением специального растворителя. Данная лекарственная форма предназначена для парентерального введения, преимущественно в вену, так как при внутримышечном введении скорость абсорбции малопредсказуема. Внутривенно вводимый хлордiazепоксид реже вызывает флебит и тромбозы чем diaзепам или лоразепам.

Дiazепам (Diazepam, син. Seduxen, Relanium, Sibazon, Valium, Apaurin)

По основным фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и применяется в расчете на анксиолитическое и седативно-снотворное действие, а также, в отличие от хлордиазепоксида, как противосудорожное, мышечнорасслабляющее и антипаническое средство.

Относится к бензодиазепинам с длительным (20-70 часов) периодом полувыведения, в связи с чем при повторном введении может накапливаться как в чистом виде так и в виде активных метаболитов.

Применение

- Как анксиолитическое средство (внутрь по 0,002–0,010 2-4 раза в сутки или в/мыш, в/в 0,005-0,01)
- Как седативно–снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутрь по 0,01 3-4 раза в первые сутки, а затем по 0,005 3-4 раза в день или в/мыш, в/в 0,01 через 3-4 часа)
- Для премедикации перед электроимпульсной терапией, эндоскопическими процедурами и т.п. (в/в 0,005-0,015 за 5-10 мин. до процедуры)
- Как противосудорожное средство (внутрь по 0,002-0,004 2-4 раза в сутки, при эпилептическом статусе и тяжелых повторных судорожных припадках – в/в, вначале 0,0005-0,001, при необходимости повторно каждые 10-15 мин. до высшей дозы 0,03)
- Как миорелаксант (внутрь по 0,002-0,01 3-4 раза в сутки или в/мыш, в/в по 0,005-0,01 при необходимости повторно через 3-4 часа)

Из парентеральных путей введения предпочтение следует отдавать внутривенному из-за непостоянной и труднопредсказуемой скорости абсорбции из мест внутримышечной инъекции. При этом, однако, следует иметь ввиду несколько важных обстоятельств:

- Внутривенное введение диазепама часто приводит к развитию тромбоза
- Для уменьшения вероятности развития тромбоза не следует вводить диазепам в мелкие вены тыльной стороны кисти или запястья.
- Непрерывную внутривенную инфузию проводить не рекомендуется, поскольку диазепам может выпадать в осадок и абсорбироваться пластиковыми материалами инфузионных систем.

Ф.в.: табл. по 0,001, 0,002, 0,005 и 0,01, 0,5% р-р в амп. по 2 мл.

Оксазепам (Oxazepam, син. Nozepam, Tazepam)

По строению и фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако уступает им по противосудорожной и мышечнорасслабляющей активности, а также оказывает менее резкое действие чем диазепам, что, по-видимому, связано с тем, что при приеме внутрь он медленнее всасывается – является одним из наиболее медленно всасывающихся бензодиазепинов.

Применение

- Как анксиолитическое средство (внутрь по 0,01-0,03 3-4 раза в день)
- Как седативно–снотворное средство при алкогольной абстиненции (внутрь по 0,015-0,03 3-4 раза в сутки)

Назначение оксазепама детям до 6 лет не рекомендуется.

Ф.в.: табл. по 0,01, 0,015 и 0,03.

Феназепам (Phenazepam)

Является анксиолитическим средством, разработанным в 80-е годы в бывшем СССР.

По анксиолитической активности превосходит другие бензодиазепины. Оказывает также выраженное противосудорожное, мышечнорасслабляющее и гипногенное действие. Потенцирует действие снотворных и наркотических средств.

Применение

- Невротические состояния с тревогой и напряжением
- Купирование алкогольной абстиненции
- Для премедикации

Назначают внутрь по 0,00025 – 0,005 в сутки. Максимальная суточная доза – 0,01.

Ф.в.: табл. по 0,0005, 0,001 и 0,0025, 0,1% и 0,3% р-р в амп. по 1 мл.

Медазепам (Medazepam, син. Nobrium, Rudotel)

Как и другие транквилизаторы производные бензодиазепина, оказывает анксиолитическое, успокаивающее, снотворное, мышечнорасслабляющее, противосудорожное действие. Однако мышечнорасслабляющая активность и гипногенно-седативные свойства выражены слабо и при назначении медазепам в дневное время он в меньшей степени влияет на работоспособность по сравнению с предыдущими анксиолитиками, что позволяло ранее рассматривать его в качестве так называемого «дневного транквилизатора».

Применение

- Невротические состояния с тревогой и напряжением (внутри по 0,005 3 раза в день, при необходимости и с учетом переносимости дозу можно постепенно увеличить до макс. сут. 0,045)

Ф.в.: табл. по 0,01.

Альпразолам (Alprazolam, син. Xanax, Zoldac)

Относится к бензодиазепинам с коротким или средним по длительности периодом полувыведения ($T_{1/2}=12$ часов) в связи с чем действие быстро прекращается после предыдущего приема, что может спровоцировать развитие синдрома отмены (беспокойство, бессонница, судороги и т.п.).

Применение

- Как анксиолитическое средство (внутри по 0,00025-0,0005 3 раза в день, при необходимости повышая дозу до 0,004)
- Как антипаническое средство (внутри по 0,0005 3 раза в сутки, при необходимости и с учетом переносимости увеличивая до 0,01).

Ф.в.: табл. 0,00025 и 0,0005.

Анксиолитические средства разных химических групп

Буспирон (Buspirone, син. BuSpar)

Анксиолитическое средство из группы азапиранов (азаспиродеканедионов).

Механизм его действия не связан с влиянием на бензодиазепиновые рецепторы. Он является парциальным агонистом серотониновых 5-НТ_{1А} рецепторов. Активация этих рецепторов сопровождается подавлением активности серотонинергических нейронов, снижением синтеза и высвобождения серотонина, а при длительном применении может приводить к снижению количества серотониновых рецепторов (5-НТ₂) в ЦНС, что в совокупности, как полагают, и обеспечивает анксиолитическое действие буспирона.

В отличие от бензодиазепинов, подавление тревоги не сопровождается чрезмерным седативным и снотворным эффектом. Он не замедляет психомоторных реакций и может применяться во время управления автотранспортом.

Буспирон не оказывает противосудорожного и мышечнорасслабляющего действия и, по-видимому, не вызывает развития толерантности и лекарственной зависимости.

Действие буспирона развивается медленно, в течение недели, что не позволяет использовать его для оказания неотложной терапии тревожных состояний.

Применение

- Невротические состояния с тревогой и психоэмоциональным напряжением (внутри по 0,005 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают на 0,005 каждые 3-4 дня. Макс. сут. доза – 0,045).

Буспирон хорошо и быстро всасывается из ЖКТ, но биодоступность не высокая из-за выраженного метаболизма в печени.

Период полувыведения буспирона составляет 2-4 часа и при нарушении обезвреживающей функции печени может значительно увеличиваться.

Н.Э.: сердцебиение, возбуждение, диспепсические расстройства, парестезии, миоз.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов

Флумазенил (Flumazenil, син. Anexate, Romazicon)

Производное имидазобензодиазепина.

Является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Связывается и блокирует бензодиазепиновые рецепторы и нарушает таким образом взаимодействие с ними агонистов, в том числе бензодиазепинов, что приводит к прекращению или ослаблению их действия на организм.

Используется в основном при передозировке бензодиазепинов.

Назначают внутривенно, начиная с 0,2-0,3 мг, при необходимости повторно, обычно по 0,1 мг каждые 60 сек до суммарной дозы 2 мг.

Действие развивается быстро, и сохраняется около 0,7-1,3 часа.

Н.Э.: возбуждение, оглушение, тошнота, рвота, судороги.

Ф.в.: 0,01% р-р для инъекций в амп. по 5 и 10 мл.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые при их резорбтивном действии способствуют засыпанию и обеспечивают необходимую продолжительность сна.

Относятся к веществам, угнетающим ЦНС.

Классификация

- Бензодиазепины (нитразепам, флунитразепам, флуразепам, темазепам, триазолам)
- Барбитураты (амобарбитал)
- Снотворные средства разной химической природы (зопиклон, золпидем, залеплон)
- мелатонин

Нитразепам (Nitrazepam, син. Radedorm, Eunoctin, Mogadon)

Производное 1,4-бензодиазепина.

Проникает в центральную нервную систему, где взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами. В результате повышается сродство ГАМК_A рецепторов к действию этого тормозного нейромедиатора, усиливается вход ионов Cl⁻ в нервные клетки, развивается гиперполяризация их мембран, что приводит к угнетению возбудимости нейронов и ЦНС в целом и сопровождается возникновением анксиолитического, гипногенного, мышечнорасслабляющего и противосудорожного эффектов.

В отличие от производных бензодиазепина из других групп (анксиолитиков, противосудорожных) обладает более выраженными гипногенными свойствами: укорачивает латентную фазу наступления сна, уменьшает число пробуждений и увеличивает общую продолжительность сна.

Применяют

- Как седативно снотворное и противосудорожное средство

Назначают внутрь по 0,005-0,01 перед сном.

Н.Э.: нарушение структуры сна (укорачивает фазу быстрого сна), постсомническое действие (сонливость, вялость, мышечная слабость, замедление психических и двигательных реакций, нарушение координации движений и способности концентрации внимания), антеградная амнезия, головная боль, диплопия, диспепсические расстройства, тремор, нарушение менструального цикла, снижение либидо, нарушения функций печени, аллергические реакции, при длительном применении – толерантность и лекарственная зависимость, при внезапной отмене судороги и другие проявления синдрома отмены, в больших дозах – брадикардия,

гипотония, угнетение дыхания, кома). Помощь при передозировке – введение антагониста флумазенила.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

Флунитразепам (Flunitrazepam, син. Rohypnol)

По структуре и действию близок к нитразепаму.

Оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие.

Применение

- При бессоннице (внутрь по 0,001-0,002 перед сном)
- Для премедикации (в/мыш. по 0,001-0,002)
- Для введения (индукции) в наркоз (в/в 0,001-0,002)

Флунитразепам относится к бензодиазепинам с длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 19-34 часа) в связи с чем после прекращения сна может наблюдаться выраженное последствие (сонливость, снижение внимания, замедление реакций, нарушение памяти, мышечная слабость и т.п.), вызывает галлюцинации, а при повторном применении может кумулировать.

Ф.в.: табл. 0,001 и 0,002, 0,2% р-р в амп. по 2 мл.

Флуразепам (Flurazepam, син. Staurodorm, Dalman)

В организме превращается в активный метаболит, который очень медленно выводится из организма ($T_{1/2}$ 30-40 часов), в связи с чем действующие концентрации в крови сохраняются несколько дней, и при повторных введениях кумулирует, так что на вторую или третью ночь последовательного приема эффективность флуразепама повышается.

Применение

- Только как седативно-снотворное средство.

Назначают внутрь по 0,015 – 0,03.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,015 и 0,03.

Темазепам (Temazepam, син. Signoram)

Относится к бензодиазепинам с коротким или средним по длительности периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 8-15 часов) и при повторном приеме кумулирует в меньшей степени по сравнению с предыдущими, а после прекращения дальнейшего введения быстро элиминируется.

Применяют только как седативно-снотворное средство.

Назначают внутрь по 0,01.

Ф.в.: табл., капс. 0,015 и 0,03.

Триазолам (Triazolam, син. Halcion)

Относится к бензодиазепинам с одним из самых коротких периодов полувыведения ($T_{1/2}$ 1,5-5,5 часа).

При повторном приеме практически не кумулирует, а после прекращения дальнейшего поступления в организм – быстро выводится и может спровоцировать развитие синдрома отдачи (беспокойство, судороги, бессонница, кошмарные сновидения).

Применение

- Только как седативно-снотворное средство. Особенно может быть полезным для профилактики и лечения временной бессонницы, связанной с внезапными изменениями режима сна.

Назначают внутрь по 0,000125-0,00025. При этом следует иметь в виду, что, как и при применении других бензодиазепинов с коротким периодом полувыведения, для триазолама характерен синдром отдачи (рикошета, rebound-syndrom) – беспокойство, судороги и т.п. после пробуждения, бессонница, кошмарные сновидения – при внезапной отмене.

Ф.в.: табл. 0,000125.

Амобарбитал (Amobarbital, син. Amytal, Aestimalum)

Относится к производным барбитуровой кислоты.

Сама барбитуровая кислота влияния на ЦНС не оказывает.

Механизм действия связан с активацией ГАМК-рецепторов и усилением действия на ЦНС тормозного медиатора ГАМК и инактивацией АМРА-рецепторов и ослаблением действия возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата.

В совокупности такое действие амобарбитала (и других барбитуратов) вызывает торможение центральной нервной системы, которое в зависимости от дозы может проявляться седативным эффектом, гипногенным, наркотическим и, наконец, комой.

В качестве снотворного применяют в настоящее время реже чем бензодиазепины.

В отличие от бензодиазепинов амобарбитал (и другие барбитураты):

- Нарушает структуру сна
- Вызывает более выраженное последствие
- Индуцирует (повышает активность) микросомальных ферментов печени, в связи с чем ускоряет свой собственный метаболизм (что отчасти объясняет появление привыкания к барбитуратам), а также может нарушать метаболизм других лекарств, являющихся субстратами этих ферментов.

Амобарбитал, также как и бензодиазепины вызывает развитие толерантности и лекарственную зависимость.

Применяют в качестве снотворного внутрь по 0,1-0,2 за 15-30 минут до сна.

Н.Э.: седативное действие, сонливость, неврологические (атаксия, нистагм) и поведенческие расстройства, реакции гиперчувствительности (сыпь, эритема, эксфолиативный дерматит, тромбоцитопения), мегалобластная анемия, остеомалация, при передозировке – угнетение дыхания и кровообращения из-за подавления функций дыхательного и сосудодвигательного центров. Помощь при передозировке – проведение общереанимационных мероприятий.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,2.

Зопиклон (Zopiclone, син. Imovan)

Производное циклопирролона.

Не смотря на различие в структуре, по механизму действия и фармакологическим свойствам сходен с бензодиазепинами. Так же как и они активизирует ГАМК-ергические процессы в ЦНС, что, как полагают, и приводит к возникновению гипногенного эффекта.

Относится к снотворным средствам средней продолжительности действия.

Применяют при затруднении засыпания, частых ночных пробуждениях и нарушениях сна невротического происхождения.

Назначают внутрь по 0,0075 – 0,015 перед сном.

Н.Э.: имеет горький вкус и может вызвать появление чувства горечи во рту, тошноту, рвоту, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,0075.

Золпидем (Zolpidem, син. Zoldem)

Производное имидазопиридина с преимущественным влиянием на ω_1 подтип бензодиазепиновых рецепторов.

Оказывает гипногенное действие, проявляющееся укорочением латентной фазы наступления сна и удлинением общей продолжительности сна при бессоннице.

Противосудорожным, мышечно–расслабляющим, анксиолитическим действием не обладает.

Показан для кратковременного лечения бессонницы.

Назначают внутрь по 0,005-0,010 за 20-30 минут до сна.

Н.Э.: постсомническое действие (сонливость, поведенческие нарушения, антеградная амнезия), диспепсические расстройства, нарушение зрения, лекарственная зависимость при длительном применении.

Доксиламин (Doxylamine, син. Donormil)

По химической структуре и действию близок к дифенгидрамину - блокатору гистаминовых H_1 -рецепторов. Отличается от него более выраженным снотворным действием в связи с чем используется в качестве снотворного средства для облегчения засыпания и нормализации общей продолжительности сна.

Обладает противоаллергическими свойствами и м-холинолитической активностью.

Назначают внутрь по 0,015-0,03 за 15-30 минут до сна.

Н.Э.: дневная сонливость, а также, обусловленные м-холинолитическими свойствами, сухость во рту, нарушение остроты зрения, задержка мочеиспускания, запоры.

Ф.в.: табл. по 0,01.

Мелатонин (Melatonin, син. Meloset Melaxena)

Является лекарственным средством гормона эпифиза (шишковидной железы) мелатонина и проявляет действие на организм, сходное с ним: в больших дозах (80 мг) индуцирует наступление сна, в низких (2-10 мг) - усиливает желание отойти ко сну, не вызывая при этом угнетения ЦНС.

Показан при нарушениях сна в связи с изменением часового пояса, посменной работой, а также для ослабления нежелательных эффектов, связанных с отменой снотворных у лиц с зависимостью к их действию.

В качестве снотворного назначают внутрь по 3 мг перед сном.

Н.Э.: сонливость, отеки.

Ф.в.: табл по 0,003.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Лекарственные средства, оказывающие стимулирующее влияние на функции ЦНС (головного мозга), что проявляется повышением психической и двигательной активности.

При применении психостимуляторов повышается умственная и физическая работоспособность, концентрация внимания, увеличивается скорость рефлексов, физическая выносливость, снижается усталость, потребность во сне и пище.

По химической природе психостимуляторы можно разделить на следующие группы:

- производные фенилалкиламина (амфетамин)
- производные сидномина (сиднокарб)
- производные метилксантина: (кофеин)

Амфетамин (Amphetamine, син. Phenamin)

Производное фенилалкиламина. Сходен по структуре и фармакологическим свойствам с алкалоидом эфедрином, относящимся к симпатомиметическим средствам.

Проникает в ЦНС и вызывает высвобождение нейромедиаторов норадреналина и дофамина из пресинаптических окончаний, а также несколько уменьшает их обратный нейрональный захват, усиливая таким образом адренергические и дофаминергические влияния в ЦНС.

Вызывает эйфорию, повышает физическую и умственную работоспособность, устраняет усталость, уменьшает аппетит.

Симпатомиметическое действие на периферии сопровождается повышением АД, тахикардией, что связано с повышением высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и усилением в связи с этим его стимулирующего влияния на адренорецепторы сердца и сосудов.

Из пищеварительного тракта всасывается хорошо. Быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Частично подвергается метаболизму в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения - около 12 часов. Подкисление мочи может ускорить выведение.

При длительном применении кумулирует. Вызывает привыкание и лекарственную зависимость, при отмене - абстинентный синдром.

В настоящее время применение амфетамина ограничено. Возможными показаниями являются нарколепсия и другие состояния, сопровождающиеся сонливостью, вялостью, повышенной утомляемостью. Иногда его используют для повышения работоспособности при утомлении.

Назначают внутрь по 0,005-0,01 1-2 раза в день. Действие после однократного приема сохраняется около 2-8 часов.

Н.Э.: возбуждение, бессонница, тахикардия, повышение АД, аритмии, психотические нарушения.

Ф.в.: табл. 0,01.

Сиднокарб (Sydnocarb, син. Mesocarb)

Психостимулирующее средство из группы сиднониминов. По механизму своего действия является симпатомиметиком с преимущественно центральным действием.

Проникает через ГЭБ и вызывает усиление высвобождения из адренергических нейронов медиатора норадреналина, усиливая таким образом его влияния в ЦНС. Это приводит к развитию психостимулирующего эффекта: снимается усталость, повышается психическая и физическая работоспособность, улучшается настроение, уменьшается сонливость и ослабляется чувство голода. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Стимулирующее действие развивается постепенно.

Обладает менее выраженным по сравнению с амфетамином симпатомиметическим действием на периферии, в связи с чем реже вызывает увеличение частоты и силы сердечных сокращений, сужение периферических кровеносных сосудов и повышение АД.

Сиднокарб применяют при общей слабости, астении, нарколепсии, субдепрессивных состояниях.

Назначают внутрь по 0,005 1-2 раза в день.

Н.Э.: бессонница (не следует принимать на ночь), возбуждение, психотические нарушения, тахикардия, аритмии, диспепсические расстройства, в больших дозах – судороги, при длительном применении - лекарственная зависимость.

Ф.в.: табл 0,005, 0,01 и 0,025.

Кофеин (Caffeine, син. Caffeinum)

Алкалоид, содержащийся в листьях чая, зернах кофе, бобах какао, орехах колы.

1,3,7-метилксантин.

Блокирует аденозиновые рецепторы и таким образом ослабляет угнетающее влияние на ЦНС аденозина, в больших концентрациях угнетает активность фосфодиэстеразы и повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что приводит к усилению биоэлектрической активности нейронов. В большей степени стимулирует кору головного мозга, с чем и связывают развитие психостимулирующего эффекта.

Кофеин стимулирует центры продолговатого мозга: дыхательный и сосудодвигательный и обладает аналептическими свойствами.

Прямое действие кофеина на периферии сопровождается повышением частоты и силы сердечных сокращений, расслаблением гладкой мускулатуры внутренних органов, повышением сократимости скелетных мышц, увеличением диуреза. Непосредственное действие на гладкие мышцы сосудистой стенки вызывает их расслабление. Однако сосудорасширяющее действие проявляется только со стороны коронарных сосудов и сосудов почек, сосуды других внутренних органов и мозга под влиянием кофеина суживаются.

Кофеин повышает артериальное давление, что особенно проявляется при гипотензии. Нормальное давление крови кофеин практически не изменяет или незначительно его повышает.

Применение.

В качестве психостимулятора для повышения работоспособности, устранения усталости, сонливости - внутрь по 100-200 мг, при необходимости повторно не ранее чем через 3-4 часа.

Назначают также при мигрени и сходных состояниях в комбинации с аспирином, ацетаминофеном и алкалоидами спорыньи.

Н.Э.: бессонница, беспокойство, возбуждение, тошнота, рвота, тахикардия, аритмии. При длительном применении возможно развитие привыкания и психической зависимости (теизм).

Противопоказан при артериальной гипертензии, бессоннице, ишемической болезни сердца, глаукоме.

Ф.в.: табл. 0,1, комбинированные лекарственные средства «Кофетамин», «Цитрамон», «Седалгин», «Колдрекс», «Пенталгин», др.

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Группа психотропных средств, основной эффект которых определяется способностью улучшать процессы памяти и обучения, когнитивные функции, нарушенные вследствие заболеваний или агрессивных воздействий (noos - ум, разум, мышление, tropos - направление, стремление).

Пирацетам (Piracetam, син. Nootropil)

Производное пирролидона. Является циклическим аналогом ГАМК.

Проникает в ЦНС и оказывает стимулирующее влияние на умственную деятельность (мышление, обучение и память) при ее недостаточности.

Механизм действия связывают с влиянием на пластические и энергетические процессы в нервной ткани, что сопровождается усилением образования РНК, повышением утилизации глюкозы и ускорением оборота АТФ и интенсификацией межнейронных связей.

Улучшает кровообращение в ишемизированной ткани мозга и обладает антигипоксическими свойствами.

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и, в отличие от ГАМК, проникает через ГЭБ. Избирательно накапливается в коре головного мозга. Из организма выводится почками, преимущественно в неизменном виде.

Применяется при умственной недостаточности, связанной с хроническими сосудистыми и дегенеративными заболеваниями головного мозга, черепно-мозговых травмах и других поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, при умственной отсталости у детей.

Назначают внутрь (по 0,4 3 раза в день, при необходимости повышая дозу до 3,2 грамм в сутки), внутримышечно и внутривенно (начиная с 2-4 грамм, повышая до 4-12 грамм в сутки). Курс лечения пирацетамом продолжается от 2-3 недель до 2-6 месяцев.

Переносится хорошо. Из побочных эффектов отмечают головные боли, тошноту, раздражительность, нарушение сна, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл. 0,2, капс. 0,4, 20% р-р в амп. по 2 мл.

Винпоцетин (Vinpocetine, син. Cavinton)

Полусинтетическое производное алкалоида девинкана, содержащегося в растении барвинке малом.

Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ в клетках.

Расширяет мозговые сосуды и обладает антиагрегантным действием, что в совокупности приводит к усилению кровообращения, улучшению микроциркуляции и увеличению доставки кислорода к мозговой ткани и замедлению инволюционных расстройств.

Применяют при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и других заболеваниях, сопровождающихся нарушением памяти, головокружением.

Назначают внутрь по 5-10 мг 3 раза в сутки или внутривенно капельно 8-10 мг/кг в сутки .

Н.Э.: при внутривенном введении возможны гипотензия, тахикардия.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,5% р-р в амп. по 2 мл.

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, оказывающие оживляющее (аналептическое) действие.

Механизм действия связан с стимулирующим влиянием на ЦНС, прежде всего жизненно важные центры продолговатого мозга дыхательный и сосудодвигательный.

Кофеин бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas, син. Caffeine-sodium benzoate)

Легко растворимая в воде соль кофеина.

Вводится под кожу. Симулирует кору, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может привести к восстановлению функций мозга, дыхания и кровообращения, особенно при их нарушениях, обусловленных угнетением функций ЦНС.

Оказывает также прямое стимулирующее влияние на сердце. Расслабляет гладкую мускулатуру, но повышает сократимость скелетной. Увеличивает диурез.

Имеет узкий диапазон доз, в которых проявляется аналептическое действие и при передозировке может вызвать развитие судорог.

Показанием к применению может быть угнетение функций ЦНС и сердечно-сосудистой системы при инфекционных и других заболеваниях, отравлениях, в том числе снотворными и наркотическими средствами, алкоголем.

Ф.в.: 10% и 20% р-р в амп. по 1 и 2 мл.

Бемегрид (Bemegride, син. Ahypnon)

Производное пиперидина.

Будучи сходным по структуре с барбитуратами, конкурирует с ними за места связывания и таким образом является антагонистом барбитуратов.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга и вызывает увеличение частоты и амплитуды дыхания и повышение АД, особенно при их нарушении, обусловленном угнетением функций ЦНС. Ускоряет восстановление психомоторных реакций в период выхода из наркоза.

Может быть использован при остром отравлении барбитуратами, восстановления дыхания при барбитуратном наркозе (внутривенно по 2-5 мл 0,5% р-ра до полного восстановления дыхания).

Превышение рекомендуемых доз может привести к развитию судорог, тошноты, рвоты.

Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 10 мл.

Никетамид (Niketamid, син. Cordiamin)

25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты.

Аналептическое средство со смешанным механизмом действия.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры, а также опосредованное, обусловленное стимуляцией синокаротидной зоны. Вызывает увеличение амплитуды и частоты дыхания и повышение АД, особенно при их нарушении, обусловленном угнетением функций ЦНС.

В качестве аналептика назначают внутривенно, подкожно и внутримышечно в дозах от 1-2 мл до 3-5 мл.

Показаниями могут быть отравления средствами для наркоза, снотворными, алкоголем, асфиксия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс.

Н.Э.: может спровоцировать возникновение судорог, аллергические реакции.

Ф.в.: амп по 1 и 2 мл.

Камфора (Camphora)

Производное пинена, получаемое синтетическим путем или из древесины камфорного дерева или пихтового масла.

При подкожном введении оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры.

Оказывает также прямое стимулирующее влияние на сердце, вызывая повышение чувствительности миокарда к действию катехоламинов.

Обладает раздражающим действием и при нанесении на зоны Геда вызывает отвлекающий и трофический эффекты, что проявляется ослаблением боли и усилением кровотока в соответствующих органах.

Показанием к назначению камфоры могут быть : острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, угнетение дыхания при инфекционных заболеваниях, отравлениях снотворными и наркотическими средствами.

Н.Э.: образование олеом при подкожном введении, аллергические реакции.

Ф.в.: 20% р-р в масле в амп. по 1 и 5 мл.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

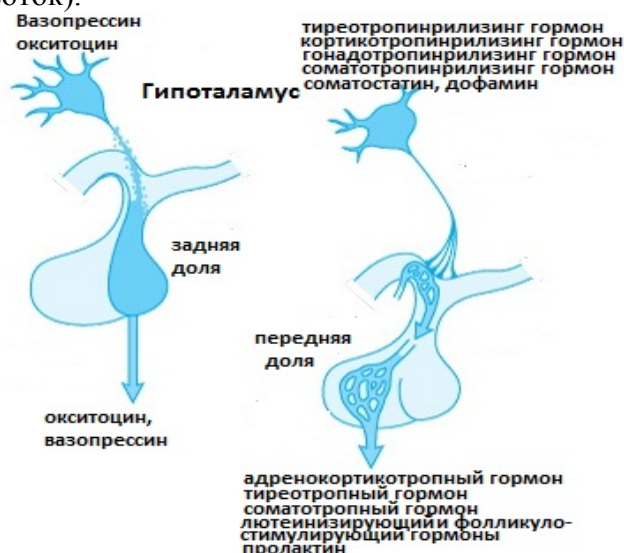
К этой группе относятся лекарственные средства с активностью гормонов человека.

Сюда же, условно, могут быть отнесены также и некоторые другие вещества, не обладающие гормональной активностью, но оказывающие существенное влияние на синтез, выделение или действие гормонов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМУСА

Гипофиз – это небольшая эндокринная железа с массой около 600 мг, расположенная под твердой мозговой оболочкой и непосредственно связанная с головным мозгом.

Состоит из аденогипофиза (содержит железистые клетки, способные самостоятельно синтезировать гормоны) и нейрогипофиза (гормоны которого синтезируются в гипоталамусе, откуда поступают в эту часть гипофиза и затем попадают в системный кровоток).



Гипофизарные гормоны либо контролируют функции других эндокринных желез, либо непосредственно влияют на метаболические процессы в тканях исполнительных органов.

Все гормоны гипофиза по своей химической природе являются пептидами, не проникающими в клетки и действующими посредством взаимодействия со

специфическими рецепторами, локализованными на цитоплазматических мембранах клеток-мишеней.

Продукция гипофизарных гормонов в свою очередь зависит от различных факторов (пола, возраста, уровня гормонов в крови, состояния организма, приема лекарств и т.п., условий внешней среды обитания), в том числе регулируется гормонами гипоталамуса.

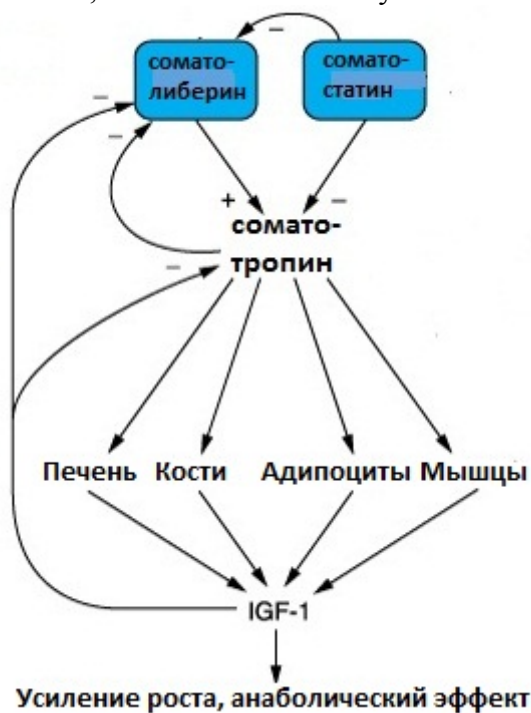
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С АКТИВНОСТЬЮ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА ЧЕЛОВЕКА

Соматотропин (Somatotropin, син. Biosoma, Saizen, Genotropin)

Лекарственное средство человеческого гормона роста, продуцируемого передней долей гипофиза. Получен с помощью методов генной инженерии.

Пептид, содержащий 191 аминокислотных остатка.

Связывается со специфическими рецепторами цитоплазматической мембраны клеток и стимулирует синтез соматомединов (инсулиноподобных факторов роста) в печени и других тканях. Оказывает анаболическое действие: повышает транспорт аминокислот в клетки и синтез белка, что сопровождается усилением образования хрящевой ткани, роста скелета, мышечной массы и увеличением размеров внутренних органов.(Рис.):



Используется для стимуляции роста у детей. При закрытии зон роста в костях – противопоказан.

Применение:

- Отставание в росте у детей из-за дефицита гормона роста (гипофизарный нанизм). Назначают под кожу, обычно по 0,07-0,1 МЕ/кг в день 6-7 раз в неделю. Лечение продолжают до закрытия зон роста или до достижения желаемого результата.
- Другие нарушения роста в пубертатном периоде, например, при хронической почечной недостаточности (п/к 0.14 МЕ/кг в день)
- Может быть использован в расчете на анаболическое действие, при СПИДе, ожогах и т.п.

Н.Э.: гипергликемия (соматомедины нарушают связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, что, в сочетании с усилением гликонеогенеза и липолиза под влиянием соматотропина, может приводить к уменьшению утилизации глюкозы

тканями), глюкозурия, боли в костях, задержка жидкости в организме, аллергические реакции, акромегалия.

Ф.в: порошок для инъекций во флаконах по 4, 8, 16 и 24 МЕ.

Серморелин (Sermorelin, син. Geref)

Синтетический пептид из 29 аминокислот, представляющий собой концевой фрагмент молекулы соматолиберина – гипоталамического гормона, стимулирующего секрецию гормона роста гипофиза.

Связывается со специфическими рецепторами на клетках передней доли гипофиза, активирует аденилатциклазу, повышает содержание цАМФ в соматотрофах, что вызывает усиление высвобождения гормона роста.

Влияния на секрецию других гипофизарных гормонов не оказывает.

Используется с диагностическими целями, у детей с отставанием в росте от сверстников, обусловленным низким уровнем гормона роста, для определения возможной причины дефицита этого гормона.

Назначают внутривенно в дозе 1 мкг/кг, после этого определяют уровень в крови соматотропного гормона – адекватное повышение его содержания указывает на недостаточность гипоталамуса; отсутствие изменений может свидетельствовать в пользу гипофизарной недостаточности.

С лечебными целями, то есть в расчете на восполнение возможного дефицита соматолиберина и стимуляцию, таким образом, роста, не используется, главным образом из-за кратковременной продолжительности действия, что требует многократных инъекций в течение суток, в то время как соматотропин можно вводить всего лишь 1 раз в день или даже через день.

Н.Э.: болезненность в месте инъекции, гиперемия лица, головная боль, тошнота, рвота.

Ф.в: флак. 0,0001, амп. 0,00005.

Соматостатин (Somatostatin, син. Modustatin, Stilamin)

Относится к гипоталамическим гормонам, хотя обнаружен и в других органах, в частности в ЖКТ и поджелудочной железе.

Пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Получен синтетическим путем.

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

В гипофизе связывается со специфическими рецепторами, ингибирует аденилатциклазу и уменьшает содержание цАМФ, что вызывает торможение высвобождения соматотрофами гормона роста.

Соматостатин ингибирует секрецию и других гормонов гипофиза, в частности пролактина, а также выделение гастроинтестинальных гормонов:

- Ингибирует высвобождение инсулина и глюкагона поджелудочной железой
- Угнетает высвобождение гастрина и уменьшает секрецию HCl в желудке
- Тормозит секрецию холецистокинина, секретина и уменьшает таким образом экзокринную функцию поджелудочной железы
- Ингибирует секрецию мотилина, холецистокинина, что может вызвать атонию желчного пузыря, желудка, тонкого кишечника
- Ингибирует выделение вазоактивных интестинальных пептидов и снижает вследствие этого кровоток в почках, печени, мезентериальных сосудах, слизистой желудка

Действует непродолжительно (период полуэлиминации всего 1-3 минуты), в связи с чем используется для проведения кратковременной неотложной терапии или с диагностическими целями.

Применение:

- В расчете на сосудосуживающее действие при острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени (в/в, вначале струйно

250 мкг, затем путем непрерывной инфузии со скоростью 250 мкг/час обычно в течение 24-72 часов)

- В расчете на подавление прежде всего экзокринной функции поджелудочной железы и профилактики таким образом аутолиза (самопереваривания) железы при острых и хронических панкреатитах, а также при проведении хирургических операций на поджелудочной железе (в/в капельно со скоростью 250 мкг/час в течение 5 дней)
- Может быть использован в диагностических тестах, требующих подавления продукции гормона роста, инсулина, глюкагона (назначают в соответствие с указаниями фирм-изготовителей наборов).

Н.Э.: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, синдром мальабсорбции, стеаторея, холестаза, холелитиаз, транзиторная гипергликемия, связанные с влиянием на продукцию гастроинтестинальных гормонов.

Ф.в: лиофилизированный порошок для инъекций в амп. по 0,00025, 0,002 и 0,003.

Октреотид (Octreotide, син. Sandostatin)

Синтетический аналог соматостатина.

D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol

Пептид, содержащий 8 аминокислотных остатков. Подобно природному гормону, тормозит секрецию гормона роста гипофизом, а также подавляет продукцию инсулина, глюкагона, гастрина, секретина, вазоактивных интестинальных пептидов.

В отличие от соматостатина не метаболизируется в организме и действует более продолжительно ($T_{1/2}$ около 80 минут), а также, в меньшей степени, по сравнению с ним, подавляет секрецию инсулина.

Применение:

- Лечение больных акромегалией (заболевание, вызванное чрезмерной продукцией гормона роста у взрослых) - п/к по 100-200 мкг 3 раза в день
- Карциноидный синдром и другие гормонпродуцирующие опухоли органов ЖКТ (гастриномы, глюкагономы, инсуломы и т.п.) - п/к 100-600 мкг в день в 2-4 приема.

Н.Э.: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, синдром мальабсорбции, стеаторея, холестаза, холелитиаз, транзиторная гипергликемия, связанные с влиянием на продукцию гастроинтестинальных гормонов.

Ф.в.: 0,005%, 0,01% и 0,05% р-р в амп. по 1 мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АДРЕНКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

Кортикотропин (Corticotropin, син. АСТН)

Лекарственное средство аденокортикотропного гормона, продуцируемого передней долей гипофиза. Для применения в медицинской практике выделяют из гипофиза свиней.

Пептид из 39 аминокислот.

Оказывает стимулирующее влияние на кору надпочечников. Связывается со специфическими мембранными рецепторами, активирует аденилатциклазу и повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что приводит к усилению синтеза и выделения аденокортикостероидных гормонов, преимущественно глюкокортикостероидов.

Это позволяет использовать его для диагностики недостаточности коры надпочечников (нормальное повышение уровня кортизола в плазме после введения кортикотропина, позволяет исключить первичную недостаточность надпочечников), а также для лечения заболеваний, при которых повышение содержания глюкокортикоидов в организме может иметь терапевтическое значение.

Применение:

- Как диагностическое средство при надпочечниковой недостаточности (в/мыш., в/в 20-40 ЕД)
- Заболевания, отвечающие на терапию кортикостероидами (диффузные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма, дерматит, неспецифический язвенный колит, а также другие заболевания воспалительного и аутоиммунного характера) – в/мыш. по 10-20 ЕД 3-4 раза в сутки.

Следует однако заметить, что в настоящее время в ряде стран органопрепараты не используются, поэтому вместо кортикотропина применяют его синтетические аналоги.

Н.Э.: аллергические реакции, при длительном применении – гиперпигментация, а также эффекты, обусловленные повышением содержания в организме глюкокортикоидов и андрогенов.

Ф.в: порошок во флак. по 10, 20, 30 и 40 ЕД.

Тетракозактид (Tetracosactide, син. Sinacten)

Синтетический пептид из 24 аминокислот с последовательностью аналогичной таковой начальному участку адренокортикотропного гормона.

При введении в организм воспроизводит все эффекты, присущие АКТГ и используется по тем же показаниям, что и кортикотропин.

В отличие от лекарственных средств природного гормона, получаемых из тканей мозга животных, риск инфицирования пациентов нейротоксическими вирусами или прионами отсутствует.

Назначают под кожу, может быть назначен внутримышечно или внутривенно: с диагностическими целями – 0,25 мг однократно, с лечебными – по 1 мг 1 раз в день.

Ф.в.: 0,1% суспензия в амп. по 1 мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С АКТИВНОСТЬЮ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Гонадотропин хорионический (Gonadotropin chorionic human, син. Choriogonin, Choragon)

Гормон, продуцируемый плацентой. Получают из мочи беременных женщин.

Гликопротеин. По своей структуре и свойствам близок к лютеинизирующему гормону (ЛГ) гипофиза.

Связывается с теми же рецепторами, что и ЛГ, активирует аденилатциклазу, повышает содержание внутриклеточного цАМФ в клетках-мишенях, что приводит у мужчин, в яичках, к усилению продукции тестостерона, у женщин, в яичниках, – к индукции овуляции и стимуляции синтеза прогестерона.

Применение:

- Крипторхизм (неопущение яичек в мошонку. При этом может иметь место бесплодие в связи с нарушением созревания сперматозоидов из-за более высокой температуры в брюшной полости, чем в мошонке) – в/мыш., по 500–1000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель
- Мужской гипогонадизм (в/мыш. вначале 5000 МЕ 3 раза в неделю на протяжении 12 месяцев до достижения маскулинизации и адекватного уровня тестостерона, после этого дозу снижают до 2000 МЕ 2 раза в неделю, назначая в сочетании с лекарственными средствами менотропинов 75 ЕД 3 раза в неделю до появления сперматозоидов в эякуляте – обычно на протяжении 4 месяцев терапии)
- Бесплодие у женщин, не связанное с первичной недостаточностью функций яичников (для индукции овуляции: в/мыш. 5000-10000 МЕ однократно в подходящую фазу менструального цикла), для стимуляции функции желтого тела – 1500-5000 МЕ на 3-6-9 дни после овуляции

Н.Э.: увеличение яичников, гинекомастия, головная боль, депрессия, аллергические реакции, отеки, обусловленные избыточной стимуляцией функций половых желез.

Ф.в.: порошок для инъекций в амп. или флак. по 500, 1500, 2500 и 5000 МЕ.

Гонадотропин менопаузный (Gonadotropin menopausal human, син. Menotropin, Pergonal, Menogon)

Лекарственное средство гонадотропных гормонов. Получают из мочи женщин, находящихся в менопаузном периоде.

Содержит примерно одинаковое количество фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.

Используют в основном в расчете на действие ФСГ, который, связываясь со специфическими рецепторами клеток-мишеней, активирует аденилатциклазу и повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что приводит к стимуляции гаметогенеза: у женщин – вызывает стимуляцию созревания фолликулов и ооцитов, у мужчин – развитие семенных канальцев и сперматогенез.

Применение:

- Бесплодие у женщин не связанное с первичной овариальной недостаточностью (в/мыш. по 75-150 МЕ ежедневно на протяжении 7-12 дней для стимуляции роста фолликулов, после этого через 1-2 дня для стимуляции овуляции вводят лекарственное средство лютеинизирующего гормона)
- Бесплодие у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом (в/мыш. по 75 МЕ 3 раза в неделю в сочетании с лютеинизирующим гормоном до появления сперматозоидов в эякуляте)

Н.Э.: увеличение яичников, синдром гиперстимуляции яичников (развитие кист, задержка жидкости в организме, асцит, гидроторакс, разрыв кисты с кровоизлиянием в брюшину и шоком, тромбозомболия, многоплодная беременность), гинекомастия, аллергические реакции, тошнота, рвота, головная боль.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. или амп., содержащий 75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ.

Урофоллитропин (Urofollitropin, син. Metrodin)

Лекарственное средство гонадотропных гормонов, получаемое из мочи женщин, находящихся в менопаузе, но содержащий, в отличие от менотропинов, преимущественно ФСГ. Содержание ЛГ незначительное (соотношение ФСГ и ЛГ приблизительно 75 к 1).

Используется по тем же показаниям и в тех же дозах (в пересчете на ФСГ), что и менотропин. Следует заметить, однако, что по эффективности при гипогонадотропном гипогонадизме уступает последним.

Ф.в.: порошок для инъекций в амп. по 75 МЕ.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО
ГОНАДОРИЛИЗИНГ ГОРМОНА И ЕГО АНАЛОГОВ**

Гонадорелин (Gonadorelin, син. Lutrelef, Relefact)

Лекарственное средство натурального гипоталамического гормона, стимулирующего выделение гипофизом гонадотропных гормонов. В настоящее время получен синтетическим путем.

Пептид, содержащий 10 аминокислотных остатка.

Связывается со специфическими рецепторами на поверхности гонадотрофов передней доли гипофиза, что приводит к активации фосфолипазы С, образованию инозитол-3-фосфата, мобилизации внутриклеточного кальция из депо и усилению высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в кровь.

Такое действие, однако, проявляется только при пульсовом поступлении гонадорелина в кровь. При длительном введении гонадорелина с постоянной скоростью стимулирующее действие сменяется на угнетающее.

Применение:

- для индукции овуляции при аменорее, обусловленной первичной недостаточностью гонадотропной активности гипоталамуса (в/в, путем

прерывистой инфузии с помощью специального насоса, по 5-20 мкг каждые 90 минут в течение 7 дней)

- для диагностики гипоталамо-гипофизарной дисфункции при замедленном половом созревании у подростков (в/в в 1-7 дни менструального цикла по 100 мкг)

Н.Э.: многоплодная беременность (из-за индукции одновременного созревания нескольких фолликулов), аллергические реакции, покраснение лица, головная боль, сухость влагалища, снижение либидо.

Ф.в.: амп. 0,0001, 0,0008 и 0,0032.

Гозерелин (Goserelin, син. Soladex)

Синтетический декапептид, аналог натурального гипоталамического гормона гонадорелина. Более активен и имеет большую продолжительность действия, по сравнению с ним.

После введения в организм, в течение первых 1-2 недель действует как стимулятор гипофизарной секреции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), а затем – как ее ингибитор.

Способность гозерелина подавлять выделение гонадотропинов используется при лечении гормонозависимых опухолей репродуктивных органов, а также эндометриоза (заболевания вызванного эктопической локализацией ткани эндометрия).

Применение:

- рак предстательной железы, карцинома молочной железы в постменопаузе, эндометриоз (капсулу-депо вводят под кожу передней стенки живота с помощью специального шприца: 3,6 мг – 1 раз в месяц, 10,8 мг – 1 раз каждые 12 недель)

Н.Э.: обострение опухолевого процесса в начале лечения (из-за первоначальной стимуляции гонадотропной функции гипофиза), климактерический синдром (приливы, головная боль, частая смена настроения, депрессия, снижение либидо, импотенция, остеопороз, сухость влагалища).

Ф.в.: биодеградируемые капсулы-депо в специальном шприце, содержащие 3,6 или 10,8 мг гозерелина.

Бусерелина ацетат (Buserelin acetate, син. Suprefact, Bigonist)

Синтетический аналог натурального гипоталамического гормона гонадорелина, предназначенный для интраназального введения.

При продолжительном поступлении в организм вызывает полную блокаду гонадотропной функции гипофиза. Ослабление стимулирующего влияния фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов на половые железы приводит к снижению уровня половых гормонов в организме и уменьшению их влияний на гормонозависимые ткани.

Применяют при эндометриозе, миоме матки, раке предстательной железы.

Назначают интраназально.

Н.Э.: климактерический синдром (частая смена настроения, нарушения сна, депрессия, головная боль, приливы, сухость влагалища, остеопороз, снижение либидо), аллергические реакции.

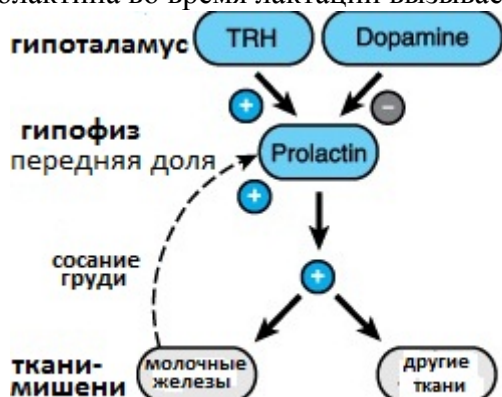
Ф.в.: 0,2% аэрозоль во флак. по 8,5 и 17,5 мл

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИЗМЕНЯЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ПРОЛАКТИНА

Пролактин – пептидный гормон, продуцируемый лактотрофами передней доли гипофиза, хотя может синтезироваться также децидуальными клетками в конце лютеиновой фазы менструального цикла.

Основное физиологическое действие – инициация и стимуляция продукции молока в послеродовой период, что связано с влиянием пролактина на специфические рецепторы молочных желез.

Рецепторы к пролактину обнаружены также и в других тканях, в частности в гипоталамусе, печени, гонадах, предстательной железе, Т-лимфоцитах, однако физиологические эффекты, связанные с влиянием пролактина на эти рецепторы окончательно не определены, хотя известно, например, что повышение уровня пролактина во время лактации вызывает подавление нормального менструального цикла.



Сам пролактин не находит терапевтического применения. Большее клиническое значение имеют вещества, влияющие на его продукцию, особенно при патологическом ее усилении. Гиперпролактинемия у женщин проявляется галактореей, аменореей и бесплодием, у мужчин – бесплодием, импотенцией и галактореей.

Бромокриптин (Bromocriptine, син. Parlodel)

Синтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина.

Является дофаминомиметиком. Оказывает непосредственное влияние на дофаминовые D₂ рецепторы в головном мозге. Стимуляция таких рецепторов на поверхности лактотрофов вызывает торможение продукции пролактина. Это позволяет использовать бромокриптин для лечения гиперпролактинемии различной этиологии, в том числе, вызванной пролактинпродуцирующей опухолью гипофиза. В последнем случае имеет место также временное торможение опухолевого роста.

Бромокриптин оказывает влияние и на продукцию гормона роста: стимулирует высвобождение гормона у здоровых, но подавляет – у больных акромегалией.

Применение:

- Патологическая гиперпролактинемия, в том числе, обусловленная пролактиномой, а также вследствие приема психотропных средств (внутрь, начиная с 2,5 мг, при необходимости и с учетом переносимости дозу повышают до 20 мг)
- Для прекращения физиологической лактации (после аборта, смерти новорожденного и т.п.) – внутрь по 2,5 мг 2 раза в день в течение 14 дней
- Акромегалия (внутрь, начиная с 2,5 мг, при необходимости дозу повышают до 30 мг)
- Паркинсонизм (внутрь, начиная с 1,25 мг перед сном, при необходимости повышая до 10-20 мг в день, разделенной на 2-3 приема). Возбуждение дофаминовых рецепторов нейронов базальных ядер ЦНС может привести к восстановлению адекватного уровня дофаминергических влияний в экстрапирамидной системе и вызвать ослабление проявлений паркинсонизма.

Н.Э.: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, запор, диарея), обусловленные, как полагают, активацией дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра и таковых в ЖКТ; головокружение, ортостатическая гипотония. В дозах, превышающих 10 мг в сутки, – периферический вазоспазм, спазм коронарных сосудов (как следствие прямого влияния на гладкую мускулатуру сосудистой стенки), судороги, головная боль, психотические расстройства (из-за стимулирующего влияния на дофаминовые рецепторы ЦНС), пептические язвы.

Ф.в.: табл. 0,0025.

Перголид (Pergolide, син. Permax)

Полусинтетическое производное алкалоидов спорыньи.

Близок по структуре к бромокриптину и оказывает действие на организм, сходное с ним. и применяется по тем же показаниям.

Назначают внутрь по 0,75-1 мг 1 раз в день.

Н.Э.: сухость во рту, анорексия, запоры, сонливость.

Ф.в.: табл. 0,00005, 0,00025 и 0,001.

Каберголин (Cabergoline, син. Dostinex)

По химической структуре относится к производным алкалоидов спорыньи.

Стимулирует D₂ рецепторы в головном мозге и блокирует выделение пролактина и вызывает снижение его концентрации в крови.

Отличается длительностью действия.

Применение:

- предотвращение физиологической лактации (внутри 1 мг однократно в первый день после родов)
- прерывание установившейся лактации (внутри по 0,25 мг дважды в день 2 дня подряд)
- лечение гиперпролактинемии, сопровождающейся нарушением менструального цикла и галактореей у женщин и импотенцией и снижением либидо у мужчин (внутри, начиная с 0,25-0,5 мг, при необходимости и с учетом переносимости дозу повышают до эффективной, иногда 4,5 мг в 1-2 приема в неделю)

Н.Э.: тошнота, рвота, боли в животе, запоры, головные боли, головокружение, слабость, бессонница, депрессии, парестезии, приливы, болезненность молочных желез.

Ф.в.: табл. 0,0005.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Окситоцин (Oxytocin synthetic, син. Syntocinon)

Нейрогипофизарный гормон. Получен синтетическим путем. Октапептид.

Механизм действия связан с влиянием на специфические рецепторы в миоэпителии и молочных железах и повышением внутриклеточного содержания ионов кальция.

Оказывает стимулирующее влияние на миоэпителию, особенно к концу беременности, в течение родов и непосредственно после них. Повышает частоту и силу сокращений матки, что способствует изгнанию плода, а в больших дозах – вызывает тонические сокращения миоэпителии, что приводит к пережатию сосудов, проходящих в его толще и остановке маточного кровотечения.

Действуя на миоэпителиальные элементы молочных желез, стимулирует выделение молока.

Применение:

- для индукции или стимуляции начавшейся родовой деятельности (в/в инфузия с начальной скоростью 0.001 ЕД в мин., с постепенным повышением до 0.02 ЕД в мин.)
- профилактика и лечение послеродового кровотечения (в/в, инфузия с начальной скоростью 0,02-0,04 ЕД/мин.)
- для стимуляции лактации в первую неделю грудного вскармливания (назальный спрей, по 1 спрей дозе или 4 ЕД в нос перед кормлением)

Н.Э.: тошнота, рвота, аллергические реакции, при быстром введении – падение АД, при длительном применении – артериальная гипертензия, задержка воды, после интраназального введения – слезотечение.

Ф.в.: раствор для инъекций в амп. по 1 мл (5 и 10 ЕД), назальный спрей (Syntocinon) – 40 ЕД/мл (4 ЕД/1 спрей-доза).

Демокситоцин (Demoxytocin, син. Desaminoxytocin, Sandopart)

Синтетический аналог окситоцина, содержащий дезаминированный цистеин.

Оказывает на организм действие сходное с таковым природного гормона.

Отличается большей устойчивостью к протеолизу и может назначаться суббукально.

Используется по тем же показаниям, что и окситоцин.

Применение:

- для стимуляции родовой деятельности (по 40 ЕД каждые 30 минут до максимальной дозы 500-900 ЕД, таблетку закладывают за щеку и держат во рту до полного рассасывания)
- для стимуляции лактации в первую неделю грудного вскармливания (по 25-50 ЕД за 5 минут до вскармливания)

Ф.в.: табл. суббукальные по 50 ЕД.

Вазопрессин (Vasopressin, син. Pitressin synthetic)

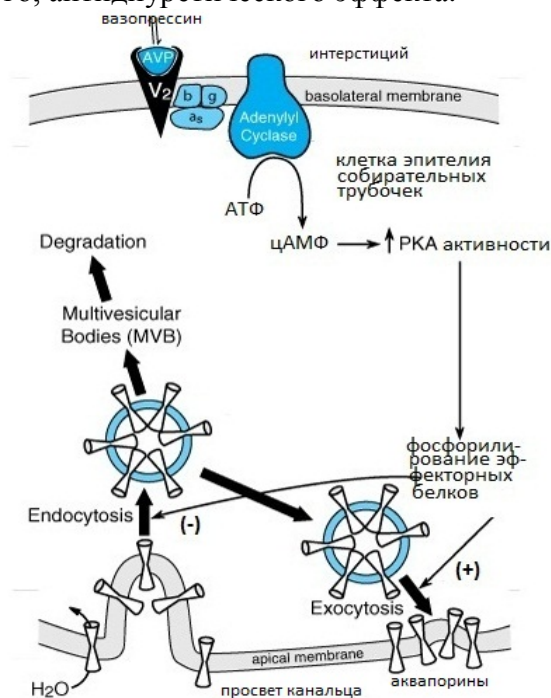
Нейрогипофизарный гормон. Получен синтетическим путем. Нонапептид - 8-аргинин вазопрессин.

Механизм действия связан с влиянием на специфические рецепторы двух типов.

V₁ рецепторы обнаружены на цитоплазматических мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки, миометрия, мочевого пузыря, а также некоторых других клетках (адипоцитах, гепатоцитах, тромбоцитах, селезенке, яичках, нейронах ЦНС). Их активация сопровождается повышением внутриклеточного содержания ионов кальция и усилением кальцийзависимых процессов.

Активация V₁ рецепторов, расположенных на мембранах гладкомышечных клеток, сопровождается повышением активности фосфолипазы С, образованию инозитол-3-фосфата, мобилизации внутриклеточного кальция и сокращением гладкой мускулатуры, что, например, в сосудах может привести к вазоконстрикции.

Стимуляция V₂ рецепторов, расположенных в эпителии почечных канальцев, вызывает активацию аденилатциклазы, повышение содержания в клетках цАМФ и изменению процессов внутриклеточного фосфорилирования, что приводит в конечном итоге к увеличению числа каналов для воды на апикальной мембране главных клеток собирательных трубочек нефрона, усилению реабсорбции воды и развитию, вследствие этого, антидиуретического эффекта:



Вазопрессин повышает также содержание циркулирующих в крови VIII фактора свертывающей системы крови и фактора Вилленбранда, вероятно, стимулируя их секрецию из депо в клетках эндотелия.

Вазопрессин предназначен для инъекционного введения: внутримышечного, подкожного или внутривенного. Действует непродолжительно ($T_{1/2}$ около 20 мин.).

Применение:

- несахарный диабет (п/к, в/мыш., по 5-10 ЕД каждые 3-6 часов)
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени, а также портальной гипертензии другой этиологии (в/в 0,1-0,5 ЕД/мин)

Н.Э.: головная боль, тошнота, боли в животе, возбуждение, аллергические реакции, гипонатриемия, спазм коронарных сосудов.

Ф.в.: раствор для инъекций в ампулах по 1 мл с активностью по 20 ЕД/1 мл.

Десмопрессин (Desmopressin, син. Minirin, Adiuretin)

Синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. Пептид. Дезаминированный вазопрессин (1-дезамино-8-аргинин вазопрессин).

Отличается от природного гормона длительным и более избирательным антидиуретическим действием.

В терапевтических дозах оказывает преимущественное влияние на вазопрессиновые V_2 рецепторы в эпителии почечных канальцев, в связи с чем является средством выбора для лечения несахарного диабета.

Может назначаться в инъекциях (в/в, п/к), интраназально, а также под язык.

Применение:

- несахарный диабет, обусловленный гипофизарной недостаточностью (интраназально по 10-40 мкг в день в 1 или 2 приема, п/к, в/в по 2-4 мкг в день в 1 или 2 приема)
- ночное недержание мочи у детей старше 6 лет (интраназально по 10-20 мкг на ночь)
- для профилактики возможных кровотечений у больных с гемофилией типа А (перед оперативным вмешательством в/в медленно 0,3 мкг/кг или интраназально 2-4 мкг/кг)

Н.Э.: головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, задержка жидкости в организме, заложенность носа, ринорея, зуд и изъязвление слизистой при интраназальном введении, аллергические реакции.

Ф.в.: 0,01% р-р для интраназального введения во флак. по 5 мл, 0,0004% р-р для инъекций в амп. по 1 мл, табл. для приема под язык по 0,0001 и 0,0002.

Терлипрессин (Terlipressin, син. Remestyp)

N-триглицил-8-лизин-вазопрессин ацетат.

Синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. Оказывает преимущественное влияние на V_1 рецепторы. Подобно вазопрессину увеличивает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул, особенно в брюшной полости, что приводит к уменьшению кровотока во внутренних органах и сопровождается понижением давления в портальной системе.

Вызывает сокращение гладких мышц пищевода, повышает тонус и перистальтику кишечника, стимулирует сокращения миомерия.

Применение:

- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени (в/в по 1 мг каждые 4-6 часов в течение 3-5 дней)
- желудочно-кишечные кровотечения (в/в по 1 мг каждые 4-6 часов)
- кровотечения из урогенитального тракта (в/в по 0,2-1 мг каждые 4-6 часов)

Н.Э.: головная боль, бледность, повышение АД, брадикардия, боли в животе, отрыжка, тошнота, рвота, повышение тонуса миомерия, спазм коронарных артерий.

Ф.в.: 0,01% р-р для инъекций в амп. по 2, 5 и 10 мл .

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Тиреоидные гормоны, к которым относятся тироксин и трийодтиронин, необходимы для оптимального роста и развития организма, а также для регуляции основного (энергетического) обмена и поддержания нормальной температуры тела.

Дефицит тиреоидных гормонов в раннем детстве приводит к необратимой задержке умственного развития и карликовости (кретинизму), у взрослых – к возникновению микседемы, что сопровождается понижением основного обмена, снижением экскреции воды и отеком тканей, общим замедлением умственной деятельности, брадикардией, угнетением эритропоэза, нарушением фертильных функций, мышечной ригидностью, повышенной утомляемостью и прогрессирующей слабостью

Избыточная продукция тиреоидных гормонов приводит к развитию гипертиреоза, основные симптомы которого отражают повышение метаболизма и избыточную активность адренергической системы.

И микседема, и гипертиреоз являются потенциально опасными состояниями, так как могут приводить к развитию комы, обычно заканчивающейся без лечения смертью, и требуют соответствующей коррекции: либо восполнения дефицита тиреоидных гормонов, либо ограничения тем или иным способом их влияния на организм.

Левотироксин (Levothyroxine sodium, син. L-Thyroxin, Euthyrox)

Лекарственное средство тиреоидного гормона тетраiodтиронина (T_4). Используется для заместительной терапии при гипотиреозе у детей и взрослых.

В клетках превращается в трийодтиронин (T_3), который проникает в ядро, где, связываясь со специфическими рецепторами, модулирует транскрипцию генов и таким образом синтез белков, в том числе белков, участвующих в реализации действия катехоламинов.

Обладает также прямым влиянием на функции цитоплазматических мембран и митохондрий. Участвует в регуляции роста и развития организма, и оказывает стимулирующее влияние на обмен углеводов, жиров, белков, витаминов и других гормонов.

Действие развивается постепенно в течение нескольких дней и продолжается 2-4 недели.

Применение:

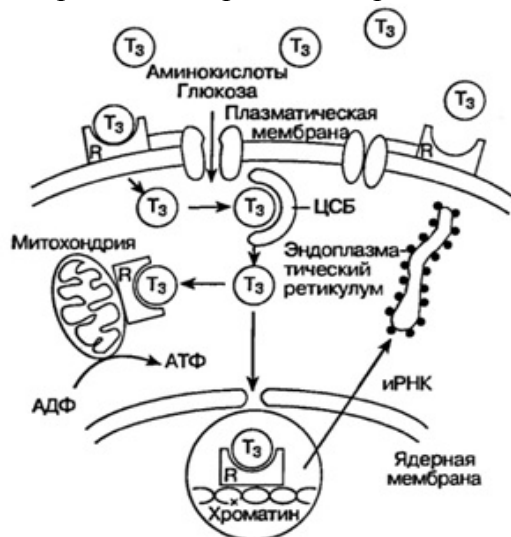
- гипотиреоз (внутрь, обычно утром натощак, начиная с 10-25 мкг, еженедельно увеличивая дозу обычно до 100-200 мкг в сутки)

Н.Э.: гипертиреоз (тахикардия, тремор, повышенная потливость, тревожность, возбуждение, бессонница, мышечная слабость, снижение массы тела), аллергические реакции, выпадение волос.

Ф.в.: табл. по 0,00005 и 0,0001.

Лиотиронин (Liothyronine, син. Triiodthronine)

Лекарственное средство тиреоидного гормона трийодтиронина. Оказывает влияние на организм, сходное с таковым тироксина.



Проникает в ядро, где, связываясь со специфическими рецепторами, модулирует транскрипцию генов и таким образом синтез белков. Обладает также прямым действием на функции цитоплазматических мембран и митохондрий (Рис.). Участвует в регуляции роста и развития организма и оказывает стимулирующее влияние на обмен углеводов, жиров, белков, витаминов и других гормонов.

По активности в 3-4 раза превосходит левотироксин, а также лучше и полнее всасывается из ЖКТ (в меньшей степени связывается с белками в просвете кишечника) и действует быстрее по сравнению с ним, однако менее продолжительно.

Используется для проведения заместительной терапии при гипотиреозе, в ситуациях, требующих быстрого наступления эффекта. Для длительной терапии гипотиреоза менее удобен из-за значительных колебаний уровня гомона в крови, что затрудняет подбор адекватной дозы и повышает риск возникновения нежелательных эффектов.

Применение:

- гипотиреоз (внутрь, начиная с 5-25 мкг в сутки, при необходимости увеличивая дозу до 100-150 мкг/сутки)

Н.Э.: симптомы гипертиреоза.

Ф.в.: табл. по 0,00002 и 0,00005.

Тиреоидин (Thyreoidinum, син. Thyranon)

Тиреоидное средство из высушенных щитовидных желез убойного скота. Содержит тетра- и трийодтиронин (T_4 и T_3) преимущественно в связанном с тиреоглобулином состоянии. При приеме внутрь тиреоглобулин расщепляется под влиянием ферментов ЖКТ, T_4 и T_3 высвобождаются, всасываются, проникают в органы и ткани, где и оказывают свое действие.

Активность тиреоидина недостаточно постоянна, так как стандартизация проводится по содержанию йода (который содержится также в гормонально не активных предшественниках тиреоидных гормонов).

Более часто, по сравнению с лекарственными средствами индивидуальных тиреоидных гормонов (левотироксин, лиотиронин) вызывает аллергические реакции.

В настоящее время используется редко.

Применение:

- гипотиреоз (внутрь по 0,05 - 0,2 в сутки)

Н.Э.: гипертиреоз, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,05, 0,1 и 0,2.

Тиреотом (Thyreotom)

Комбинированное лекарственное средство тиреоидных гормонов, содержащее в одной таблетке 40 мкг левотироксина (T_4) и 10 мкг лиотиронина (T_3). Действие обусловлено входящими в состав гормонами: T_3 обеспечивает быстрое развитие, а T_4 – продолжительное сохранение терапевтического эффекта.

Применение:

- гипотиреоз (внутрь, натощак, обычно начиная с S-1 табл. 1 раз в день, при необходимости дозу увеличивают до 3-6 табл. в сутки).

Н.Э.: симптомы гипертиреоза.

Ф.в.: таблетки

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

К антитиреоидным средствам относят лекарственные средства, которые используются для подавления избыточной функции щитовидной железы.

Классификация:

1. Ингибиторы синтеза тиреоидных гормонов (тиамазол, пропилтиоурацил)
2. Ингибиторы высвобождения тиреоидных гормонов (йод и йодиды)
3. Средства, вызывающие деструкцию тканей щитовидной железы (лекарственные средства радиоактивного йода I^{131})

Ингибиторы синтеза тиреоидных гормонов

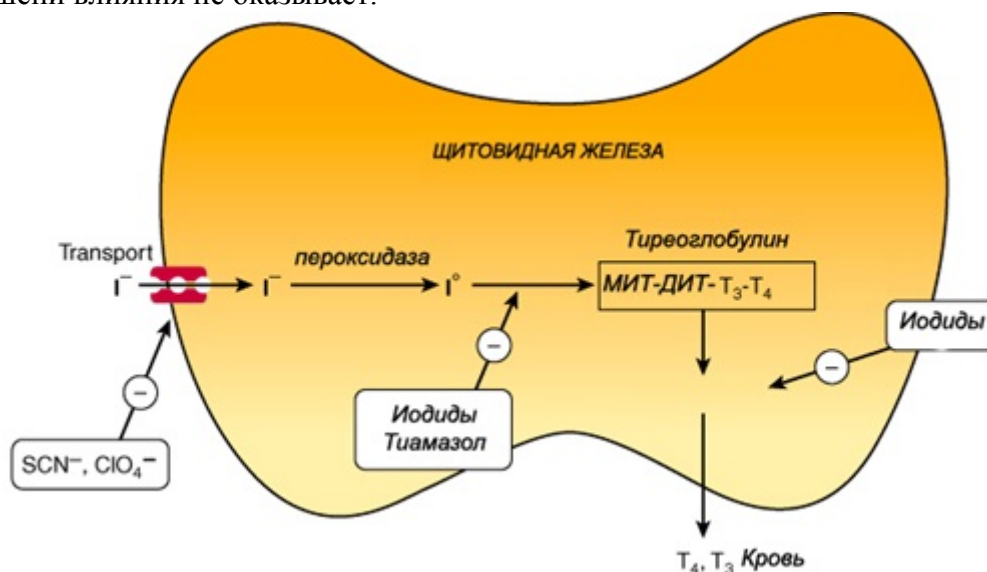
Тиамазол (Thiamazole, син. Mercazolil, Methimazole)

Антитиреоидное средство из группы тиоамидов.

Блокирует окисление йодидов, ингибируя фермент йодпероксидазу и препятствуя таким образом включению йода в состав моно- и дийодтирозина, а также нарушает

образование из этих предшественников T_3 и T_4 , что приводит к постепенному понижению их уровня в крови.

На захват йодидов щитовидной железой и действие имеющихся гормонов на ткани-мишени влияния не оказывает.



Хорошо абсорбируется при приеме внутрь, распределяется по органам и тканям, накапливается в щитовидной железе. В относительно больших количествах проникает в молоко и через плацентарный барьер, что следует учитывать при назначении беременным и кормящим грудью матерям. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой. Действие после однократного введения сохраняется 12-24 часа.

Используется для ослабления проявлений тиреотоксикоза и достижения по возможности, эутиреоидного состояния при Базедовой болезни (болезни Грейвса), токсическом узлом зобе, предоперационной подготовке перед тиреоидэктомией.

Применение:

- гипертиреоз (внутри по 20-60 мг в сутки до наступления эутиреоидного состояния, после чего дозу постепенно понижают до поддерживающей, обычно 5-10 мг/сутки).

Н.Э.: зобогенное действие (понижение уровня в крови T_3 и T_4 вызывает активацию синтеза и выделения гипофизом тиреотропного гормона и усиление его стимулирующего влияния на ткань щитовидной железы, что приводит к повышению пролиферативных процессов в ней), гипотиреоз (как следствие избыточного подавления функции щитовидной железы), нарушение кроветворения (агранулоцитоз), аллергические реакции, тошнота, пигментация кожи, выпадение волос, нарушения функции печени.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,02.

Пропилтиоурацил (Propylthiouracil, син. PTU, Propylcil)

Так же, как и тиамазол, антитиреоидное средство из группы тиоамидов.

Блокирует окисление йодидов, ингибируя фермент йодпероксидазу, и препятствует таким образом включению йода в состав моно- и дийодтирозина, а также нарушает образование из этих предшественников T_3 и T_4 .

Кроме этого, в отличие от тиамазола, пропилтиоурацил, как полагают, уменьшает образование в клетках T_3 из менее активного T_4 .

По активности приблизительно в 10 раз уступает тиамазолу. В большей степени связывается с белками плазмы крови, в связи с чем, как считают, в меньшей степени проникает через плацентарный барьер и в молоко. $T_{1/2}$ 1-2 часа

Применение:

- гипертиреоз (внутри по 100-150 мг каждые 8 часов до наступления эутиреоидного состояния, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей – 50 мг 2-3 раза в сутки)

Н.Э.: зобогенное действие, гипотиреоз, нарушение кроветворения, агранулоцитоз, зуд, сыпь, боли в суставах, лихорадка, периферические отеки, головная боль, тошнота, выпадение волос.

Ф.в.: табл. 0,05.

Йод и йодиды

Не смотря на то, что йод является элементом необходимым для синтеза тиреоидных гормонов и его недостаточное поступление в организм является одной из основных причин эндемического зоба и гипотиреоза у детей, в больших дозах йод и йодиды являются быстро действующими ингибиторами тиреоидной функции.

Полагают, что основной причиной этого эффекта йодидов, является торможение высвобождения T_4 и T_3 щитовидной железой из-за угнетения, как полагают, эндоцитоза коллоида и блокады протеолиза тиреоглобулина, механизм которого до конца не выяснен. Возможно это следствие прямого влияния йодидов на фолликулярные клетки, хотя не исключено и опосредованное действие на тиреотропную функцию гипофиза.

Избыток йодидов ингибирует также их собственный транспорт в щитовидной железе и процесс йодирования тирозина.

Йод и йодиды применяют при проведении предоперационной подготовки перед тиреоидэктомией для быстрого снижения высвобождения T_4 и T_3 , уменьшения размеров и васкуляризации щитовидной железы. Достичь с их помощью эутиреоидного состояния обычно не удастся, с этой целью используют тиамазол, назначаемый еще до йодидов.

В качестве лекарственных средств применяют раствор Люголя и калия йодид.

Раствор Люголя (Sol. Lugoli)

5% йод в 10% водном растворе калия йодида. Назначают по 5-10 капель в день внутрь.

Калия йодид (Kalii iodidum, син. Potassium iodide)

С лечебными целями назначают по 100-300 мг в день внутрь, с профилактическими целями (при эндемическом зобе) – по 5-10 мг в сутки.

Н.Э.: у чувствительных лиц – отек губ, глотки и гортани, лихорадка, боли в суставах, точечные кровоизлияния в носу, тромбоцитопения, лимфоаденопатия. При длительном применении – воспаление слизистых оболочек, саливация, ринорея, слезотечение, отеки век, жжение во рту, головные боли, кожные высыпания, диспепсические расстройства, проходящие после отмены.

Радиоактивный йод

Стабильным изотопом йода является I^{127} . Из радиоактивных изотопов йода наибольшее практическое значение в медицине имеет I^{131} . Его период полураспада составляет всего 8 дней.

I^{131} излучает γ лучи и β частицы. Первое используется для получения изображения железы, второе - в расчете на его деструктивный эффект на клетки железы.

I^{131} захватывается железой, накапливается в коллоиде и излучает радиацию внутри фолликулов. β частицы диффундируют не более чем на 0,5-2 мм, так что клетки фолликулов повреждаются изнутри, подвергаются некрозу без повреждения окружающих тканей. При правильно подобранной дозе можно вызвать лишь частичное разрушение щитовидной железы.

Используется при гипертиреозе (Базедовой болезни, узлом токсическом зобе), карциноме щитовидной железы с метастазами.

Применяют в виде натриевой соли, растворенной в воде с лечебными целями в дозе 3–6 мкюри (с диагностическими – 25-100 мкюри).

Действие развивается в течение 2 недель, достигая максимума через 3 месяца. Повреждения других органов и тканей, кроме щитовидной железы, как правило, не наблюдается.

Недостатки терапии лекарственными средствами радиоактивного йода: трудности с подбором адекватной дозы, угроза развития гипотиреоза, длительный латентный период действия, риск развития рака щитовидной железы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Паратиреоидин (Parathyreoidin, син. Parathormon)

Экстракт паращитовидных желез убойного скота.

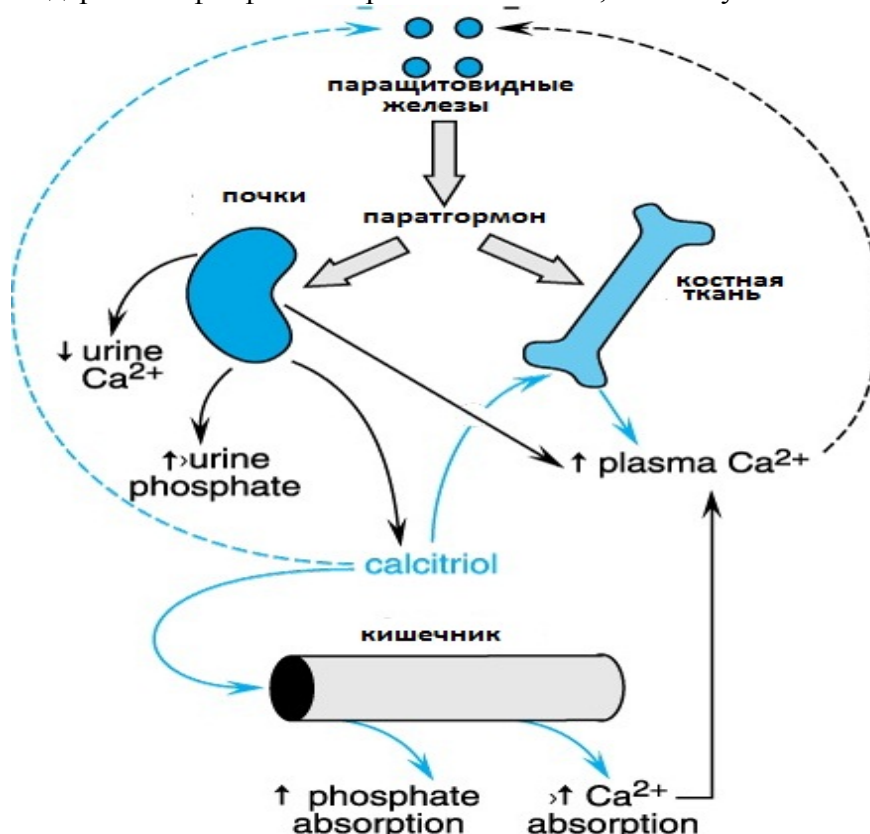
Действующим началом является паратгормон – пептидный гормон, состоящий из 84 аминокислот, регулирующий содержание кальция и фосфатов в крови.

Стимулирует резорбцию костей остеокластами и усиливает таким образом высвобождение ионов Ca^{2+} в кровь, а также повышает реабсорбцию этих ионов в почках, действуя на эпителий дистальных канальцев нефрона.

Катализирует превращение в почках витамина D в его активную форму – кальцитриол, который, поступая в общий кровоток, усиливает всасывание кальция из кишечника.

В совокупности это приводит к повышению содержания ионов Ca^{2+} в крови (Рис ниже).

Содержание фосфатов в крови понижается, так как усиливается их секреция с мочой.



Применение:

- Для предупреждения тетании при гипопаратиреозе (в/мыш., п/к по 1-2 мл 1-2 раза в день)
- Может быть использован для купирования гипокальциемии при гипопаратиреозе, однако в настоящее время с такой целью чаще применяют кальцитриол (активная форма витамина D) в сочетании с солями кальция.

Н.Э.: слабость, анорексия.

Ф.в.: амп. по 1 мл.

Кальцитонин (Calcitonin human, син. Cibacalcin)

Пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислотных остатков, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Для медицинских целей получают синтетическим путем.

Подавляет резорбцию костей остеокластами и уменьшает высвобождение ионов Ca^{2+} и HPO_4^{2-} в кровь, а также угнетает реабсорбцию этих ионов в почках и понижает таким образом содержание кальция и фосфатов в крови.

Применение:

- остеопороз и другие заболевания костей, сопровождающиеся усилением выхода кальция из костной ткани и повышением концентрации Ca^{2+} в крови (п/к, в/мыш., по 50-100 МЕ в сутки в течение 2-4 недель). При этом кальцитонин оказывает также обезболивающее действие, опосредованное, как полагают, через опиатные рецепторы в ЦНС.
- гиперкальциемический криз (в/в 5-10 МЕ/кг)

Н.Э.: аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, заложенность носа, частое мочеиспускание, парестезии, гипокальциемия, при непрерывном применении – развитие толерантности.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для инъекций в амп. или флак. по 0,25 и 0, 5 мг или 25 и 50 МЕ соответственно.

Миакальцик (Miacalcic, син. Calcitonin salmon)

Лекарственное средство кальцитонина лосося, полученного синтетическим путем.

По структуре очень близок к кальцитонину человека и оказывает на организм действие, сходное с ним, но более эффективен, так как в меньшей степени подвержен метаболизму.

Используется по тем же показаниям, что и кальцитонин человека, а также для преодоления резистентности, возникающей при длительном применении человеческого кальцитонина.

Назначают парентерально: под кожу и внутримышечно по 50-100 МЕ, интраназально - по 50 МЕ, при острых болях в костях, гиперкальциемическом кризе - внутривенно.

Ф.в.: раствор для инъекций в амп. по 1 мл (50 и 100 МЕ/мл), аэрозоль для интраназального введения 14 доз (50, 100 и 200 МЕ/доза).

Кальцитриол (Calcitriol, син. Osteotriol)

Является активной формой витамина D_3 . Образуется из холекальциферола при его гидроксировании: вначале в печени с участием микросомальных ферментов синтезируется 25 (ОН) D_3 , из которого затем в почках, под влиянием зависимой от паратгормона 1 α -гидроксилазы, образуется 1,25 (ОН) $_2$ D_3 или кальцитриол:



В настоящее время кальцитриол рассматривается в качестве одного из гормонов, участвующих в регуляции баланса кальция и фосфатов в организме.

Действует подобно другим стероидным гормонам. Проникает в клетки-мишени, где связывается со специфическими цитозольными рецепторами. Образующийся комплекс

переносится в ядро, где модулирует транскрипцию генов и изменяет таким образом синтез белков:

- В эпителии кишечника стимулирует синтез белков, обеспечивающих транспорт ионов кальция из просвета кишечника в кровь. Это действие для кальцитриола, по-видимому является основным
- В почках усиливает реабсорбцию ионов кальция и фосфатов.

В совокупности это сопровождается повышением содержания кальция и фосфатов в крови, что способствует минерализации костей.

Дефицит кальцитриола (что может быть связано с недостаточностью витамина Д или с нарушением его гидроксилирования) сопровождается нарушением всасывания кальция в ЖКТ и понижением его содержания в крови. Последнее вызывает усиление секреции паратгормона, стимулирующего декальцификацию костной ткани. Нарушается минерализация костей, что сопровождается понижением их устойчивости к механическим нагрузкам и деформации. У детей это приводит к развитию рахита, у взрослых - остеомалации. В отличие от остеопороза, органический матрикс (остеоид) при этом сохраняется.

Используется при рахите, остеопорозе, остеодистрофии и гипопаратиреозе.

Назначают внутрь, взрослым, начиная с дозы 0,25 мкг, повышая при необходимости на 0,25 мкг через 2-4 недели до 1 мкг, детям - по 0,01-0,1 мкг/кг.

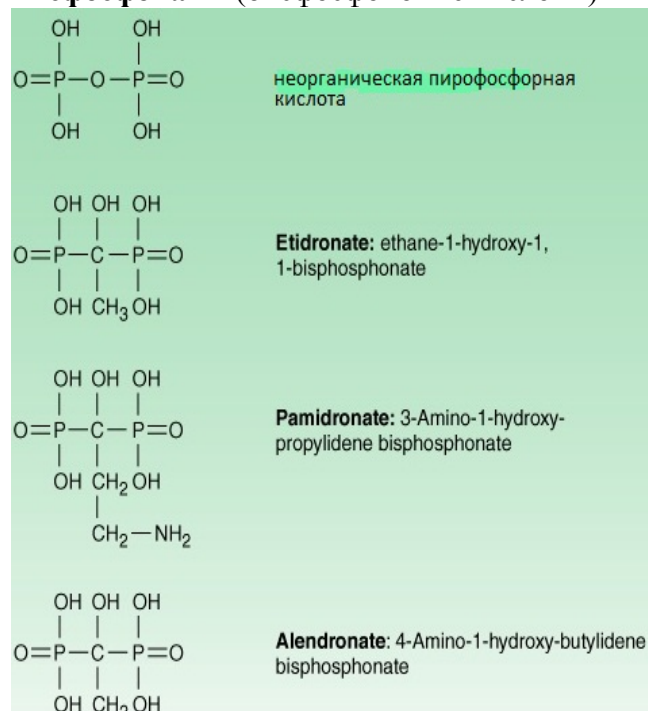
Кальцитриол хорошо всасывается при приеме внутрь. В крови находится в связанном со специфическими белками плазмы состоянии. Проникает в молоко, проходит через плаценту, накапливается в жировой ткани. Метаболизируется в печени. Не смотря на относительно короткий период полувыведения (3-6 часов), действие после однократного введения может продолжаться до 3-5 суток.

Н.Э.: гиперкальциемия и обусловленные этим тошнота, рвота, запор, боли в животе, анорексия, вялость, головные боли, сонливость, апатия; кальциурия, кальцификация мягких тканей.

Ф.в.: капсулы по 0,25 и 0,5 мкг.

Негормональные средства

Бисфосфонаты (бисфосфоновые кислоты)



Рассматриваются в качестве аналогов пирофосфорной кислоты, у которой Р-О-Р связь замещена не подверженной гидролизу связью Р-С-Р.

Использование бисфосфонатов в медицинской практике основано на их способности тормозить резорбцию костной ткани. Полагают, что при введении в организм, они накапливаются в костной ткани и затем поглощаются остеокластами и каким-то образом нарушают их специфические функции. В конечном итоге это приводит к замедлению резорбции костей.

В опытах *in vitro* добавление бисфосфонатов к раствору или суспензии кальция фосфата

оказывает стабилизирующее действие - замедляет как образование, так и растворение кристаллов гидроксиапатита.

Вышеуказанные свойства позволяют использовать бисфосфонаты для лечения заболеваний, сопровождающихся патологической резорбцией костной ткани.

К недостаткам бисфосфонатов при этом относят выраженное раздражающее действие, а также способность тормозить минерализацию костной ткани, выраженные неодинаково у разных представителей.

Этидронат натрия (Etidronate sodium, син. Didronel)

Этан-1-гидроксид-1,1-бисфосфонат натрия соль.

Один из первых бисфосфонатов (I поколение), внедренный в медицинскую практику.

Является одним из наиболее активных лекарственных средств из этой группы. Однако, в отличие от более новых бисфосфонатов (II и III генерации), ингибирует минерализацию костной ткани, что, при длительном применении, может приводить к остемалации.

Используется для лечения остеопороза, болезни Педжета (деформирующий остеоит), гиперкальциемии у больных со злокачественными опухолями с костными метастазами, а также при оксалатных камнях в мочевыводящих путях.

Применение:

- Лечение злокачественной гиперкальциемии, обусловленной опухолевым процессом в костной ткани (путем длительной 2-часовой в/в инфузии из расчета 7,5 мг/кг с повторением в течение 3 последовательных дней)
- Болезнь Педжета (характеризуется избыточной продукцией кости неполноценного качества с характерными разрастаниями и чередованием очагов остеопороза и остеосклероза) - внутрь 5-7,5 мг/кг ежедневно за 1,5 часа до или после еды
- Остеопороз в менопаузном периоде (внутри 5-7,5 мг/кг циклами по 2 недели каждые 3 месяца на протяжении 3 лет)

Н.Э.: диспепсические расстройства и болезненность в месте инъекций из-за раздражающего действия, нарушения функции почек, аллергические реакции, при длительном применении – остемалация, при передозировке – гипокальциемия и гипофосфатемия.

Ф.в.: 5% р-р для в/в инфузии во флак, табл. по 0,2 и 0,4.

Памидронат натрия (Pamidronate sodium, син. Aredia)

Бисфосфонат II поколения.

Более активен по сравнению с этидронатом, но, в отличие от него, обладает более выраженным раздражающим действием, что не позволяет вводить его энтерально.

Используется преимущественно при остеопорозе у больных со злокачественными опухолями с метастазами в костях, а также при стероидном остеопорозе и болезни Педжета.

Назначают только путем медленной внутривенной инфузии. Дозу устанавливают индивидуально с учетом концентрации кальция в крови. Максимальная разовая доза составляет 90 мг.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,015, 0,03, 0,06 и 0,09.

Алендронат натрия (Alendronat sodium, син. Fosamax)

Также относится к бисфосфонатам II поколения.

В отличие от памидроната проявляет высокую активность при приеме внутрь, что позволяет использовать его для длительной терапии остеопороза. По эффективности при этом сравним с лекарственными средствами кальцитонина, но является более дешевым и эффективным при приеме внутрь.

Назначают внутрь, не разжевывая, утром натощак, запивая только водой (другие жидкости могут связывать лекарство).

Рекомендуемые дозы составляют 10 мг в сутки.

После приема, во избежании раздражения пищевода не рекомендуется ложиться в течение по меньшей мере 30 минут.

В случае развития изжоги, дисфагии лечение необходимо прекратить.

Ф.в.: табл. по 0,01.

В клинической практике используются также Ibandronate, Risedronate, Tiludronate, относящиеся к III поколению бисфосфонатов.

Натрия фторид (Sodium fluoride, син. Ossin)

Относительно хорошо растворимое соединение фтора. Почти полностью всасывается из ротовой полости и при приеме внутрь. Накапливается преимущественно в тканях зуба и костной ткани и оказывает противокариесное и антиостеопорозное действие

- Фториды являются митогенами для остеобластов. Повышение активности этих клеток костной ткани приводит к усилению остеогенеза.
- Ионы фтора могут замещать гидроксильные группы в кристаллах гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, что вызывает образованию более плотного фторапатита. Это делает кости более твердыми и более резистентными к деминерализации
- Адекватное поступление в организм фторидов способствует пенетрации ионов фтора в твердые ткани зуба, что приводит к образованию более прочной эмали и повышению устойчивости зубов к кариесу. Полагают, что это связано с замещением (аккупацией) ионами фтора анионных участков на поверхности кристаллов гидроксиапатита, хотя точный механизм противокариесного действия фторидов окончательно не установлен.

Применение:

- Остеопороз (снижение плотности костной ткани с понижением механической прочности костей) - внутрь по 0,015-0,02 3-4 раза в день ежедневно постоянно или курсами по 3 месяца с 3-4 месячными перерывами на протяжении 1-4 лет
- Профилактика кариеса при содержании фторидов в питьевой воде ниже 0,7 ppm в течение всего периода формирования зубов: детям от 2 до 5 лет по 1,1 мг, старше 5 лет – 2,2 мг в день. Таблетку держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения – не менее 250 дней в году.

Н.Э.: остеосклероз, появление экзостозов, кальцификация связок, сухожилий, флюороз (появление желтых, коричневых и матовых пятен, повышение хрупкости и стираемости зубов). При острой передозировке – саливация, тошнота, боли в животе (как результат местного действия на слизистые ЖКТ), гипокальциемия (фториды связывают ионы кальция) и обусловленное этим понижение свертывания крови, повышение возбудимости ЦНС, кардиотоксическое действие, гипотензия, угнетение дыхания.

Смерть при передозировке может наступить от паралича дыхания или остановки сердца. Меры помощи – введение глюкозы в/в, промывание желудка желателен кальций содержащими растворами для связывания фторидов, введение глюконата кальция при тетании.

Ф.в.: табл. 0,0011 и 0,0022, 0,2% р-р для полосканий.

Остеогенон (Osteogenon)

Комбинированное лекарственное средство, содержащее оссеин-гидроксиапатитный комплекс.

Содержащиеся в белковом компоненте комплекса (оссеин) вещества, выполняют роль факторов, стимулирующих остеобласты и угнетающих остеокласты. Их поступление в организм, как полагают, стимулирует процесс образования костной ткани и угнетает резорбцию костей, ускоряя таким образом процесс ремоделирования костей (восстановление, возникающих при воздействии неблагоприятных факторов дефектов костной ткани).

Гидроксиапатит служит источником кальция и фосфатов, необходимых для адекватной минерализации костной ткани.

Применение:

- Лечение и профилактика системного остеопороза различной этиологии, в том числе первичного (связанного с инволюционными процессами в организме) и вторичного (возникающего при длительном применении глюкокортикостероидов, гепарина, длительной иммобилизации и т.п.) – внутрь по 2-4 табл. 2 раза в день
- Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена при беременности, в период грудного вскармливания (внутри по 1-2 табл. в сутки)
- Для ускорения консолидации костных отломков при переломах (внутри по 1-2 табл. в сутки).

Н.Э.: уrolитиаз.

Ф.в.: табл., содержащие 291 мг оссеина и 444 мг гидроксиапатита.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Эндокринные функции поджелудочной железы связывают с наличием островков Лангерганса. К настоящему времени идентифицированы 5 гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин, островковый амилоидный полипептид, панкреатический полипептид), секретируемых гормонопродуцирующими клетками островкового аппарата, основным из которых, по клинической значимости, является инсулин.

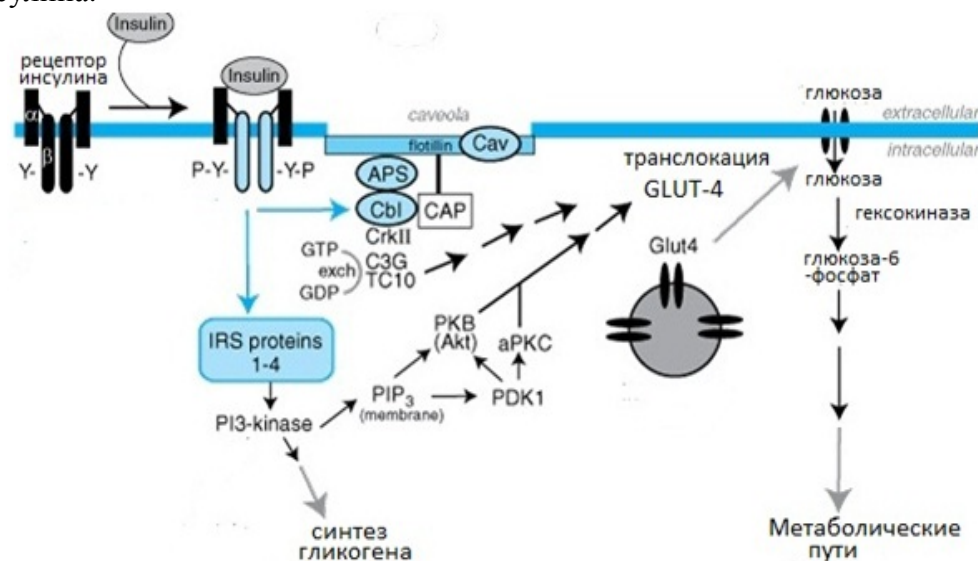
Инсулин человека представляет собой белок, состоящий из 51 аминокислоты, которые образуют 2 цепи (А и В), соединенные дисульфидными мостиками.

Действие инсулина на организм опосредовано его влиянием на специфические рецепторы, которые обнаружены на клеточных мембранах большинства тканей. Однако их количество в разных тканях неодинаково и колеблется от 40 рецепторов на эритроцитах до 300 000 на клетку в адипозитах и гепатоцитах.

Инсулиновый рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух гетеродимеров, каждый из которых содержит α и β субъединицы.

α -субъединица локализована на поверхности клетки и выполняет роль узнающей (обеспечивает связывание инсулина), β -субъединица расположена трансмембранно, а ее домен, обращенный внутрь клетки, обладает каталитической активностью.

Взаимодействие инсулина с α -субъединицей вызывает агрегацию рецептора, что, с одной стороны, значительно повышает сродство рецептора к инсулину, с другой – индуцирует появление тирозинкиназной активности комплекса инсулин-рецептор. Это приводит к фосфорилированию различных внутриклеточных субстратов, что в конечном итоге вызывает развитие физиологических эффектов, характерных для действия инсулина:



Основным компонентом физиологического действия инсулина является стимуляция транспорта глюкозы в мышцы и жировую ткань.

Глюкоза проникает в клетки путем облегченной диффузии с участием специальных транспортных молекул-переносчиков. Роль таких переносчиков выполняют интегральные мембранные гликопротеины, так называемые транспортеры глюкозы, Glut-1,2,3,4,5.

Инсулин вызывает выход из внутриклеточных везикул, Glut-4 и Glut-1, а также стимулирует синтез Glut-4, которые, встраиваясь в мембраны, обеспечивают проникновение глюкозы в клетки.

Диффузия облегчается и тем, что инсулин обеспечивает поддержание высоким концентрационный градиент глюкозы снаружи и внутри клеток. Это достигается тем, что инсулин активирует синтез фермента гексокиназы II в печени (и аналогичные ферменты в скелетных мышцах и жировой ткани). Повышение гексокиназной активности способствует превращению поступающей в клетки глюкозы в глюкозо-6-фосфат и ее утилизации таким образом.

Инсулин повышает также активность гликогенсинтетазы и ингибирует фосфорилазу, что приводит к превращению глюкозы в гликоген и его накоплению в клетках.

Дефицит инсулина ведет к развитию сахарного диабета (сахарного мочеизнурения), который проявляется повышением уровня глюкозы в крови, поли- и глюкозурией, полидипсией, усилением катаболизма белков и жиров, накоплением в организме продуктов неполного окисления жирных кислот с развитием кетоацидоза, что без лечения обычно приводит к развитию комы и заканчивается смертью.

Для коррекции гипергликемии и связанных с ней расстройств при сахарном диабете используются лекарственные средства инсулина, а также синтетические пероральные гипогликемизирующие средства.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ИНСУЛИНА

В настоящее время для медицинских целей используют инсулин, получаемый из поджелудочных желез животных и синтезированный методами генной инженерии инсулин человека.

Инсулин человека. Получен с помощью рекомбинантных технологий: ген человеческого проинсулина внедряют в кишечную палочку или дрожжевые клетки, получают таким образом проинсулин, который затем подвергают гидролизу.

Инсулин человека более растворим, быстрее адсорбируется из мест введения и имеет более короткую продолжительность действия по сравнению с инсулинами животного происхождения.

Свиной инсулин. По своим характеристикам наиболее близок к инсулину человека. Содержит вместо треонина менее гидрофильную аминокислоту аланин, в связи с чем несколько хуже растворяется в воде, медленнее абсорбируется из мест введения и имеет более длительный латентный период действия. Более иммуногенен.

Бычий (говяжий) инсулин. Еще хуже растворяется в воде, так как содержит вместо треонина и изолейцина менее гидрофильные треонин и валин. В связи с чем, еще медленнее всасывается из мест введения и действует более продолжительно по сравнению с инсулином человека или свиным. Является наиболее иммуногенным инсулином.

Лекарственные средства инсулина, независимо от происхождения, различаются по скорости развития и продолжительности действия.

Лекарственные средства инсулина быстрого действия. Представляют собой растворы кристаллического инсулина. Обеспечивают наиболее быстрое начало действия, но продолжительность эффекта, в связи с быстрой элиминацией инсулина, короткая.

Их обычно вводят под кожу за 30-45 минут до еды и используют в основном для предотвращения постпрандиальной (вызванной приемом пищи) гипергликемии, хотя

при необходимости (например, при коматозном состоянии) могут вводиться внутривенно.

После внутривенной инъекции пик действия развивается через 20-30 минут и сохраняется 2-3 часа. При введении под кожу максимум действия наблюдается через 2-4 часа, а длительность эффекта составляет 5-8 часов.

Лекарственные средства инсулина пролонгированного действия. Изготовлены таким образом, чтобы после их подкожного введения они медленно растворялись, обеспечивая постепенное поступление инсулина в кровоток и более длительное, в связи с этим, поддержание терапевтических концентраций инсулина в крови. Это достигается путем получения комплексов инсулина с белком протамином или цинком.

Лекарственные средства инсулина пролонгированного действия представляют собой суспензии и вводятся только подкожно или внутримышечно. Внутривенное их введение недопустимо, в связи с чем их не применяют для лечения диабетической комы.

Различают следующие группы инсулинов пролонгированного действия:

- Инсулины длительного действия (начало действия через 4-8 часов, максимум спустя 8-18 часов, продолжительность – 20-30 часов)
- Инсулины средней длительности действия (начало через 1,5-2 часа, пик спустя 3-12 часов, продолжительность действия – 8-12 часов)
- Инсулины средней длительности в комбинациях с быстрыми инсулинами (смешанные инсулины). Представляют собой готовые смеси инсулина быстрого действия и инсулина средней длительности. Такое сочетание инсулинов позволяет преодолеть недостатки каждого из них: (1) значительные колебания уровня инсулина в крови при самостоятельном использовании быстрых инсулинов и (2) необходимость дополнительного введения быстродействующих инсулинов для ослабления постпрандиальной гипергликемии при применении инсулинов средней продолжительности действия. Это, в конечном итоге, уменьшает число инъекций необходимых для адекватной коррекции гликемии в течение суток. Просто же смешивать растворимые инсулины с пролонгированными в одном шприце без специальных на то указаний фирм-производителей не допускается, так растворимый инсулин может выпадать в осадок и его действие не проявится.

Лекарственные средства инсулинов содержат не только нативный инсулин, но и другие белковые компоненты, в частности частично деградированный и денатурированный инсулин, а в инсулинах, получаемых из поджелудочных желез животных, могут быть примеси проинсулина, глюкагоноподобных веществ, панкреатического полипептида, вазоактивных интестинальных пептидов и других белковых веществ. Наличие белковых загрязнений стимулирует выработку антител и развитие аллергических реакций, а также во многом ответственно за появление вторичной инсулинорезистентности. В совокупности это требует специальной дополнительной очистки получаемых инсулинов.

В зависимости от степени очистки инсулины делят на стандартные (содержание белковых примесей 1%), монопиковые - очищенные с выделением «пика» инсулина, содержащие белковых примесей от 0,1% до 1%, и высокоочищенные монокомпонентные, содержащие не более 0,1% белковых примесей.

Активность инсулина

Для терапевтических целей дозы и концентрацию инсулина выражают в единицах действия – ЕД или МЕ.

1 ЕД инсулина эквивалентна такому его количеству, которое необходимо для снижения глюкозы в крови у голодных кроликов до 2,5 ммоль/л.

В настоящее время активность определяется также физико-химическим методом (путем электрофореза или хроматографии на бумаге) - за 1 ЕД принимают активность 0,04082 мг кристаллического инсулина.

Концентрация инсулина в готовых лекарственных средствах инсулина в настоящее время может составлять 40 ЕД или 100 ЕД в 1 мл.

Показания к применению лекарственных средств инсулина

Лекарственные средства инсулина используются главным образом для проведения заместительной терапии у больных с дефицитом инсулина.

Основными показаниями к их назначению являются:

- сахарный диабет I типа (или инсулинзависимый)
- лечение диабетической комы
- сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый) при тяжелых сопутствующих заболеваниях, беременности, подготовке и проведении оперативных вмешательств, кетоацидозе.

Дневная потребность в инсулине

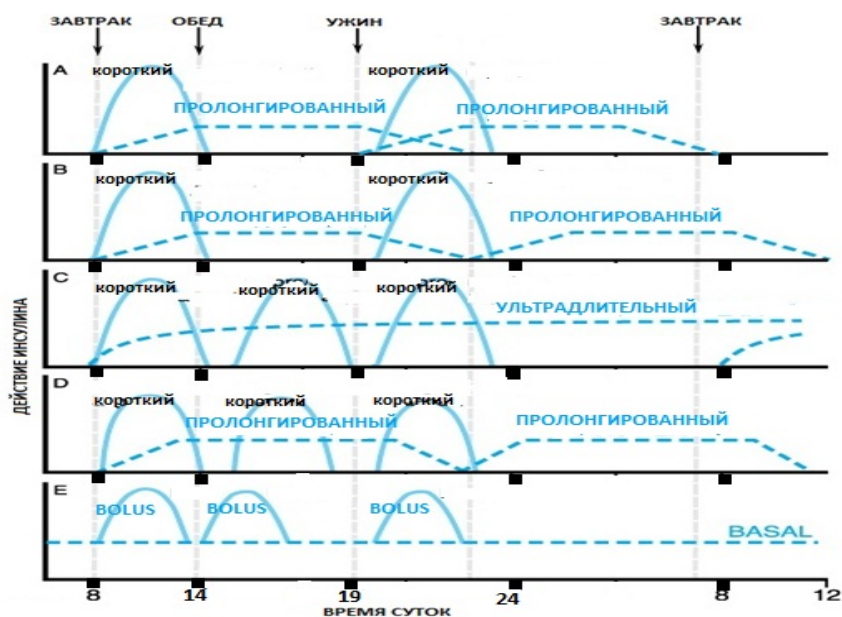
Продукция инсулина у здорового человека среднего роста и массы тела колеблется от 18 до 40 ЕД в сутки или 0,2-0,5 ЕД/кг/сутки. Приблизительно половина этого количества секретируется с постоянной скоростью, обеспечивая некий необходимый базальный уровень инсулина в крови, остальной же секретируется в ответ на прием пищи. Таким образом базальная секреция составляет 0,5-1 ЕД/час, а после приема глюкозы внутри секреция инсулина может возрасти до 6 ЕД/час.

У большинства пациентов с инсулиновой зависимостью средние дозы инсулина составляют 0,6-0,7 ЕД/кг в сутки, с колебаниями от 0,2 до 1 ЕД/кг.

Больные с избыточной массой тела обычно нуждаются в большем количестве – до 2 ЕД/кг/сутки.

При определении дозы и режима введения инсулина руководствуются уровнем гликемии натощак и в течение суток, а также уровнем глюкозурии в течение суток.

Наиболее распространенный в настоящее время (базисно-болюсный) режим введения лекарственных средств инсулина предполагает воспроизведение его физиологического поступления в системный кровоток, т.е. (1) создания адекватного базального уровня инсулина в крови с помощью инсулинов пролонгированного действия, чаще всего средней продолжительности, и (2) обеспечение кратковременного увеличения его содержания в крови в связи с приемом пищи, что обеспечивается дополнительным введением быстродействующих инсулинов перед едой (Рис.)



Нежелательные эффекты

1. Гипогликемия как следствие абсолютной передозировки или несоответствием пика действия инсулинов и максимума повышения уровня глюкозы в крови после приема

пищи, а также недоучета других обстоятельств, способствующих снижению уровня глюкозы (повышение физической активности, возникшей недостаточности надпочечников и т.п.).

Основными проявлениями гипогликемии является внезапно развивающееся слабость, потливость, головокружение, сердцебиение, потеря сознания. Помощь: при первых признаках - прием быстро усвояемых углеводов (сахара) внутрь, при потере сознания – внутривенное введение 40% раствора глюкозы 20-40 мл, применение глюкагона (п/к или в/мыш. 1 мг) и других контринсулярных гормонов, например адреналина.

2. Аллергические реакции. Относительно редкое осложнение инсулинотерапии. Чаще возникает при применении инсулинов животного происхождения, хотя возможно их возникновение и при применении инсулинов человека, как проявление аллергии к, содержащимся вместе с нативным инсулином, частично деградированному или денатурированному инсулину, протамину, Zn^{2+} , консервантам. Наиболее часто проявляется сыпью, крапивницей, хотя возможно развитие анафилактического шока.

3. Липодистрофии. Атрофия подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) или, наоборот, ее увеличение (гиперлипотрофия) в месте инъекции при повторном введении инсулина в одно и то же место. Представляют больше косметическую, нежели медицинскую проблему. Липоатрофию удастся ослабить, избегая непрерывных повторных введений в одно и то же место.

4. Инсулиновый отек. Задержка жидкости в организме, абдоминальный дискомфорт и ухудшение зрения у больных при использовании инсулина в больших дозах, что имеет место при купировании выраженной гипергликемии. Обычно исчезает самостоятельно в течение нескольких дней.

5. Инсулиновая резистентность. У большинства больных, получающих инсулин, в крови обнаруживаются антитела к инсулину. Иногда, особенно при использовании слабоочищенных инсулинов, их содержание чрезмерно повышается, что обуславливает возникновение резистентности к инсулину и требует применения чрезвычайно высоких его доз, иногда до 200 ЕД в сутки. Ослабить инсулинорезистентность удастся при переходе на менее иммуногенные лекарственные средства инсулина или, по возможности, на синтетические гипогликемизирующие средства.

Сравнительная характеристика лекарственных средств инсулина

Инсулины короткого действия

Хумулин регуляр (Humulin regular)

Лекарственное средство человеческого инсулина короткого действия, полученного методом ДНК-рекомбинантной технологии.

Начало эффекта после введения под кожу – 30 минут, пик – 1-3 часа, продолжительность действия – до 8 часов.

Хорошо растворим в воде и может, при необходимости, вводиться внутривенно.

Применение

- Сахарный диабет (инсулинзависимый и инсулиннезависимый при неэффективности диеты и пероральных гипогликемизирующих средств) – п/к, дозирование индивидуальное, чаще 0,5-1 ЕД/кг в сутки в 3-4 введения за полчаса перед едой.
- Диабетическая кома (в/в инфузия со скоростью 10 ЕД/час под контролем уровня гликемии)

Н.Э.: гипогликемия, липодистрофия в месте инъекций, нарушение зрения и отеки, инсулинорезистентность, аллергические реакции.

Ф.в.: р-р для инъекций во флак. по 10 мл, с активностью инсулина 40 ЕД и 100 ЕД в 1 мл, а также в картриджах по 3 мл (100 ЕД/мл) для использования с инсулиновыми шприц–ручками.

Инсуман Рапид (Insuman Rapid)

Также является генно-инженерным инсулином, идентичным инсулину человека.

Выпускается в виде раствора для инъекций, содержащего 100 ЕД инсулина в 1 мл, во флаконах по 5 мл и картриджах по 3 мл для инсулиновых шприц-ручек.

Моноинсулин ЧР (Monoinsulin HR)

Генно-инженерный человеческий инсулин короткого действия, отечественного производства (РУП «Белмедпрепараты», РБ).

Выпускается в виде раствора для инъекций во флаконах по 10 мл с активностью инсулина 100 ЕД в 1 мл.

Моноинсулин МК (Monosuinsulin MC)

Лекарственное средство высокоочищенного монокомпонентного свиного инсулина короткого действия.

Ф.в.: флак. по 10 мл (40 и 100 ЕД в 1 мл).

Инсулины пролонгированного действия

А. Лекарственные средства инсулинов средней продолжительности действия

Хумулин Л (Humulin L)

Суспензия человеческого цинк-инсулина, предназначенного для введения под кожу.

Эффект развивается через 30 минут, достигая максимума через 4–16 часов и продолжается 24 часа.

Выпускается во флаконах по 10 мл, с активностью 40 и 100 ЕД в 1 мл.

Хумулин НПХ (Humulin NPH)

Суспензия изофан-протамин генно-инженерного инсулина человека для введения под кожу. Эффект развивается через 30 минут, достигая максимума через 3-10 часов и продолжается 18 - 20 часов.

Выпускается во флаконах по 10 мл с активностью 40 и 100 МЕ в 1 мл и картриджах по 3 мл для инсулиновых шприц-ручек.

Инсуман Базал (Insuman Basal)

Также представляет собой суспензию изофан-протамин человеческого инсулина для введения под кожу.

Эффект развивается через 1 час, достигая максимума через 4-6 часов и продолжается 11-20 часов.

Ф.в.: флак. по 5 мл и картриджах по 3 мл с активностью 100 ЕД в 1 мл.

Протамин-инсулин ЧС (Protamin-Insulin HS)

Суспензия изофан-протамин генно-инженерного человеческого инсулина, предназначенного для введения под кожу.

Начало действия через 1,5 часа, пик через 4-12 часов, продолжительность эффекта 24 часа.

Выпускается во флаконах по 10 мл, с активностью 10 ЕД в 1 мл.

Протамин-инсулин СМК (Protamin-Insulinum SMC)

Суспензия высокоочищенного монокомпонентного свиного изофан-протамин инсулина.

По основным характеристикам близок к Протамин-инсулину ЧС.

Ф.в.: флак. по 10 мл с активностью 40 и 100 ЕД в 1 мл.

Инсулин семилонг СМК (Insulin semilong SMC)

Суспензия высокоочищенного свиного цинк-инсулина аморфного.

Начало эффекта через 1-2 часа, продолжительность действия 10-12 часов.

Ф.в.: сусп. во флак. по 5 и 10 мл (40 и 100 ЕД/мл).

Б. Лекарственные средства инсулинов длительного действия

Инсулин ультратард НМ (Insulin ultratard NM)

Лекарственное средство инсулина длительного действия. Представляет собой суспензию. Вводится под кожу. Начало эффекта через 4-6 часов, пик – 16-18 часов, продолжительность действия 24-36 часов

Выпускается во флаконах по 10 мл (40 и 100 ЕД в 1 мл).

Хумулин ультраленте (Humulin U)

По своим свойствам аналогичен инсулину-ультратард НМ: начало эффекта через 4-6 часов, пик – 16-18 часов, продолжительность действия 24-36 часов.

Ф.в.: суспензия во флак. по 10 мл (100 ЕД/1 мл).

Инсулин-ультралонг СМК (Insulin-ultralong SMC)

Лекарственное средство инсулина отечественного производства, основные характеристики которого близки к таковым, упомянутых выше, инсулинов длительного действия зарубежного производства.

Выпускается в виде суспензии во флаконах по 10 мл с активностью 40 и 100 ЕД в 1 мл.

В.Смешанные инсулины

Хумулин профиль I (Humulin profil I)

Стабильная смесь человеческого инсулина короткого действия (Humulin R) и пролонгированного (Humulin N). Первый обеспечивает быстрое развитие терапевтического эффекта (в течение 15-30 минут), а второй - его длительное сохранение (до 18-24 часов). Это обеспечивает дополнительное удобство пациентам, так как вместо двух инъекций можно делать всего одну.

Представляет собой суспензию и вводится подкожно.

Выпускается во флаконах по 10 мл (100 ЕД/1 мл) и картриджах для инсулиновых шприц-ручек.

Микстард НМ (Mixtard НМ)

Суспензия генно-инженерного монокомпонентного человеческого инсулина, состоящая из растворимого быстрого инсулина и изофан-протамин инсулина, соотношения которых варьирует от 10/90 до 50/50.

Предназначен для подкожного введения. Эффект развивается через 30 минут, достигает максимума через 2-8 часов и сохраняется 24 часа.

Выпускается во флаконах и картриджах с активностью 100 ЕД в 1 мл.

Инсуман Комб (Insuman Comb)

Суспензия человеческого инсулина короткого действия и изофан-протамин инсулина средней продолжительности действия. Соотношения компонентов, также как и в Микстарде может варьировать.

Вводят под кожу. Эффект развивается через 30 минут и сохраняется 10-20 часов.

Ф.в.: флак. по 5 мл (100 ЕД/1 мл) и 10 мл (40 ЕД/ мл), картриджах по 3 мл для инсулиновых шприц-ручек (100 ЕД/1 мл).

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, способные понижать уровень глюкозы в крови и используемые для лечения сахарного диабета.

Классификация:

- производные сульфонилмочевины
- бигуаниды (производные гуанидина)
- производные бензойной кислоты (глиниды)
- ингибиторы α -глюкозидаз
- производные тиазолидиндиона

Производные сульфонилмочевины

Это группа гипогликемизирующих средств, являющихся по химической структуре производными арилсульфонилмочевины.

Впервые наличие способности сульфониламидов вызывать снижение уровня глюкозы крови было обнаружено в 1940-годы. В 1957 году в медицинскую практику был

внедрен первый из гипогликемизирующих средств этой группы толбутамид. В 1970-годы были разработаны производные сульфонилмочевины так называемого второго поколения, в 50-100 раз превосходящие по активности более ранние. Такое разделение сохраняется и в настоящее время.

Выделяют два поколения производных сульфонилмочевины:

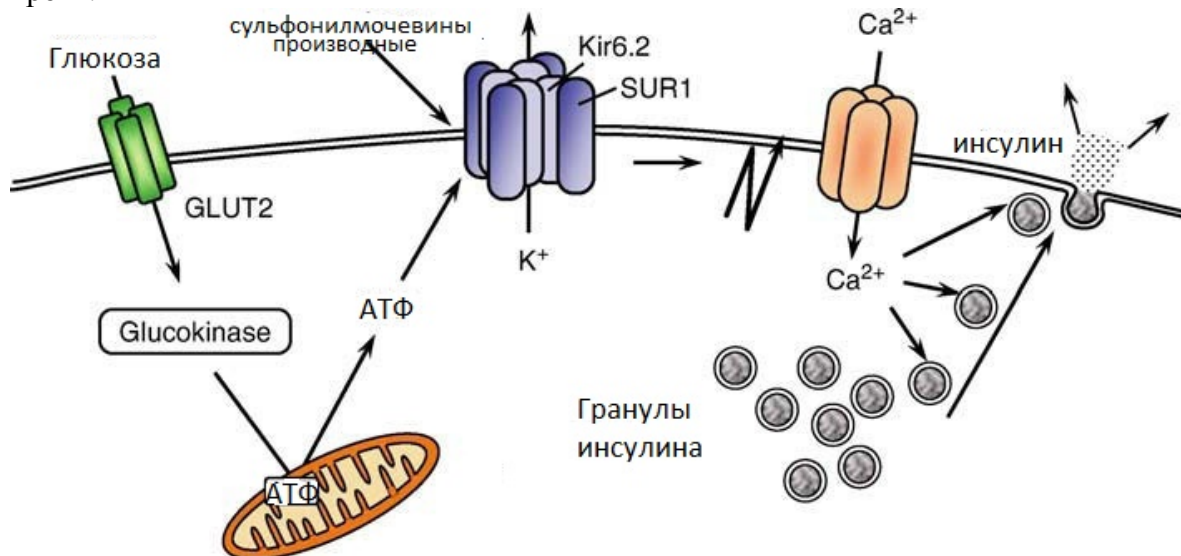
- I поколения (толбутамид, хлорпропамид)
- II поколения (глибенкламид, глипизид, глимепирид, гликлазид, гликвидон)

Особенности фармакокинетики.

Производные сульфонилмочевины хорошо всасываются при приеме внутрь. В крови в значительной степени (на 90-97%) связываются с белками плазмы, преимущественно альбуминами. Подвергаются метаболизму в печени, некоторые - с образованием активных метаболитов. Продукты метаболизма и, оставшиеся неметаболизированными, исходные вещества экскретируются в мочу, что следует учитывать при их назначении пациентам с нарушением функций печени или почек. Период полуэлиминации значительно варьирует, хотя четкой зависимостью между скоростью элиминации и продолжительностью сохранения терапевтического эффекта не наблюдается.

Механизм действия.

Производные сульфонилмочевины связываются со специфическими мембранными (SUR) белками и нарушают функции АТФ-зависимых калиевых каналов, локализованных в цитоплазматических мембранах β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Это приводит к подавлению выхода ионов K^+ из клеток и деполяризации клеточных мембран. Деполяризация клеточной мембраны способствует открытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Повышение внутриклеточного содержания ионизированного кальция стимулирует высвобождение инсулина в кровь:



Применение.

Способность производных сульфонилмочевины стимулировать высвобождение инсулина из β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и таким образом оказывать гипогликемизирующее действие используется при лечении так называемого инсулиннезависимого сахарного диабета у лиц старше 35 лет, без кетоацидоза, дефицита массы тела и тяжелых сопутствующих заболеваний при потребности в инсулине менее 40 ЕД в сутки, если адекватного уменьшения гликемии не удастся достичь с помощью диеты.

Нежелательные эффекты:

- гипогликемические реакции, включая кому, особенно у пожилых лиц с нарушениями функций печени, почек
- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, холестатическая желтуха)

- повышение аппетита (является нежелательным поскольку лечение диабета предполагает строгое соблюдение диеты)
- реакции гиперчувствительности, включая фотосенсибилизацию
- дисульфирамоподобное действие

Производные сульфонилмочевины в значительной степени связываются с белками плазмы крови, что может явиться причиной нежелательного фармакокинетического взаимодействия с нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами непрямого действия

Особенности фармакологических свойств основных представителей.

Толбутамид (Tolbutamide, син. Butamide, Orinase)

Производное сульфонилмочевины I поколения.

Стимулирует высвобождение инсулина из β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Хорошо всасывается и действует быстро (начало - через 20 минут, пик действия - через 3-4 часа), но быстро метаболизируется в печени, окисляясь до неактивных производных, в связи с чем, продолжительность эффекта всего 6-12 часов.

Применение:

- инсулиннезависимый сахарный диабет, в случае недостаточной эффективности диеты (внутри обычно по 2,0 в сутки однократно или по 500 мг перед каждым приемом пищи и на ночь).

Н.Э.: типичные для этой группы гипогликемизирующих веществ.

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5.

Хлорпропамид (Chlopropamide, син. Diabinese)

Так же, как и толбутамид, относится к производным сульфонилмочевины I поколения.

В отличие от толбутамида, медленно метаболизируется в печени до производных, сохраняющих гипогликемическую активность и действует дольше по сравнению с ним.

Приблизительно 20-30% лекарства выводится почками в неизменном виде. В связи с этим действие толбутамида может непредсказуемо усиливаться при заболеваниях почек или печени и его назначение таким пациентам нежелательно.

Начало гипогликемизирующего действия через 1 час после приема, максимум – через 3–6 часов, продолжительность действия – не менее 24 часов.

Частота возникновения гипогликемии выше, чем при приеме толбутамида. Более выражено и дисульфирамоподобное действие. В дозах превышающих 500 мг относительно часто вызывает холестатическую желтуху.

Хлорпропамид повышает секрецию вазопрессина и потенцирует его действие на эпителий почечных канальцев, что может иметь самостоятельное терапевтическое значение, а также служит причиной возникновения гипонатриемии при применении лекарства.

Применение:

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутри за полчаса до еды, начиная с 250-750 мг 1 раз в день, при необходимости, дозу понижают, под контролем гликемии, до поддерживающей 125-250 мг в сутки, назначаемой в 1 прием)
- несахарный диабет (внутри 125 мг в сутки, при необходимости повышая дозу до 250-500 мг. Макс. сут. доза составляет 1,0).

Н.Э.: гипогликемия, диспепсические расстройства, холестатическая желтуха, аллергические реакции, угнетение кроветворения.

Ф.в.: табл. 0,25.

Глибенкламид (Glibenclamide, син. Maninil, Daonil, Euglicon, Gliburid)

Гипогликемизирующее средство из группы производных сульфонилмочевины II поколения.

Инактивирует АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, что приводит к увеличению выделения инсулина в кровь.

Глибенкламид оказывает более выраженный гипогликемизирующий эффект по сравнению с другими производными сульфонилмочевины, что нередко является причиной гипогликемии, особенно в случае нарушения режима питания или дозирования лекарства.

Биодоступность глибенкламида составляет 24-69%, его концентрация в крови достигает максимума через 4-6 часов после приема, а гипогликемизирующее действие сохраняется в течение 24 часов. Элиминация в основном за счет метаболизма.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутрь, начиная с 2,5 мг утром за 30-60 минут до еды, при необходимости, дозу повышают до максимальной суточной 20 мг, назначаемой в 1-2 приема).

Н.Э.: гипогликемия, диспепсические реакции, фотосенсибилизация, парестезии, угнетение кроветворения и, в отличие от хлорпропамида, - повышение выведения воды из организма.

Ф.в.: табл. 0,005.

Глипизид (Glipizide, син. Minidiab)

Также относится к производным сульфонилмочевины II поколения.

Обладает более высокой биодоступностью по сравнению с глибенкламидом.

Действие развивается в течение 1 часа после приема, достигая максимума через 1-3 часа, продолжительность действия – до 24 часов.

Глипизид метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, часть (10%) выводится с мочой в неизменном виде.

Нарушения функций печени и почек могут вызвать увеличение периода полувыведения глипизиды, в связи с чем, у таких пациентов выше риск развития гипогликемии.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутрь перед едой, обычно начиная с 5 мг, при необходимости, постепенно повышая до эффективной, или макс. сут. дозы 40 мг. При превышении дозы 15 мг назначают в 2 приема).

Н.Э.: сходные с таковыми глибенкламида.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

Выпускается также специальная лекарственная форма глипизиды, так называемые гастроинтестинальные терапевтические системы (ГИТС): таблетка окружена специальной мембраной и содержит кроме глипизиды осмотически активный компонент. При попадании такой системы в просвет кишечника внутрь нее поступает вода и вытесняет активное вещество, обеспечивая его диффузию с постоянной скоростью. После приема такой лекарственной формы глипизиды его концентрация в плазме повышается постепенно, достигая максимума через 6-12 часов, и сохраняется в течение 24 часов.

Глимепирид (Glimepiride, син. Amaryl)

Относится к гипогликемизирующим средствам, производным сульфонилмочевины II поколения.

Глимепирид быстро и полностью всасывается из ЖКТ, обеспечивая таким образом быстрое начало действия. Максимальный эффект достигается спустя 2-3 часа. Хотя глимепирид и быстро метаболизируется ($T_{1/2}$ – 5 часов), однако при этом образуются активные производные, что, по-видимому, обуславливает длительное (более 24 часов) сохранение гипогликемизирующего эффекта.

Глимепирид не кумулирует

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутрь, начиная с 1-2 мг, при необходимости дозу постепенно повышают до 4-6 мг. Макс. сут. доза – 8 мг).

Н.Э.: такие же, как и для других производных сульфонилмочевины.

Ф.в.: табл. 0,001 и 0,002.

Гликлазид (Gliclazide, син. Glidiab, Reclid, Diabeton)

Производное сульфонилмочевины II поколения.

Полностью и быстро всасывается из ЖКТ и оказывает относительно быстрое развитие гипогликемизирующего действия, которое достигает максимума через 2-6 часов и сохраняется до 24 часов.

Метаболизируется в печени. Метаболиты не оказывают влияние на уровень глюкозы, но один из них оказывает выраженное влияние на микроциркуляцию, подавляя агрегацию тромбоцитов и улучшая реологические свойства крови, что представляется весьма полезным, так как при сахарном диабете имеет место развитие микро- и макроангиопатий.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутрь, начиная с дозы 80 мг утром перед едой, при необходимости повышая до 160-320 мг, назначаемых в 2 приема утром и вечером).

Н.Э.: диспепсические расстройства, гипогликемия, гематологические нарушения, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,08.

Гликвидон (Gliquidone, син. Glurenorm)

Гипогликемизирующее средство из группы производных сульфонилмочевины II поколения.

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Гипогликемическое действие проявляется в течение 60-90 минут после приема, максимальный эффект – через 2-3 часа, продолжительность действия – 8 часов.

Относительная кратковременность действия гликвидона что требует повторного (3-кратного) его назначения в течение суток, компенсируется тем, что это единственный из пероральных гипогликемизирующих средств, который не противопоказан больным с заболеваниями почек.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутрь, перед едой, начиная с 15 мг однократно, постепенно повышая дозу до 120 мг в сутки в 3 приема).

Н.Э.: такие же, как и у других производных сульфонилмочевины.

Ф.в.: табл. 0,03.

Производные бигуанида (гуанидина)

Гипогликемизирующие свойства гуанидина были обнаружены еще в 20-е годы прошлого столетия. Гуанидин является действующим началом, используемого в народной медицине для лечения сахарного диабета, растения *Galega officinalis*. Высокая токсичность не позволяет использовать гуанидин в медицинской практике, однако некоторые из его производных обладают более благоприятным соотношением гипогликемизирующих свойств и токсичности.

Метформин (Metformin, син. Glucophage)

Единственный из бигуанидов, который применяется в настоящее время для терапии больных сахарным диабетом (ранее популярные фенформин и буформин, в связи с высокой частотой развития лактатацидоза, в настоящее время в большинстве стран не используются).

Метформин является антигипергликемическим средством, а не гипогликемическим. Он не влияет на высвобождение инсулина, не оказывает существенного влияния на

секрецию глюкагона, кортизола, гормона роста и соматостатина, оказывающих, как известно, контринсулярное действие.

Причины уменьшения гипергликемии под влиянием метформина:

- стимуляция гликолиза в периферических тканях, особенно в мышцах и повышение, таким образом, утилизации ими глюкозы
- угнетение глюконеогенеза в печени и уменьшение, вследствие этого, выхода глюкозы в кровь
- торможение всасывания глюкозы из кишечника и ограничение, таким образом, поступления глюкозы в организм
- усиление связывания инсулина с инсулиновыми рецепторами и потенцирование, вследствие этого, действия инсулина

Метформин хорошо всасывается при приеме внутрь, абсорбируясь главным образом в тонком кишечнике. С белками плазмы не связывается. Экскретируется в неизменном виде в мочу, в связи с чем, при нарушении выделительной функции почек его концентрация в крови может быть выше ожидаемой.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутри во время еды. Дозу подбирают индивидуально, но обычно начальная доза составляет 1 табл. (850 мг), макс. сут. – 3 табл.).

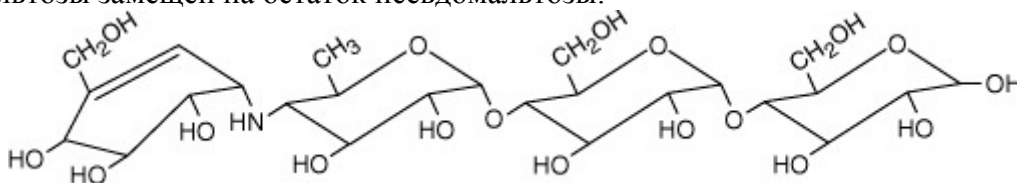
Н.Э.: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, анорексия, изменение вкуса), молочнокислый ацидоз (обусловленный усилением гликолиза в мышечной ткани), нарушение всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и связанные с этим нарушения кроветворения, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,85.

Ингибиторы α -глюкозидаз

Акарбоза (Acarbose, син. Glucobay)

Азотсодержащий псевдотетрасахарид бактериальной природы, в котором остаток мальтозы замещен на остаток псевдомальтозы:



Акарбоза имеет в 1000 раз более высокое сродство по сравнению с природными сахарами к кишечинальным α -глюкозидазам и конкурентно ингибирует ферменты этой группы: сахарозу, гликоамилазу, мальтазу, декстразу, а также панкреатическую амилазу. Это приводит к замедлению расщепления ди-, олиго- и полисахаридов до глюкозы и соответственно уменьшению ее поступления в организм.

На абсорбцию свободной глюкозы влияния не оказывает.

Таким образом, основным эффектом акарбозы является ослабление постпрандиальной гипергликемии.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет
- инсулинзависимый сахарный диабет в сочетании с лекарственными средствами инсулина

Назначают внутрь, обычно во время еды, начиная с 50 мг, при необходимости доза может быть увеличена до 100-200 мг 3 раза в сутки.

Н.Э.: метеоризм, обусловленный брожением под влиянием микрофлоры толстого кишечника неферментированных углеводов, и диарея.

Ф.в.: табл. 0,05 и 0,1.

Производные бензойной кислоты (глиниды)

Репаглинид (Repaglinide, син. Novonorm)

Подобно производным сульфонилмочевины, стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, оказывая влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток островкового аппарата.

В отличие от производных сульфонилмочевины, репаглинид быстро всасывается и быстро выводится из организма. При пероральном приеме его действие начинается сразу, достигая максимума через 30-50 минут, а период полуэлиминации составляет всего 48 минут. Благодаря быстрому всасыванию и раннему наступлению пика действия репаглинид можно использовать для стимуляции секреции инсулина в ответ на прием пищи, что уменьшает постпрандиальную гипергликемию, а из-за быстрого выведения риск возникновения гипогликемии не высок. Продолжительность действия около 4-5 часов.

Выведение репаглинида и его метаболитов осуществляется через ЖКТ, в связи с чем, его применение возможно у лиц с патологией почек.

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет (внутри, начиная с 500 мкг перед едой, при необходимости дозу можно повышать до макс. разовой - 4 мг, суточной - 16 мг).

Н.Э.: диспепсические расстройства (боли в животе, диарея, тошнота, рвота, запор), повышение уровня печеночных ферментов, аллергические реакции (зуд, крапивница, эритема), при передозировке – гипогликемические состояния.

Ф.в.: табл. 0,0005, 0,001 и 0,002.

Натеглинид (Nateglinide, син. Starlix)

По механизму действия и основным характеристикам гипогликемизирующего эффекта сходен с репаглинидом, но действует еще быстрее и менее продолжительно. Секреция инсулина под влиянием натеглинида повышается в течение 15-20 минут после приема. По мере снижения концентрации глюкозы действие натеглинида на секрецию инсулина ослабевает, так, что гипогликемия на фоне его приема возникает редко.

Применяется при сахарном диабете II типа для подавления постпрандиальной гипергликемии. Назначают внутрь по 60-120 мг непосредственно перед едой. Действие сохраняется в течение 4 часов.

Из нежелательных эффектов отмечают слабость, тошноту, гриппоподобный синдром.

Ф.в.: табл 0,06 и 0,12.

Производные тиазолидиндиона

Это новый класс гипогликемизирующих средств.

Основной механизм их действия заключается в повышении чувствительности тканей-мишеней к инсулину.

Показано, что эти лекарственные средства этой группы потенцируют действие инсулина, что приводит к повышению захвата глюкозы и ее утилизации в мышечной и в жировой ткани, а также понижают образование глюкозы в печени.

Троглитазон (Troglitazone, син. Regulin)

Производное тиазолидиндиона.

Первый из представителей этого класса гипогликемизирующих веществ, внедренный в клиническую практику.

Стимулирует утилизацию глюкозы в адипозоцитах и клетках скелетной мускулатуры путем увеличения числа инсулиновых рецепторов и влияния на содержание переносчиков для глюкозы Glut-1 и Glut-4, что, как полагают, связано с непосредственным влиянием троглитазона на генетический аппарат и изменением транскрипции генов, участвующих в метаболизме глюкозы.

Подавляет активность фруктозо-1,6 и 2,6 дифосфатазы и ингибирует окисление жирных кислот и угнетает таким образом глюконеогенез в гепатоцитах, а также активирует гликогенсинтазу, уменьшая таким образом образование и выход глюкозы из печени.

В итоге:

- снижается инсулинорезистентность
- понижается инсулинемия
- ослабляется гипергликемия натощак и после еды.

Кроме того, троглитазон снижает уровень циркулирующих в крови триглицеридов и холестерина, а также препятствует образованию продуктов перекисного окисления липидов (последнее, как полагают, связано с наличием в структуре его молекулы фрагмента α -токоферола).

На секрецию инсулина троглитазон не влияет

Применение

- инсулиннезависимый сахарный диабет, для преодоления инсулинорезистентности

Назначают внутрь. Продолжительность действия около 24 часов. Метаболизируется в печени до неактивных продуктов. Может индуцировать активность микросомальных ферментов.

Н.Э.: гепатотоксичность, что может стать причиной смерти.

Ф.в.: табл. 0,2 и 0,4.

Пиоглитазон (Pioglitazone, син. Actos)

Повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает образование глюкозы в печени.

Предполагается, что ключевую роль в механизме повышения периферической активности инсулина под действием пиоглитазона играет его способность препятствовать дефосфорилированию тирозинкиназы инсулинового рецептора.

В отличие от троглитазона не содержит в своей структуре полиметилфенольных фрагментов, поэтому уступает ему по антиоксидантной активности.

Применяют при сахарном диабете II типа. Назначают внутрь, начиная с дозы 15-30 мг 1 раз в день независимо от приема пищи. При необходимости и переносимости суточную дозу можно увеличить до 45 мг.

Н.Э.: гипогликемия, отеки, анемия, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,015, 0,03, 0,045

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Выделяют следующие группы таких гормональных средств:

1. лекарственные средства с активностью женских половых гормонов
 - эстрогенные средства
 - гестагенные средства
 - гормональные контрацептивы
 - антагонисты эстрогенов и гестагенов
2. Лекарственные средства с активностью мужских половых гормонов
 - андрогенные средства
 - анаболические стероиды
 - антиандрогенные средства

ЭСТРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью эстрогенных гормонов.

Основными эстрогенными гормонами, синтезируемыми в организме женщины являются эстрадиол (E_2), эстрон (E_1) и эстриол (E_3).

Все они являются стероидными соединениями.

Природные эстрогены синтезируются из андростендиона или тестостерона с участием ароматазы (ферментного комплекса, содержащего цитохром P-450). Активность ароматазы зависит от уровня гонадотропных гормонов.

В организме женщин фертильного возраста основным местом синтеза эстрогенов служат яичники, а основным гормоном, продуцируемым яичниками является эстрадиол.

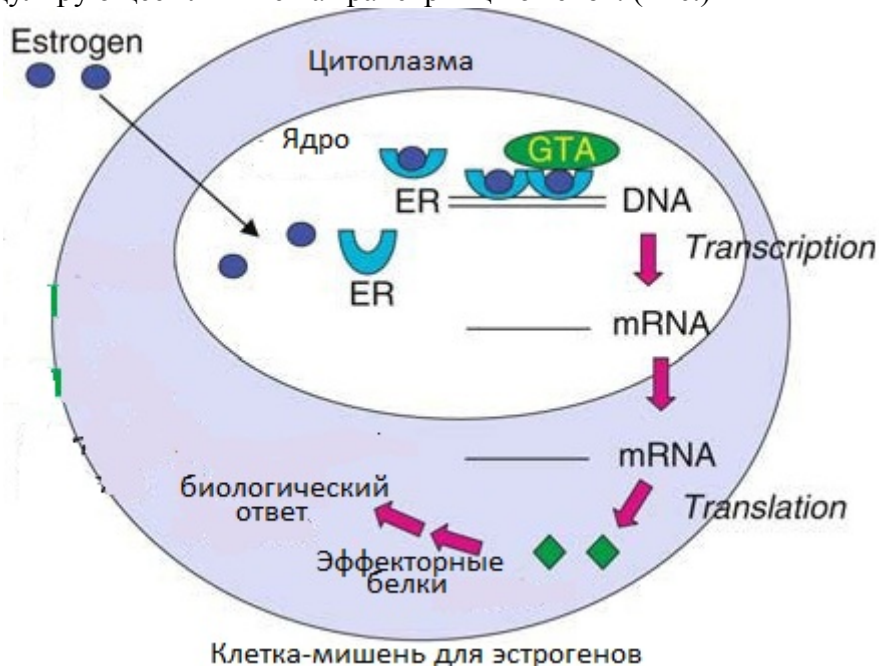
Секретируемый эстрадиол окисляется в эстрон и оба превращаются в эстриол. Такая трансформация имеет место в основном в печени.

Все три гормона экскретируются в мочу в неизменном виде, а также в виде глюкуронидов и сульфатов.

У мужчин и у женщин в постменопаузном периоде основным источником эстрогенов является жировая ткань, где эстрон синтезируется из дегидроэпиандростерона, секретируемого корой надпочечников.

Во время беременности значительные количества эстрогенов (в основном эстриола) синтезируются плацентой, так что моча беременных является богатым источником естественных эстрогенов.

Механизм действия эстрогенов, как и других стероидных гормонов связан с их взаимодействием с специфическими цитозольными рецепторами клеток-мишеней. Образующийся комплекс гормон-рецептор затем транспортируется в ядро, где оказывает модулирующее влияние на транскрипцию генов. (Рис.)



Эффекты

I группа. Связанные с влиянием на половое созревание и развитие женского организма в подростковом возрасте

Эстрогенные гормоны необходимы для нормального полового созревания и развития женского организма в подростковом возрасте:

- они стимулируют развитие репродуктивных органов (влагалища, матки и маточных труб), а также вторичных половых признаков и железистых элементов молочных желез
- ответственны за ускорение роста в пубертатном периоде, в то же время они способствуют его остановке, вызывая закрытие зон роста эпифизов длинных трубчатых костей
- вызывают перераспределение жировой ткани так, что тело приобретает типичные женские формы
- стимулируют пигментацию кожи, особенно в области сосков и гениталий
- усиливают половое влечение (либидо)

II группа. Связанные с влиянием на репродуктивные органы в течение менструального цикла.

- Эстрогенные гормоны вызывают пролиферацию эндометрия, что способствует восстановлению слизистой в первую половину месячного цикла после ее отторжения во время месячных
- усиливают двигательную активность маточных труб и ритмические сокращения миометрия
- повышают содержание воды в цервикальной слизи, что облегчает пенетрацию сперматозоидов через шейку матки
- способствуют синтезу рецепторов для гестагенов в эндометрии, что делает клетки способными отвечать на прогестины во вторую половину менструального цикла.

III группа. Метаболические эффекты

- Эстрогены проявляют анаболическое действие, хотя и более слабое чем тестостерон
- блокируют резорбцию костной ткани.
- оказывают влияние на липидный обмен, что обусловлено действием на печень. Главным следствием этого является повышение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и снижение уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности..
- изменяют состав желчи, увеличивая в ней содержание холестерина и понижая – желчных кислот, что создает предпосылки для камнеобразования в желчевыводящих путях
- повышают продукцию в печени α -глобулинов, выполняющих транспортные функции, а также белков, участвующих в свертывании крови. Последнее может привести к повышению способности крови свертываться и тромбообразованию
- облегчают выход жидкости из сосудистого русла, что может привести к появлению отеков, а также компенсаторному усилению реабсорбции Na^+ H_2O в почках, увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД.

IV группа

- Эстрогены подавляют секрецию гонадотропинов гипофизом.

Основные показания к назначению эстрогенных средств.

I. В расчете на заместительную терапию

- Задержка полового развития (женский гипогонадизм, первичная аменорея).

Лечение начинают обычно в 11-13 лет для того чтобы стимулировать развитие вторичных половых признаков и месячных, стимулировать оптимальный рост и таким образом избежать также психологических последствий, связанных с отставанием в половом развитии.

Назначают циклами с 1 по 21 день каждого месяца до прекращения роста, после чего переходят на комбинированное лечение эстрогенами и гестагенами

- Функциональные нарушения менструального цикла, связанные с фолликулярной недостаточностью
- Патологические изменения, связанные с менопаузой у женщин (климактерические вазомоторные нарушения, остеопороз, атрофические изменения в половых путях и т.п.)
- Кастрационный синдром

II. В расчете на подавление гонадотропной функции гипофиза

- Гормонозависимые злокачественные опухоли репродуктивной системы у мужчин.
- Контрацепция у женщин

Побочные эффекты

- Гиперплазия эндометрия
- Маточные кровотечения
- Нагрубание (уплотнение) молочных желез

- Гиперпигментация
- Головные боли
- Тромбоэмболические нарушения
- Холестаз и желчнокаменная болезнь.

Противопоказания к назначению эстрогенных средств

- Эстрогены не должны использоваться у пациентов с эстрогензависимыми опухолями, такими, как карцинома эндометрия или молочной железы
- Их не следует назначать у пациенток с кровотечениями из половых путей неустановленной этиологии, а также при тяжелых заболеваниях печени, тромбоэмболических нарушениях.

Классификация эстрогенных средств

1. Лекарственные средства природных эстрогенов и их полусинтетических производных (эстрадиол, эфиры эстрадиола: эстрадиола валерат, эстрадиола ципионат, эстрон, эстриол, конъюгированные эстрогены)

2. Лекарственные средства синтетических эстрогенов

- Стероидной структуры (этинилэстрадиол, местранол)
- Нестероидной структуры (диэтилстилбэстрол)

Эстрадиол (Estradiol)

Лекарственное средство природных эстрогенов и воспроизводит все их эффекты.

Будучи липофильным веществом, хорошо абсорбируется из мест введения. Проникает в органы и ткани-мишени и оказывает выраженное эстрогенное действие. По активности превосходит остальные природные эстрогены.

Применяют в основном для заместительной терапии при дефиците эстрогенов. Используется также для паллиативного лечения некоторых гормонозависимых опухолей

Ф.в.: таблетки для приема внутрь, адгезивные пластыри, вагинальные таблетки и гель.

Таблетки 2 и 4 мг. Применяются для ослабления климактерических расстройств, а также при первичной недостаточности яичников. Назначают по 2-4 мг в день в течение 3 недель. Такие циклы повторяют с недельными интервалами. Для паллиативного лечения рака простаты назначают по 10 мг 3 раза в день.

Адгезивные пластыри 2, 4, 8 мг. Показания те же. Накладывают на чистую поверхность кожи нижней части живота или спины по 1 пластырю 2 раза в неделю в течение 3 недель. Такие циклы повторяют с недельными интервалами. Если терапия продолжается длительно, последние 10 дней трехнедельного цикла к лечению добавляют прогестин – для предупреждения избыточной пролиферации эндометрия.

Вагинальные таблетки 0,025 мг и гель 60 мг. Вводят во влагалище ежедневно в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю. Рассчитывают на местное действие. Применяют при атрофическом вагините.

Эстрадиола валерат (Estradiol valerate)

Эстрадиола ципионат (Estradiol cypionate)

Полусинтетические эфиры эстрадиола. Отличаются тем, что медленно абсорбируются из мест введения, особенно при их внутримышечном назначении в виде масляных растворов и более устойчивы в тканях, в связи с чем их действие сохраняется дольше.

Применяются для заместительной терапии при различных состояниях, связанных с дефицитом эстрогенов.

Ф.в.:

Эстрадиола валерат: 1%, 2% и 4% р-р в масле в амп. по 1 мл (10, 20 и 40 мг соответственно). Назначают в/мыш. по 2-20 мг 1 раз в 2 недели. Драже 0,002 (Proginova)

Эстрадиола ципионат: 0,5% р-р в масле в амп. по 1 мл (5 мг). Назначают в/мыш. по 2-5 мг 1 раз в 3-4 недели

Эстрон (Estrone)

Природный эстроген. По активности уступает эстрадиолу. В настоящее время утратил свое значение как самостоятельное лекарственное средство.

Эстриол (Estriol)

Природный эстроген. Применяется главным образом при вагинальных нарушениях, связанных с дефицитом эстрогенов. Его стимулирующий эффект на пролиферацию эндометрия выражен слабее по сравнению с таковым эстрадиола.

Показания к применению:

- атрофический вагинит в постменопаузном периоде (интравагинально по 0,5 мг на ночь ежедневно в течение 2-3 недель, затем 2 раза в неделю)

Хотя эстриол применяется интравагинально, он может попадать в заметных количествах в системный кровоток, в связи с чем противопоказания, предостережения и побочные эффекты у него аналогичны таковым других эстрогенов.

Ф.в.: 0,01% крем (0,1 мг/г) в тубах по 80 г, 0,1% - 15 г и вагинальные суппозитории (пессарии) 0,0005 (Orto-gynest).

Этинилэстрадиол (Ethinyl estradiol)

Синтетическое производное эстрадиола. Отличается от последнего наличием этинилового радикала, что, как полагают, обеспечивает его большую устойчивость к метаболизму в печени при первичном прохождении и приводит к повышению биодоступности при пероральном применении и активности. Является одним из наиболее активных эстрогенных лекарственных средств.

Используется для заместительной терапии при дефиците эстрогенов, для паллиативного лечения некоторых опухолей, а также является компонентом многих оральных контрацептивных средств.

Назначают внутрь по 20-40 мкг 1 раз в день в течение 21 дня, повторяя такие циклы через 7 дней – в расчете на восполнение дефицита эстрогенов. В расчете на супрессивную терапию – по 0,15-2 мг в день

Ф.в.: табл. 0,00002 (20 мкг) (Progynon), 0,00001 и 0,00005 (10 и 50 мкг соответственно)

Местранол (Mestranol)

Метилловый эфир этинилэстрадиола. В организме подвергается быстрому деметилированию в печени с образованием этинилэстрадиола, который и является активной формой местранола.

Входит в состав пероральных контрацептивов.

Конъюгированные эстрогены

Представляют собой смесь конъюгированных эстрогенов (прежде всего сульфатов эстрона, эквилена, эквиленина и других природных эстрогенов), получаемых из мочи жеребых кобыл, жеребцов или беременных женщин.

Сульфаты в кишечнике гидролизуются, полярная сульфатная группа отщепляется, что позволяет эстрогенам всасываться.

Используются для заместительной терапии, для паллиативного лечения некоторых форм рака.

Назначают внутрь в расчете на системное действие а также местно (интравагинально)

Готовые лекарственные формы:

- Пресомен (Presomen) – драже 1,25 мг
- Премарин (Premarin) – табл. 0,625 и 1,25 мг, крем 0,625 мг/г
- Гормоплекс (Hormoplex) – 1,25 мг.

Диэтилстилбэстрол (Diethylstilbestrol, син. D.E.S)

Производное стибена. Один из первых нестероидных синтетических эстрогенов.

Структурно сходен с эстрадиолом, если рассматривать его структуру в транс-позиции и сходен с ним по действию, но отличается большей биодоступностью при приеме внутрь и большей продолжительностью своего действия. С применением

диэтилстильбэстрола связывают появление аденокарциномы влагалища у девочек подростков и молодых женщин, родившихся от матерей, которые принимали это лекарство во время беременности.

В настоящее время диэтилстильбэстрол используется только при лечении рака предстательной железы. Назначают внутримышечно по 60 мг ежедневно в течение 2 месяцев, затем переходят на поддерживающие дозы.

Ф.в.: 3% р-р в масле в амп. по 1 мл (30 мг/1 мл)

ГЕСТАГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью женских половых гормонов гестагенов или прогестинов.

Основным гестагенным гормоном у людей является прогестерон.

В организме женщин прогестерон синтезируется преимущественно желтым телом в яичниках во вторую половину месячного цикла, а при беременности, начиная со II-III месяца – в плаценте.

Стимулирующее влияние на секрецию прогестерона оказывает лютеинизирующий гормон.

Механизм действия. Прогестерон, будучи липофильным веществом, хорошо проникает в клетки, где связывается со специфическими цитозольными рецепторами. Образующий комплекс приобретает способность диффундировать в ядро, взаимодействовать с геномом и вызывать экспрессию генов. Рецепторы к прогестерону особенно широко представлены в женских репродуктивных органах, молочных железах, в ЦНС, гипофизе и гипоталамусе.

Эффекты

Репродуктивный тракт

- Прогестерон тормозит вызванную эстрогенами пролиферацию эндометрия и стимулирует наступление секреторной фазы
- Изменяет состав шеечной слизи, он делает ее менее проницаемой для сперматозоидов
- В случае имплантации оплодотворенной яйцеклетки прогестерон регулирует дальнейшее развитие беременности. Он угнетает отторжение слизистой, понижает тонус миометрия и угнетает ритмические сокращения матки и придатков, что способствует сохранению беременности
- Если имплантация не состоялась, желтое тело претерпевает обратное развитие, содержание прогестерона падает – это, полагают, вызывает менструацию.

Молочные железы

- Во время беременности и, в меньшей степени во II половину менструального цикла, прогестерон усиливает пролиферацию клеток молочных желез.

ЦНС

- Прогестерон оказывает угнетающее действие на ЦНС и может вызвать сон.
- Изменяет установочную точку центра терморегуляции, что приводит к повышению температуры тела (на 0,6 градуса) во второй половине месячного цикла
- Повышает чувствительность дыхательного центра к CO₂ и понижает его напряжение в крови

Метаболические эффекты.

- Влияние на углеводный обмен
 - Прогестерон повышает базальный и стимулированный углеводами, уровень инсулина в крови, что способствует накоплению гликогена в печени
- Влияние на обмен липидов
 - Стимулирует липопротеинлипазу, что способствует отложению жира

- В противоположность эстрогенам понижает содержание антиатерогенных липопротеидов в крови
- Водно-солевой обмен
 - Связывается с рецепторами к альдостерону, ослабляет его действие на резорбцию Na и воды в почках
- Белковый обмен
 - существенного влияния не оказывает.

Показания к назначению гестагенов

- аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения. Рассчитывают на заместительную терапию. Назначают циклами по 5-10 дней во II половину предполагаемого месячного цикла
- эндометриоз (заболевание, связанное с эктопической локализацией ткани эндометрия), карцинома эндометрия. Рассчитывают на глубокое угнетение циклических изменений в яичниках и подавление пролиферации в эндометрии. Используют постоянное длительное введение прогестинов в больших дозах
- эстрогенная недостаточность, постменопаузный синдром – как компонент циклической терапии, совместно с эстрогенами для предупреждения избыточной пролиферации эндометрия
- в качестве контрацептивных средств.

Нежелательные эффекты гестагенов:

- могут вызывать повышение АД
- понижают содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности
- увеличение массы тела, акне, гирсутизм.

Классификация

- Лекарственные средства природных гестагенов (прогестерон)
- Синтетические гестагенные средства
 - производные прогестерона/прегнаны: (гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат)
 - производные 19-нортестостерона/эстраны: (норэтистерон, левоноргестрел)
 - производные 19-нортестостерона/гонаны: (дезогестрел)

Прогестерон (Progesterone)

Природный гестаген. Для медицинских целей получают синтетическим путем.

Мало пригоден для использования в качестве лекарственного средства, так как имеет небольшую продолжительность действия и не эффективен при приеме внутрь из-за интенсивного печеночного метаболизма при первичном прохождении.

Назначается внутримышечно при дисфункциональных маточных кровотечениях по 5–10 мг в день на протяжении 5-10 дней. Введение начинают с таким расчетом, чтобы отменить за 2 дня до предполагаемой менструации. Таким образом пытаются имитировать физиологический механизм регуляции менструального цикла (падение уровня прогестерона, вызванное обратным развитием желтого тела, вызывает менструацию).

Инъекции прогестерона болезненные.

Ф.в.: 0,5%, 1% и 2% р-ры в масле в амп. по 1 мл.

Гидроксипрогестерона капроат (Hydroxyprogesterone caproate, син.

Охупрогестерона капроат, Depolut)

Производное 17 α -гидроксипрогестерона (сам 17 α -гидроксипрогестерон не активен, но его эфиры, в частности с капроновой кислотой, проявляют гестагенную активность).

Будучи эфиром, он более стоек в организме по сравнению с прогестероном, действует медленнее и дольше. После однократного внутримышечного введения масляного раствора его действие продолжается от 7 до 14 дней. При приеме внутрь, так же как и прогестерон, неэффективен из-за интенсивного метаболизма в печени.

Применение

- В расчете на заместительную терапию
 - при дисфункциональных маточных кровотечениях
 - первичной и вторичной аменорееНазначают в/мыш. по 375 мг 1 раз за 10-14 дней до ожидаемой менструации.
- В расчете на супрессивную терапию
 - для паллиативного лечения карциномы эндометрияВводят глубоко в мышцу по 1000 мг ежедневно
Ф.в.: 12,5% и 25% р-р в масле в амп. по 1 мл.

Медроксипрогестерона ацетат (Medroxyprogesterone acetate, син. Cyclotol, Provera, Depo-Provera)

По структуре сходен с гидроксипрогестероном. Однако еще более устойчив к метаболизму в печени при первичном прохождении в связи с чем эффективен при приеме внутрь.

Применяется

- в качестве контрацептивного средства (в/мыш. 150 мг 1 раз в 3 месяца)
- для лечения эндометриоза (внутри по 10 мг 3 раза в день в течение 6 и более месяцев или в/мыш. по 50 мг 1 раз в неделю или 100 мг 1 раз в 2 недели)
- паллиативное лечение рака эндометрия (внутри по 200-400 мг в день или в/мыш. по 400-1000 мг еженедельно, с переходом в дальнейшем на поддерживающие дозы 400 мг 1 раз в месяц)
- может быть использован как компонент циклической комбинированной терапии в сочетании с эстрогенами для предупреждения избыточной пролиферации или восстановления нормального менструального цикла (внутри по 5-10 мг в день на протяжении 5-10 дней. Лечение начинают с таким расчетом, чтобы за 2 дня до предполагаемой менструации лекарство отменить)

Ф.в.: табл. по 100, 200 и 500 мг (Cyclotol, Provera), 5% и 15% р-р в масле в амп. по 1 мл (50 и 150 мг/мл) (Depo-Provera).

Норэтистерон (Nortisterone, син. Norcolut)

Представитель синтетических прогестинов, производных 19-нортестостерона.

Обладает выраженной гестагенной активностью, а также слабыми эстрогенными свойствами, слабой андрогенной и анаболической активностью и выраженным антиовуляторным действием.

Устойчив к метаболизму в печени при первичном прохождении и эффективен при приеме внутрь.

Применение

- имитируя физиологические колебания содержания гестагенов в крови в расчете на заместительную терапию при дисфункциональных маточных кровотечениях (внутри по 5-10 мг в день в течение 6-12 дней во II половину менструального цикла)
- поддерживая уровень гормона постоянно высоким
 - для паллиативного лечения рака молочной железы (внутри по 60 мг в день)
 - для контрацепции (входит в состав пероральных контрацептивных средств)

Н.Э.: гипертензия, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, анорексия, слабость, депрессия, холестатическая желтуха, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. по 5 мг

Левоноргестрел (Levonorgestrel)

Представитель более новых синтетических прогестинов, производных 19-нортестостерона.

Оказывает действие на организм, сходное с таковым норэтистерона, но более активен.

Применяется главным образом для контрацепции самостоятельно, а также входит в состав гормональных контрацептивов.

Дезогестрел (Desogestrel)

Еще более новое производное 19-нортестостерона.

Практически лишен андрогенной активности и предпочтителен в связи с этим для женщин с гиперандрогенемией.

Применяется в качестве компонента комбинированных оральных контрацептивных средств.

АНТАГОНИСТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ГЕСТАГЕНОВ

Эта группа лекарственных средств включает вещества, препятствующие взаимодействию женских половых гормонов со специфическими рецепторами к ним в клетках тканей-мишеней.

Выделяют 2 группы таких веществ:

- Антагонисты эстрогенов (кломифена цитрат, тамоксифен, торемифен)
- Антагонисты гестагенов (мифепристон).

Кломифена цитрат (Clomiphene citrate)

Производное трифенилэтилена. Напоминает по структуре диэтилстилбэстрол.

Представляет собой рацемическую смесь транс- и цис-изомеров.

Является конкурентным антагонистом эндогенных эстрогенов. Блокируя эстрогеновые рецепторы в ЦНС, прерывает обратную отрицательную связь, что вызывает повышение секреции гипофизом гонадотропинов и таким образом может стимулировать овуляцию.

Применяется для лечения бесплодия у женщин.

Назначают внутрь по 50 мг каждый день в течение 5 дней, если овуляция не наступает, курс повторяют через месяц.

Н.Э.: в основном, обусловленные чрезмерной стимуляцией яичников (образование овариальных кист, увеличение яичников, боли в низу живота, многоплодная беременность)

Ф.в.: табл. по 0,05.

Тамоксифена цитрат (Tamoxifen citrate, син. Nolvadex)

Сходен по структуре с кломифеном.

Связываясь с рецепторами, он препятствует взаимодействию с ними эстрогенов и блокирует таким образом их влияние на периферические органы и ткани-мишени, в том числе опухолевую ткань.

Используется при раке молочной железы, преимущественно у женщин в менопаузе.

Назначают внутрь по 10 мг 2 раза в день.

Н.Э.: приливы, тошнота, задержка жидкости в организме, остеопороз, неблагоприятные сдвиги в составе липопротеинов плазмы крови, повышение риска карциномы эндометрия.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,02 и 0,04.

Торемифен (Toremifene, син. Fareston)

Близок по структуре и действию к тамоксифену. Используется по тем же показаниям, что и он.

Назначают внутрь по 60-240 мг в день.

Ф.в.: табл. 0,02 и 0,06.

Мифепристон (Mifepristone, син. Mifegyne)

Производное синтетического гестагена норэтистерона.

Является парциальным агонистом рецепторов к гестагенам и глюкокортикоидам и конкурирует с этими гормонами за связывание с соответствующими рецепторами и блокирует, таким образом, их действие на ткани-мишени.

Применяется для прерывания беременности в I триместре, индукции родов при гибели плода в поздние сроки беременности (III триместре), лечения эндометриоза, рака молочных желез.

Предупреждает имплантацию и может использоваться как посткоитальный контрацептив.

Н.Э.: тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, слабость.

Ф.в.: табл. 0,2.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это группа лекарственных средств, которые используются для предупреждения нежелательной беременности.

Выделяют следующие группы гормональных контрацептивов.

- I. Комбинированные контрацептивные средства для приема внутрь, содержащие эстрогены и прогестины
 - монофазные (нон-овлон)
 - двухфазные (антеовин)
 - трехфазные (тризистон)
- II. Моногормональные контрацептивы, содержащие только гестагены
 - для ежедневного приема внутрь (континуин)
 - депо-формы для внутримышечного введения (депо-провера)
 - имплантируемые средства (норплант)
- III. Посткоитальные контрацептивы (постинор).

Комбинированные гормональные контрацептивные средства

Механизм действия комбинированных гормональных контрацептивных средств связывают прежде всего с нарушением под их влиянием развития фолликулов и подавлением овуляции.

Происходит это в результате, как полагают, угнетения продукции гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ) и гипоталамического гормона, стимулирующего их биосинтез и высвобождение. Отсутствие стимулирующего влияния ФСГ на яичники приводит к замедлению созревания фолликулов, торможение выброса ЛГ предупреждает овуляцию. Также при этом в яичниках и эндометрии возникают изменения, аналогичные таковым в менопаузе.

Большинство из комбинированных контрацептивных средств содержат в качестве эстрогенного компонента этинилэстрадиол, содержание которого в таблетках колеблется от 20 до 50 мкг.

В качестве гестагенного компонента обычно используют производные 19-нортестостерона II (норэтистерон) или III (левоноргестрел, дезогестрел) поколений. И эстрогенный компонент, и гестагенный отличает высокая активность и устойчивость к метаболизму в печени при первичном прохождении, что обеспечивает их эффективность при приеме внутрь.

При этом в монофазных контрацептивных средствах содержание эстрогенов и гестагенов постоянно, в двух и трехфазных – содержание эстрогенов постоянное (двухфазные) или может варьировать (трехфазные), а гестагенов - и в тех, и других варьирует: обычно, таблетки, предназначенные для приема в начале цикла, содержат меньшее количество, а в конце цикла – большее. Таким образом, соотношение гестагенов и эстрогенов в двух и трехфазных контрацептивных средствах приближается к более физиологичному.

Комбинированные контрацептивные средства предназначены для ежедневного приема внутрь.

Нежелательные эффекты при применении пероральных гормональных комбинированных средств:

- Обусловленные прежде всего эстрогенным компонентом

- повышение свертывания крови и риска, в связи с этим, тромбоза вен и тромбоемболий, особенно у женщин старше 35 лет, страдающих сахарным диабетом, артериальной гипертензией
- нарушение реологических свойств желчи и возникновение холестаза и желчекаменной болезни
- головная боль, головокружение, тошнота, рвота
- уплотнение (нагрубание) грудных желез
- изменение либидо
- появление кровянистых выделений в межменструальный период
- Связанные преимущественно с гестагенным компонентом
 - неблагоприятное влияние на уровень липопротеинов в крови (снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности) и повышение в связи с этим риска ИБС и АГ
 - увеличение массы тела, акне, гирсутизм.

Противопоказания к назначению пероральных гормональных комбинированных контрацептивных средств:

- тромбоемболические заболевания
- опухоли репродуктивной системы
- дисфункция печени
- сахарный диабет

Сравнительная характеристика основных представителей

Нон-овлон (Non-ovlon)

Пероральное гормональное комбинированное контрацептивное средство. Содержит в своем составе 50 мкг эстрогена этинилэстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата, обладающего гестагенными свойствами.

Угнетает гипофизарную продукцию гонадотропинов, что приводит к нарушению развития фолликулов и подавлению овуляции.

Отличается относительно высоким содержанием эстрогенов и гестагенов и при длительном применении часто вызывает тяжелые побочные эффекты, в связи с чем в настоящее время в качестве контрацептивного средства практически не используется.

Применение

- Лечение дисфункциональных маточных кровотечений (внутри по 1 табл. каждые 30 минут до остановки кровотечения, но не более 6 табл. в день)

Ф.в.: табл. в упаковке 21 шт.

Антеовин (Anteovin)

Пероральное гормональное контрацептивное средство. Содержит комбинацию эстрогенов и гестагенов.

Относится к так называемым двухфазным контрацептивам, так как содержание гестагенного компонента варьирует: 11 таблеток, предназначенных для приема в начале цикла содержат меньшее количество (50 мкг) левоноргестрела, а 10 таблеток, предназначенных для последующего приема – большее количество (125 мкг). Содержание эстрогенов одинаково во всех таблетках (50 мкг этинилэстрадиола). Более физиологическое соотношение гестагенов и эстрогенов позволило уменьшить содержание прогестинов и снизить таким образом вероятность возникновения атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Применение

- В качестве контрацептивного средства (внутри по 1 табл. ежедневно с первого дня менструального цикла, начиная с таблеток белого цвета)
- Лечение дисфункциональных маточных кровотечений (внутри по 1 табл. каждые 30 минут до остановки кровотечений, но не более 6 табл. в день)

Ф.в.: табл. в упаковке 21 шт.

Тризистон (Trisiston)

Пероральное гормональное контрацептивное средство. Содержит комбинацию эстрогенов и гестагенов.

Относится к трехфазным средствам, так как содержание гестагенного и эстрогенного компонента, а также их соотношение варьирует в зависимости от того, для применения в какой фазе цикла они предназначены. Драже, предназначенные для приема в первые 7 дней цикла, содержат 30 мкг этинилэстрадиола и минимальное количество (50 мкг) левоноргестрела; в последующие 7 дней – 40 мкг этинилэстрадиола и большее количество левоноргестрела (75 мкг), и оставшиеся – 30 мкг эстрогена и максимальное содержание гестагена (125 мкг). Более физиологическое соотношение гестагенов и эстрогенов позволило уменьшить общее содержание стероидов и ослабить таким образом их неблагоприятное влияние на организм.

Предназначен для ежедневного приема в течение 21 дней, начиная с первого дня менструального цикла.

Ф.в.: драже в упаковке 21 шт.

Моногормональные контрацептивные средства

Контрацептивное действие моногормональных гестагенсодержащих контрацептивных средств в меньшей степени связывают с их антиовуляторным действием и в большей степени с изменениями в секреторной и моторной функциях репродуктивных органов, вследствие чего уменьшается вероятность оплодотворения и имплантации и таким образом наступления беременности:

- они вызывают повышение вязкости шейной слизи, что затрудняет пенетрацию сперматозоидов в полость матки
- подавляют пролиферативные процессы в эндометрии и нарушают секрецию эндометриальных желез
- угнетают подвижность и секрецию маточных труб

Отсутствие эстрогенов объясняют меньшую выраженность побочных эффектов по сравнению с контрацептивными препаратами предыдущей группы.

Нежелательное действие моногормональных контрацептивных средств:

- непредсказуемая скорость восстановления нормальных менструальных циклов после их отмены
- неблагоприятное влияние на липидный состав крови (повышение содержания атерогенных липопротеинов)
- увеличение массы тела
- акне
- гирсутизм

Континуин (Continuin)

Монокомпонентное пероральное гестагенсодержащее контрацептивное средство для ежедневного приема.

Содержит производное 19-нортестостерона этинодиола ацетат.

Обеспечивает постоянно высокий уровень гестагена в крови, что приводит к угнетению циклических изменений в яичниках, подавлению пролиферации эндометрия, секреции эндометриальных желез, цервикальной слизи, подвижности и секреции маточных труб, вследствие чего уменьшается вероятность оплодотворения и имплантации и, таким образом, наступления беременности.

По эффективности несколько уступает комбинированным пероральным контрацептивам и показан женщинам, которым нежелательно назначение эстрогенов.

Следует учитывать, однако, что этинодиол, будучи производным тестостерона проявляет, хотя и слабые, андрогенные свойства.

Применение

- в качестве контрацептивного средства (внутри по 1 табл. ежедневно с 1 дня менструального цикла)

- лечение дисфункциональных маточных кровотечений (внутри по 1 табл. каждые 30 мин. до остановки кровотечения, но не более 6 табл. в день)

Ф.в.: табл. в упаковке 42 шт

Депо-Провера (Depo-Provera)

Моногормональное контрацептивное средство для внутримышечного введения.

Представляет собой масляный раствор синтетического гестагена, являющегося производным прогестерона, медроксипрогестерона ацетата. Медленно всасывается из мест введения и обеспечивает длительное поддержание относительно высокой концентрации в крови прогестина.

Как контрацептивное средство назначается внутримышечно по 150 мг 1 раз в 3 месяца.

Ф.в.: 5% и 15% р-р в масле в амп. по 1 мл (50 мг и 150 мг соответственно).

Норплант (Norplant)

Относится к моногормональным гестагенсодержащим контрацептивным средствам, предназначенным для имплантации под кожу.

Выпускается в виде 6 капсул, каждая из которых содержит по 36 мг синтетического прогестина из группы 19-нортестостерона – левоноргестрела. Капсулы имплантируют подкожно во внутреннюю область плеча сроком на 5 лет. Механизм контрацептивного действия – как и у других моногормональных гестагенсодержащих контрацептивных средств.

Посткоитальные контрацептивные средства

Постинор (Postinor)

Пероральное контрацептивное средство для посткоитальной контрацепции. Таблетки, содержащие левоноргестрел.

При приеме внутрь вызывает изменение состава и количества цервикальной слизи и снижает таким образом проникновение через нее сперматозоидов. Кроме того, замедляет скорость транспорта яйцеклетки по маточным трубам и угнетает секрецию эндометриальных желез, что также уменьшает вероятность наступления беременности.

Применение

- как контрацептивное средство (внутри, непосредственно после полового акта по 1 табл., но не чаще 4 раз в месяц)

Н.Э.: тошнота, маточные кровотечения, аменорея.

Ф.в.: табл., содержащие по 0,75 левоноргестрела в упаковке по 10 шт.

АНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью мужских половых гормонов.

Основным гормоном, секретируемым половыми железами в мужском организме, является тестостерон.

Это вещество стероидной структуры, которое, попадая с током крови в ткани-мишени, проникает в клетки и действует подобно другим стероидным гормонам. Он связывается с внутриклеточными цитозольными рецепторами и активирует их. Образующийся комплекс гормон-рецептор проникает в ядро, где взаимодействует со специфическими участками, локализованными в генах и меняет транскрипцию генов и белков.

В некоторых тканях (в коже, волосяных фолликулах, простате, семенных пузырьках) тестостерон под влиянием 5 α -редуктазы превращается в дигидротестостерон, который в этих тканях является активной формой гормона. Дигидротестостерон более прочно связывается с рецепторами и его действие выражено сильнее.

Эффекты андрогенных гормонов

Условно можно разделить на 2 группы:

- **андрогенные**

- стимуляция развития мужских половых органов и вторичных мужских половых признаков
- стимуляция мужского сексуального поведения
- анаболические
 - усиление роста и увеличение мышечной массы
 - стимуляция эритропоэза

Показания к применению:

- в расчете на заместительную терапию
 - мужской гипогонадизм и отставание в половом развитии
 - инволюционные расстройства у мужчин, связанные с угасанием половой функции
- в расчете на подавление гонадотропной функции гипофиза (подавляющую, супрессивную терапию)
 - опухолевые заболевания молочной железы у женщин.

Нежелательные эффекты андрогенных лекарственных средств

- Акне
- Эритроцитоз
- Гинекомастия (из-за превращения в периферических тканях в эстрогены)
- Олиго и азооспермия (из-за угнетения по принципу обратной отрицательной связи продукции фолликулостимулирующего гормона гипофиза)
- Уменьшение размеров яичек (по той же причине, что и предыдущее)
- Увеличение размеров предстательной железы (обусловлено превращением в более активный дигидротестостерон)
- Холестаз и желтуха (из-за повышения содержания холестерина в желчи)
- Гепатит (из-за холестаза)
- Аденома и карцинома печени (чаще при применении метилтестостерона и других 17 α -замещенных тестостерона)
- Повышенная агрессивность
- У женщин – вирилизация
- У беременных – мускулинизация наружных половых органов плода.

Противопоказания к назначению андрогенов:

- Беременность
- Опухоли предстательной или молочной желез у мужчин
- Сердечная недостаточность (из-за задержки в организме Na⁺ и воды).

Особенности фармакологических свойств основных представителей

Тестостерон (Testosterone)

Лекарственное средство природного гормона

Подвергается быстрому метаболизму в организме в связи с чем в качестве лекарственного средства используется редко.

Иногда его в виде водной суспензии вводят внутримышечно по 10-50 мг 2-3 раза в неделю для заместительной терапии.

Ф.в.: 2,5% водная суспензия в амп. по 1 мл (Aquaviron).

Тестостерона пропионат (Testosterone propionate)

17 β -производное тестостерона. Получают синтетическим путем. Будучи эфиром, несколько медленнее всасывается при внутримышечном введении и действует дольше, по сравнению с тестостероном.

Применение

- Мужской гипогонадизм (в/мыш. по 50 мг 2-3 раза в неделю)
- Замедленное половое созревание у подростков-мальчиков (в/мыш по 50-100 мг 2-3 раза в неделю)
- Крипторхизм (дозы и режим введения те же)

- Мужской климактерий (дозы и режим введения те же)
- Неоперабельный рак молочной железы у женщин в менопаузном периоде (в расчете на подавление гонадотропной функции гипофиза, в/мыш. 100 мг 2-3 раза в неделю)

Ф.в.: 1% и 5% р-р в масле в амп. по 1 мл.

Тестостерона энантат (Testosterone enantate)

Синтетическое вещество.

Сходен по структуре и своим фармакологическим свойствам с тестостероном пропионатом, но действие развивается медленнее, а сохраняется дольше.

Применяется по тем же показаниям, что и тестостерона пропионат.

Назначается внутримышечно по 50-400 мг каждые 2-4 недели.

Ф.в.: амп. по 250 мг (Testoviron Depot-250)

Тестостерона деканоат (Testosterone decanoate)

Также эфир тестостерона.

Отличается еще большей длительностью действия.

Самостоятельно не используется. Входит в состав комбинированных андрогенсодержащих лекарственных средств.

Сустанон-250 (Sustanon-250, Omnadren-250)

Содержит в своем составе смесь эфиров тестостерона, отличающихся по своим фармакокинетическим свойствам:

- тестостерона пропионат – 30 мг/мл
- тестостерона фенилпропионат – 60 мг/мл
- тестостерона изокапроат - 60 мг/мл
- тестостерона деканоат – 100 мг/мл

Пропионаты обеспечивают быстрое начало, а деканоат – длительное сохранение эффекта.

Используется по тем же показаниям, что и предыдущие андрогенные средства.

Назначают внутримышечно по 1 мл 1 раз в месяц.

Ф.в.: амп по 1 мл.

Метилтестостерон (Methyltestosterone)

17 α -алкиламещенный тестостерон. Отличается от предыдущих андрогенных средств устойчивостью к метаболизму в печени при первичном прохождении, в связи с чем эффективен при приеме внутрь.

По активности уступает тестостерону.

Назначают внутрь, а также за щеку: при неоперабельном раке молочной железы по 25-100 мг, по другим показаниям (мужской гипогонадизм, замедленное половое развитие, мужской климактерий) – по 5-25 мг в сутки.

Н.Э.: при применении 17 α -замещенных производных тестостерона относительно часто регистрируется возникновение аденомы и карциномы печени.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Нандролон деканоат (Nandrolone decanoate, син. Retabolil)

Синтетическое средство сходное по структуре и механизму действия с тестостероном. Отличается от него соотношением андрогенных и анаболических свойств. Обладает выраженным анаболическим действием и низкой андрогенной активностью. Задерживает выведение из организма азота, фосфора, кальция, серы. Повышает синтез белка. Вызывает усиление роста скелета и внутренних органов, увеличение мышечной массы. Стимулирует эритропоэз.

Действие связано с влиянием на генетический аппарат клеток.

Применение

- как анаболическое средство при истощающих хронических заболеваниях (в/мыш. по 25-50 мг 1 раз в 2-3 недели)
- остеопороз (в/мыш. 25-50 мг каждые 3 недели)
- апластическая анемия (в/мыш. 50-200 мг каждые 3 недели)
- неоперабельный рак молочных желез в постменопаузный период (в/мыш. по 25-100 мг каждые 3 недели)

Н.Э.: мускулинизирующее действие у женщин и детей, задержка натрия и отеки, нарушения функций печени (холестаза, холелитиаз, некроз печени, карцинома печени), гипертрофия предстательной железы, приапизм.

Ф.в.: 5% р-р в масле в амп. по 1 мл.

АНТИАНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, при применении которых действие андрогенов на организм ослабляется или не проявляется вовсе.

Классификация

- вещества, подавляющие секрецию андрогенов (аналоги гонадотропин-рилизинг гормона – бузерелин, гозерелин и т.п.)
- вещества, подавляющие синтез андрогенов (кетоконазол)
- вещества, подавляющие активацию тестостерона (ингибиторы 5 α -редуктазы - финастерид)
- антагонисты рецепторов для андрогенов (ципротерона ацетат, флутамид)

Фармакологические свойства аналогов гонадотропин-рилизинг гормона были рассмотрены ранее (см. Лекарственные средства гормонов гипофиза и гипоталамуса).

Кетоконазол практически не используется в расчете на свое антиандрогенное действие. Так что ниже будут рассмотрены антиандрогенные свойства лишь представителей последних двух групп.

Финастерид (Finasteride, син. Finast, Proscar)

Вещество стероидной структуры. Ингибирует фермент 5 α -редуктазу и нарушает превращение тестостерона в дигидротестостерон. Так как в предстательной железе последний является активной формой тестостерона, стимулирующее влияние андрогенов на простату блокируется. Это позволяет использовать финастерид для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Назначают внутрь по 5 мг 1 раз в день на протяжении 6-12 месяцев.

Н.Э.: уменьшение объема эякулята, снижение либидо, импотенция, гинекомастия

Ф.в.: табл. 0,005.

Ципротерона ацетат (Cyproterone acetate, син. Androcur)

Также как и финастерид стероидное соединение. По структуре сходен с прогестероном.

Конкурирует с дигидротестостероном за связывание с рецепторами к андрогенам и препятствует, таким образом, их действию.

Обладает также выраженными гестагенными свойствами и, вследствие этого, тормозит, по механизму обратной отрицательной связи, гонадотропную функцию гипофиза и ослабляет таким образом продукцию тестостерона, что усиливает его антиандрогенное действие.

У мужчин используется для паллиативного лечения рака предстательной железы и снижения гиперсексуальности (назначают внутрь по 100 мг 2-3 раза в день), у женщин назначают в комбинации с эстрадиолом при тяжелой андрогенизации (гирсутизм, акне) – внутрь по 10 мг в день в течение первых 21 дней менструального цикла.

Н.Э.: угнетение сперматогенеза, депрессия, гепатотоксичность, анемия, гинекомастия

Ф.в.: табл. 0,05.

Флутамид (Flutamide, син. Flulem, Flucinom, Eulexin)

Является нестероидным антагонистом андрогеновых рецепторов.

В организме превращается, как полагают, в активный метаболит, который является конкурентным ингибитором связывания дигидротестостерона с рецепторами к андрогенам.

Применяется для паллиативного лечения рака предстательной железы.

Назначают внутрь по 250 мг каждые 8 часов самостоятельно или в комбинации с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона гозерелином (3,6 мг каждые 28 дней).

Н.Э.: гепатотоксичность, повышение продукции тестостерона (в связи с чем требует одновременного назначения гозерелина или других аналогов гонадотропинрилизинг гормона), угнетение кроветворения, тошнота, рвота, диарея.

Ф.в.: табл. 0,25.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В корковом слое надпочечников вырабатывается три группы стероидных гормонов:

- глюкокортикоиды
- минералокортикоиды
- половые гормоны

Из глюкокортикоидов у человека основным является кортизол, из минералокортикоидов – альдостерон. Из половых гормонов в корковом веществе надпочечников больше всего вырабатывается дегидроэпиандростерона.

Глюкокортикоидные и минералокортикоидные гормоны называют адренокортикостероидами. Они играют важную роль в регуляции обмена углеводов, белков, жиров, водно-солевого баланса.

Роль половых гормонов, вырабатываемых в надпочечниках, не совсем ясна, и, по-видимому, в условиях физиологической нормы незначительна. Хотя при определенных обстоятельствах она может существенно повышаться и определять гормональный статус.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью глюкокортикоидных гормонов надпочечников.

Их разделяют на следующие группы:

- Глюкокортикоидные средства с активностью природных гормонов (гидрокортизон)
- Синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон)
- Синтетические глюкокортикоиды для местного применения (флуметазон, беклометазон, будесонид).

По своей химической природе все упомянутые вещества являются стероидными соединениями.

Будучи липофильными, глюкокортикоиды хорошо всасываются из мест введения. В крови связываются с белками плазмы: специфическим кортикостероидсвязывающим глобулином (транскортином), имеющим высокое сродство к стероидам и неспецифическим белком альбумином, сродство глюкокортикоидов к которому ниже.

Изменение содержания названных белков в плазме может повлиять на концентрацию свободных молекул глюкокортикостероидов в крови и, таким образом, на их действие.

Глюкокортикоиды метаболизируются в основном в печени. На первом этапе происходит восстановление двойной связи и кетонной группы, после этого полученные продукты подвергаются конъюгации. Образующиеся глюкурониды и сульфаты неактивны и выводятся через почки с мочой.

Механизм действия глюкокортикоидов, как и большинства других стероидных гормонов, связан с их влиянием на генетический аппарат клеток.

Глюкокортикоиды проникают в клетки, взаимодействуют с специфическими цитозольными рецепторами. В результате такого взаимодействия изменяется

конформация рецептора и образующийся комплекс приобретает способность проникать в ядро и взаимодействовать со специальными участками, локализованными в генах и предназначенных для связывания с гормон-рецепторным комплексом. Это приводит к изменению транскрипции генов. Образующаяся м-РНК, диффундирует в цитоплазму, где образуются белки-эффекторы. Функция клеток меняется, что в конечном итоге приводит к появлению эффектов, характерных для глюкокортикоидов.

Эффекты. Глюкокортикоиды оказывают дозозависимое влияние на метаболизм углеводов, белков, липидов, водно-солевой баланс, а также обладают противовоспалительным, иммунодепрессивным и противоаллергическим действием.

Метаболические эффекты

- Глюкокортикоиды стимулируют в печени образование глюкозы из неуглеводных предшественников: аминокислот и глицерола, усиливая захват печенью аминокислот и повышая активность ферментов, необходимых для глюконеогенеза. Это приводит к повышению концентрации глюкозы в крови и накоплению гликогена в печени.
- Ингибируют захват глюкозы адипозитами жировой ткани на периферии и стимулируют в них липолиз. Жировая ткань в области лица, шеи, живота не чувствительна к действию глюкокортикоидов. Более того, под влиянием гиперинсулинемии в указанных областях стимулируется липогенез. Это приводит к перераспределению жира в организме, так, что при длительном применении отмечают появление лунообразного лица, бычьей холки, увеличение подкожно-жировой клетчатки в области живота при практически ее исчезновении на конечностях.
- В периферических тканях, прежде всего в мышечной, а также соединительной, усиливаются катаболические процессы: распад белков начинает преобладать над их синтезом. Масса мышц снижается. В костной ткани развивается остеопороз. В детском возрасте это вызывает задержку роста.
- Минералокортикоидное действие. Глюкокортикоиды усиливают реабсорбцию в почечных канальцах Na^+ и воды из первичной мочи, что приводит к повышению содержания жидкости в организме.

Противовоспалительное действие

Глюкокортикоиды обладают выраженной способностью подавлять воспаление.

- Воспаление, не зависимо от причины, предполагает выход лейкоцитов из сосудистого русла и накопление их в поврежденной ткани. Глюкокортикоиды угнетают экстравазацию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления.
- Глюкокортикоиды нарушают функции макрофагов. Они подавляют в очаге воспаления продукцию макрофагами вазоактивных веществ: гистамина, серотонина, брадикинина, что приводит к уменьшению гиперемии и снижает сосудистую проницаемость и ограничивает отек.
- Они нарушают продукцию и других факторов клетками-участниками воспалительной реакции, в том числе, веществ, стимулирующих пролиферацию клеток в очаге воспаления, что приводит к ослаблению пролиферации соединительной ткани.
- Глюкокортикоиды стабилизируют клеточные мембраны и уменьшают выход протеолитических ферментов из лизосом, что ослабляет деструкцию и разрушение тканей. Полагают, что это действие глюкокортикоидов связано с ослаблением действия фермента фосфолипазы A_2 , разрушающего мембранные фосфолипиды. Глюкокортикоиды стимулируют выработку липокортинов, экранирующих активный центр фосфолипазы.
- Важную роль в противовоспалительном действии глюкокортикоидов играет их влияние на экспрессию циклооксигеназ, особенно ЦОГ-2, что способствует уменьшению синтеза провоспалительных простагландинов.

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов. Обусловлено по сути теми же причинами, что и противовоспалительное. Глюкокортикоиды оказывают влияние на формирование иммунного ответа, нарушая взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе: макрофагов, Т и В лимфоцитов. Полагают, что это во многом обусловлено ослаблением продукции этими клетками интерферона, интерлейкинов (IL 1, 2, 3, 6), фактора некроза опухолей (TNF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Длительное применение глюкокортикоидов вызывает инволюцию тимуса и атрофию лимфоидной ткани.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Глюкокортикоиды могут вызывать повышение АД, что связывают с увеличением объема циркулирующей крови на фоне задержки Na^+ из-за минералокортикоидного действия с одной стороны, с другой - с повышением чувствительности сосудистой стенки к действию катехоламинов

Действие на ЦНС. Глюкокортикоиды повышают активность ЦНС и могут вызывать усиление возбудимости, беспокойство, бессонницу, ажитированное состояние вплоть до психоза.

Влияние на систему крови. Глюкокортикоиды стимулируют эритропоэз, снижают содержание в крови лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, но повышают – нейтрофилов.

Влияние на бронхолегочный аппарат. Глюкокортикоиды нормализуют сниженную реактивность гладкой мускулатуры бронхов к стимулирующему действию катехоламинов. В период внутриутробного развития (в последний месяц беременности) участвуют в синтезе сурфактанта - поверхностно-активного вещества, выстилающего альвеолы и препятствующего их слипанию и способствующего их расправлению в момент вдоха.

Влияние на ЖКТ. Глюкокортикоиды стимулируют секрецию кислоты и пепсина в желудке.

Показания к применению глюкокортикоидов

1. Заболевания и состояния, обусловленные нарушением функций коры надпочечников

- Хроническая недостаточность коры надпочечников (Аддисонова болезнь)

Глюкокортикоиды применяют в расчете на заместительную терапию. При назначении исходят из того, что в сутки синтезируется около 20 мг кортизола. С учетом циркадного ритма 2/3 суточной дозы назначают утром и 1/3 – вечером. Обычно используют средства для перорального введения.

- Острая надпочечниковая недостаточность.

Состояние потенциально угрожающее жизни. Требуется быстрого создания в крови высокой концентрации глюкокортикоидов. В связи с чем, необходимо внутривенное их введение. Примерный режим дозирования: 100 мг гидрокортизона гемисукцината (или эквивалентное количество других глюкокортикоидов) вначале болюсно, затем путем внутривенной капельной инфузии до стабилизации состояния.

- Врожденная гиперплазия надпочечников

При некоторых типах гиперплазии имеет место снижение продукции кортизола, а повышение синтеза, например, дегидроэпиандростерона. При таких состояниях глюкокортикоиды назначают для подавления продукции адренокортикотропного гормона гипофиза. Режим дозирования: внутрь из расчета 0,6 мг/кг разделенных в 2 или 3 одинаковые дозы.

2. Заболевания не связанные с нарушением гормональной функции надпочечников. Сюда относятся аллергические состояния и заболевания воспалительной и аутоиммунной природы. Иногда их называют кортикостероидотвечающие заболевания.

Нежелательные эффекты, связанные с применением глюкокортикоидов

Условно можно разделить на 2 группы

- Связанные с внезапной отменой глюкокортикоидных средств

- Обострение симптомов заболевания, по поводу которых глюкокортикоиды были назначены
- Острая надпочечниковая недостаточность, связанная с угнетением выработки адренокортикотропного гормона гипофиза и гипофункцией, вследствие этого, надпочечников при длительном введении глюкокортикоидов
- Связанные с длительным (обычно в течение более 2 недель) применением глюкокортикоидов в дозах, превышающих физиологические
 - Атрофия коры надпочечников (из-за угнетения продукции АКТГ по принципу обратной отрицательной связи)
 - Задержка жидкости в организме и развитие отеков (из-за минералокортикоидного действия)
 - Гипертензия (задержка Na^+ воды в организме и обусловленное этим увеличение ОЦК)
 - Гипергликемия (из-за стимуляции глюконеогенеза в печени)
 - Понижение иммунитета и повышение чувствительности к инфекциям (из-за иммунодепрессивных свойств)
 - Изъязвление ЖКТ (подавление активности конститутивной циклооксигеназы I типа в слизистой желудка, вызывает угнетение синтеза цитопротективных простагландинов)
 - Перераспределение жира (из-за влияния на жировой обмен)
 - Остеопороз (вследствие катаболического действия)
 - Миопатия (по той же причине)
 - Нарушения со стороны ЦНС, вплоть до психоза
 - Гирсутизм, акне, стрие
 - Задержка роста

При применении глюкокортикоидных средств в ингаляциях следует помнить, что длительные ингаляции могут вызвать кандидоз ротовой полости и глотки. Во избежание этих осложнений после каждой ингаляции следует полоскать полости рта и глотки.

При применении глюкокортикостероидов в виде глазных капель, мазей возрастает вероятность повышения внутриглазного давления и развития катаракты.

При длительном внутрисуставном введении возможно деструкция суставных поверхностей.

Сравнительная характеристика фармакологических свойств глюкокортикоидных средств

Гидрокортизон (Hydrocortisone)

Глюкокортикоидное средство с активностью природного гормона кортизола. Является прототипом глюкокортикоидных средств.

По противовоспалительному и противоаллергическому действию уступает синтетическим глюкокортикоидам. Однако минералокортикоидная активность выражена в большей степени по сравнению с ними. Применяется в расчете на противовоспалительные и противоаллергические свойства, а также для заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности. Назначают в/мыш., в/в, п/к, в полости.

Ф.в.:

- мазь 1%-10,0 для нанесения на кожу
- 0,5% глазная мазь в виде ацетата в тубиках по 3,0
- суспензия гидрокортизона ацетата 2,5% во флак. по 5 мл для введения в полость суставов
- лиофилизированный порошок в амп. по 0,025 и 0,1 в виде гемисукцината для в/в и в/мыш. введения

Имеются также комбинированные лекарственные средства, содержащие гидрокортизон: аэрозоль «Оксикорт», «Фенкортозол», мазь «Латикорт».

Преднизолон (Prednisolone)

Синтетический глюкокортикоид с более низкой чем у гидрокортизона минералокортикоидной активностью. По глюкокортикоидной активности 5 мг преднизолон эквивалентно 20 мг гидрокортизона.

Он чаще по сравнению с гидрокортизоном применяется для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний в расчете на системное действие, так как эффективен при приеме внутрь и реже вызывает появление отеков.

Ф.в.:

- табл. по 0,001 и 0,005
- мазь 0,5% 10,0 и 15,0
- глазные капли в виде суспензии преднизолон ацетата 0,5% во флак. по 10 мл
- лиофилизированный порошок в амп. по 0,025 для в/в или в/мыш. введения в виде гемисукцината, а за рубежом и виде тетрагидрофталата.

Метилпреднизолон (Methylprednisolone, син. Medrol, Metipred)

Синтетический глюкокортикоид.

4 мг метилпреднизолон эквивалентно по глюкокортикоидной активности 5 мг преднизолон. Его минералокортикоидная активность в 2 раза ниже, чем у гидрокортизона.

Назначается перорально, а также местно и в неотложных случаях в форме гемисукцината – внутривенно или внутримышечно.

Ф.в.:

- табл. 0,004 и 0,016
- 4% суспензия для инъекций в амп. по 2 мл
- 40% суспензия с лидокаином (продолгованная форма) для введения в полость суставов в амп. по 1 мл в виде ацетата (Solu-Medrol).

Дексаметазон (Dexamethasone)

Характерной особенностью химического строения дексаметазон является наличие в структуре его молекулы атома фтора. По действию на организм близок к другим глюкокортикоидам, но более активен. 0,75 мг дексаметазон эквивалентно по глюкокортикоидной активности 5 мг преднизолон.

Используется в расчете на системное действие, а также местно при воспалительных и аллергических состояниях, самостоятельно, а также входит в состав комбинированных лекарственных средств.

Ф.в.:

- табл. 0,0005, 0,0015 и 0,004
- 0,4% р-р в амп. по 1, 2 и 5 мл в виде фосфата
- входит в состав комбинированных лекарственных средств
 - Dexona - глазные капли (содержат также антибиотик-аминогликозид неомидин)
 - Oftan-Dexamethasone (0,1%) – глазные капли
 - Dexocort – аэрозоль с неомидином для применения на кожу

Триамцинолон (Triamcinolone)

Фторсодержащий синтетический глюкокортикостероид с сильным глюкокортикоидным действием и очень слабым минералокортикоидным. По глюкокортикоидной активности 4 мг триамцинолон эквивалентно 5 мг преднизолон.

Используется в расчете на системное действие для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В виде ацетонида применяется также местно.

Ф.в.:

- Табл. 0,002, 0,004 и 0,008
- 1% суспензия для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и флак. по 5 мл

- В виде ацетонида
 - 0,025% и 0,1% мазь в тубах по 10,0 и 25,0
 - 0,1% паста для применения в стоматологической практике
 - 1% и 4% суспензия для инъекций в амп по 1, 2 и 5 мл. во флак (Kenalog).

Флуметазона пивалат (Flumethasone pivalate)

Содержит в своей структуре 2 атома фтора. Плохо всасывается с поверхности кожи и при таком способе введения практически не оказывает системного действия.

Применяют местно в виде мази, крема или лосьона при воспалительных заболеваниях кожи неинфекционной природы, а также кожных проявлений аутоиммунных заболеваний и аллергии.

Ф.в.: 0,02% мазь и крем в тубах по 15,0 и 0,02% лосьон во флак. по 15 мл.

Беклометазона дипропионат (Beclomethasone dipropionate)

Является синтетическим глюкокортикоидом с сильным противовоспалительным и антиаллергическим местным действием. Его минералокортикоидная активность очень мала.

Применяется в виде ингаляций для длительного профилактического лечения бронхиальной астмы.

Назначают по 1-2 ингаляции 3-4 раза в сутки, в тяжелых случаях до 12-16 ингаляций.

Он не купирует приступ и не должен применяться с такими целями.

Беклометазон используется также интраназально для лечения и предупреждения аллергических заболеваний носа.

В рекомендуемых дозах и при соблюдении предосторожностей, системный эффект наблюдается редко, так как, всасываясь в общий кровоток, он быстро превращается в малоактивный метаболит.

Ф.в: дозируемый аэрозольный ингалятор 80 и 200 доз (50, 100, 200 или 250 мкг в 1 дозе), порошок для ингаляций в капс. по 100, 200 и 400 мкг, спрей для интраназального введения 100, 180 и 200 доз (50 мкг/1 доза).

Будесонид (Budesonide)

Близок по свойствам к беклометазону и используется по тем же показаниям, что и он.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 200 доз (50 и 200 мкг/доза), порошок для ингаляций 100 или 200 мкг - 100 и 200 доз, 0,05% суспензия для ингаляций по 2мл.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью минералокортикоидных гормонов коры надпочечников.

К ним относятся дезоксикортикостерона ацетат и флудрокортизона ацетат.

Дезоксикортикостерона ацетат (Desoxycorticosterone acetate)

Лекарственное средство с активностью природного минералокортикоида дезоксикортикостерона.

Стимулирует экспрессию в эпителии почечных канальцев генов, ответственных за синтез белков-переносчиков для ионов Na^+ . Это вызывает усиление реабсорбции из канальцевой мочи Na^+ и эквивалентного количества воды и увеличение выведения из организма K^+ и H^+ .

Основным показанием к назначению дезоксикортикостерона ацетата является хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона), а также временное понижение функции коры надпочечников.

Назначают внутримышечно по 5-10 мг 3 раза в сутки. Можно применять в таблетках за щеку по ^S-1 табл. ежедневно или через день.

При приеме внутрь не эффективен из-за интенсивного метаболизма в печени.

Ф.в.: 0,5% р-р в масле в амп. по 1 мл, табл. 0,005.

Флудрокортизона ацетат (Fludrocortisone acetate)

Фторированное производное гидрокортизона.

По действию сходен с ним, вместе с тем обладает более выраженной минералокортикоидной активностью.

Применяется для заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников, обычно в сочетании с глюкокортикоидами.

Назначают внутрь по $1\frac{1}{2}$ табл. в сутки.

Ф.в.: табл. 0,0001.

При лечении минералокортикоидами необходимо контролировать электролитный баланс (возможно повышение содержания натрия и снижение - калия) и АД (из-за задержки жидкости в организме возможно увеличение объема циркулирующей крови).

АНТАГОНИСТЫ АДРЕНОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

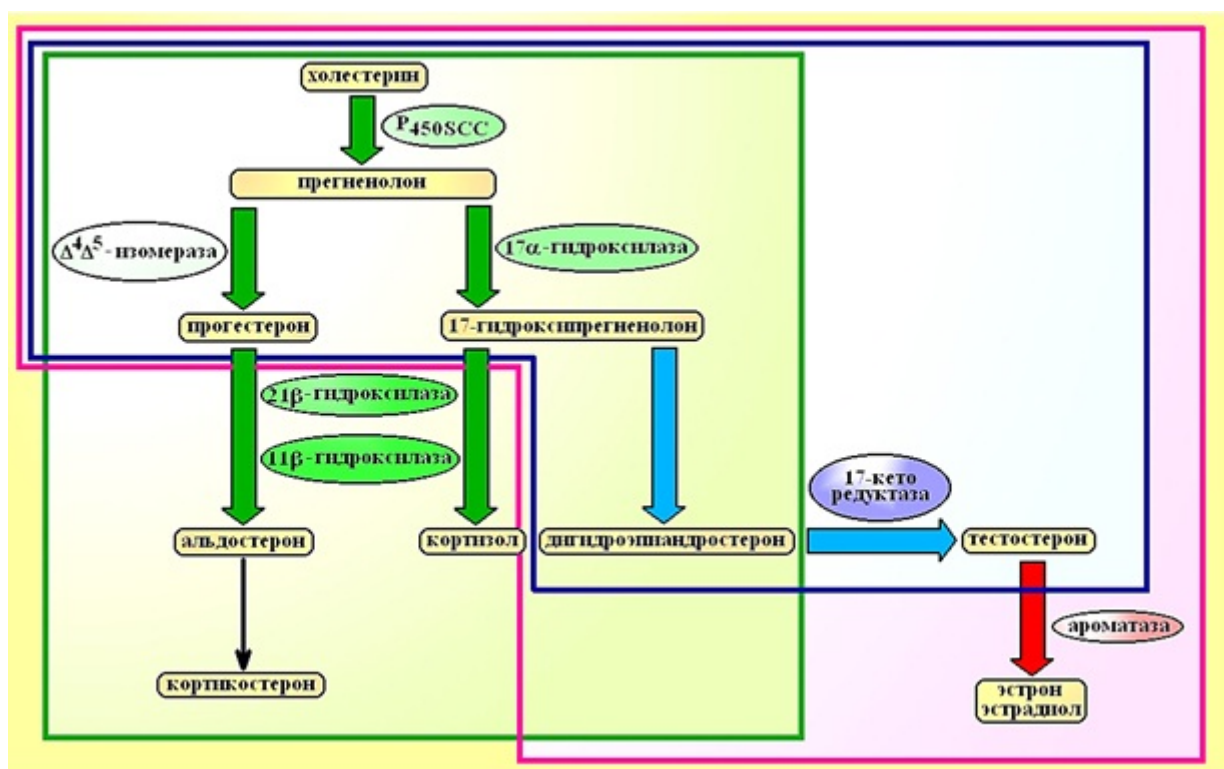
Это лекарственные средства, при применении которых действие кортикостероидов на организм ослабляется.

Классификация:

- лекарственные средства, угнетающие синтез стероидных гормонов надпочечников (аминоглютетимид, митотан)
- вещества, блокирующие рецепторы аденокортикостероидов (спиронолактон)

АМИНОГЛЮТЕТИМИД (Aminoglutetimide, син. Cytadren)

Ингибитор биосинтеза стероидных гормонов корой надпочечников. Нарушает превращение холестерина в прегненолон, являющимся исходным веществом для синтеза глюко- и минералокортикоидов, а также гестагенов, андрогенов, эстрогенов (Рис.):



Используется при опухолях надпочечников, гиперкортицизме, а также может применяться для паллиативного лечения аденокарциномы молочной железы и рака предстательной железы.

Назначают внутрь по 150-250 мг 2-7 раз в день.

Н.Э.: вялость, сонливость, депрессия.

Ф.в.: табл. 0,25.

Митотан (Mitotane, син. Chloditane)

Является ингибитором функции коры надпочечников. Подавляет секрецию кортикостероидов, может вызвать деструкцию нормальной и опухолевой ткани коры надпочечников.

Используется при неоперабельных гормональноактивных опухолях коры надпочечников.

Назначают внутрь, начиная с 2,0-3,0, а затем переходят на поддерживающие дозы 100 мг/кг в день.

Н.Э.: сонливость, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл. 0,5.

ВИТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства с активностью природных витаминов.

Классификация:

- средства водорастворимых витаминов (тиамин хлорид, рибофлавин, кальция пантотенат, фолиевая кислота, кислота никотиновая, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, кальция пангамат, кислота аскорбиновая, рутин)
- средства жирорастворимых витаминов (ретинола ацетат, эргокальциферол, фитоменадион, менадион, токоферола ацетат).

Тиамин хлорид (Thiamine hydrochloride, син. Aneurin, Vitamin B₁)

Водорастворимый витамин В₁. В организме превращается в тиаминпирофосфат, который выполняет функцию кофермента декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот, таких как пировиноградная и α-кетоглutarовая, а также транскетолазы, обеспечивающей утилизацию пентоз.

Суточная потребность 1-1,5 мг для взрослых и 0,5-1 мг для детей.

При недостаточности тиамина (при низком содержании в пище, хронической диарее, у алкоголиков, при парентеральном питании) нарушается углеводный обмен, снижается образование ацетил КоА, синтез ацетилхолина, стероидных гормонов, образование АТФ. В крови и тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислота и развивается ацидоз. Нарушаются функции нервной ткани, развиваются полиневриты, мышечная слабость и нарушения чувствительности, а в более тяжелых случаях – парезы, параличи, психотические расстройства, энцефалопатия, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотония, тахикардия, сердечная недостаточность, отеки), диспепсические расстройства.

Используется с профилактическими и лечебными целями.

Профилактически назначают при алиментарной недостаточности, хронической диарее, при алкоголизме (внутрь по 5-50 мг в сутки)

С лечебными целями назначают при бери-бери, периферической нейропатии, параличах, психических расстройствах, сердечной недостаточности (в/в, в/мыш. по 100-300 мг/сут, после уменьшения симптомов по 30-100 мг/сут)

НЭ: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок.

Ф.в.: табл. 0,002, 0,005, 0,01 и 0,1, 2,5%, 5% и 10% р-р в амп. по 1 мл.

Рибофлавин (Riboflavine, син. Vitamin B₂)

Водорастворимый витамин В₂. В организме фосфорилируется и превращается в ФМН и ФАД, которые выполняют функции коферментов оксидаз и дегидрогеназ, в том числе флавиновых ферментов, принимающих участие в тканевом дыхании, а также глутатионредуктазы, ксантиноксидазы, моноаминоксидазы и некоторых других.

Суточная потребность 0,6 мг на 1000 Ккал, что для взрослых составляет 1,2-1,8 мг, для детей - 0,5-1,1 мг в день.

При недостаточности витамина В₂ (хронические заболевания печени, длительная диарея, алкоголизм) развиваются ангулярный стоматит, глоссит, хейлоз, себорейный дерматит, анемия, нейропатия, иногда васкулярный кератит, катаракта.

Используется с профилактическими и лечебными целями.

Для профилактики недостаточности витамина В₂ назначают при хронических болезнях печени, длительной диарее, алкоголизме (внутрь по 2,5-5 мг в день).

Для лечения недостаточности витамина назначают внутрь по 10-30 мг/сутки в несколько приемов.

НЭ: редко аллергические реакции.

Ф.в.: табл. по 0,005, 0,01.

Кальция пантотенат (Calcium pantothenate, син. Calcipan, Vitamin B₅)

Водорастворимый витамин В₅ (пантотеновая кислота).

Пантотенат в организме фосфорилируется, связывается с цистамином и включается в состав КоА. КоА принимает участие в переносе ацетильных (двухуглеродных) групп и таким образом участвует в окислении углеводов, метаболизме жирных кислот, синтезе фосфолипидов, стеролов, стероидных гормонов, ацетилхолина и порфиринов.

Суточная потребность 4-7 мг для взрослых и 1-1,5 мг для детей.

Дефицит витамина В₅ проявляется слабостью, головными болями, нарушениями сна, тошнотой, болями в животе, рвотой, мышечными болями и парестезией, хотя недостаточность пантотеновой кислоты у людей не возникает, так как она может синтезироваться в печени из пантоеновой кислоты и β-аланина в присутствии витамина В₆.

Используется с лечебными целями при различных нарушениях обменных процессов, трофических язвах, ожогах, хронических заболеваниях печени, желудка, сердечной недостаточности, алкоголизме (внутрь по 100-200 мг 2-4 раза в день, в/мыш. по 200-400 мг 1-2 раза в день и местно на ожоговые поверхности и раны), а также при послеоперационной атонии ЖКТ (в/мыш. по 300 мг через 6 часов).

НЭ: тошнота, рвота, изжога.

Ф.в.: табл. 0,1, 10% р-р в амп. по 2 и 5 мл и 20% - 2 мл.

Кислота никотиновая (Nicotinic acid, син. Niacin Enduracin, Vitamin PP)

Водорастворимый витамин PP (ниацин).

В организме превращается в коферментные формы НАД и НАДФ, которые, при связывании с соответствующими дегидрогеназами, действуют как акцепторы электронов и протонов и восстанавливаются, а затем, окисляясь, служат их донорами и таким образом принимают участие в тканевом дыхании и других окислительно-восстановительных процессах.

В больших дозах никотиновая кислота нарушает синтез в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также оказывает сосудорасширяющее действие, что возможно связано с влиянием на синтез простаглицина, так как сосудорасширяющий эффект блокируется НПВС.

Суточная потребность витамина PP 4,4 мг на 1000 Ккал, что составляет 15-20 мг для взрослых и 5-15 мг для детей.

При недостаточности (низком потреблении белков животного происхождения, содержащих триптофан, у алкоголиков, дефиците витаминов) нарушаются функции ЦНС (головная боль, головокружение, бессонница, депрессия, ухудшение памяти), ЖКТ (стоматит, энтерит, диарея), поражается кожа (дерматит) и развивается пеллагра (три Д).

Используется с профилактическими и лечебными целями:

- для профилактики пеллагры (внутрь по 15-25 мг/сутки)
- лечение пеллагры (внутрь по 100 мг 2-4 раза в сутки, в/мыш. по 10 мг 1-2 раза в сутки)

- заболевания печени, ЖКТ, сосудистые спазмы, ишемический инсульт (внутрь по 20-50 мг, в/в 10 мг)
- лечение атеросклероза (внутрь, вначале по 250-500 мг 1-2 раза в день, при хорошей переносимости дозу постепенно повышают до макс. переносимой 6,0 в день в 3 приема)

НЭ: гиперемия лица и кожи, понижение АД, головокружение, аллергические реакции, при длительном применении – диспепсические расстройства, нарушения функций печени.

Ф.в.: табл. 0,05, 0,1, амп. 0,1% р-р по 1 мл.

Пиридоксин гидрохлорид (Pyridoxine chloride, син. Vitamine B₆)

Водорастворимый витамин B₆.

В организме превращается в коферментную форму пиридоксальфосфат, который входит в состав ферментов, участвующих в переаминировании, трансаминировании и декарбоксилировании аминокислот.

Витамин B₆ принимает участие в метаболизме триптофана и образовании серотонина, декарбоксилировании глутаминовой кислоты и синтезе ГАМК, превращении ДОФА в дофамин и норадреналин.

Суточная потребность в пиридоксине зависит от содержания белков в пище и составляет 1,5 мг на 100 г белка или в среднем 1,5 мг для взрослых и 1-1,5 для детей.

Дефицит витамина (длительный прием изониазида, гидралазина, пенициламина, циклоспорина) сопровождается периферическими невритами и может вызвать появление судорог.

Используется с профилактическими и лечебными целями:

- для профилактики недостаточности витамина B₆ (внутрь по 30-60 мг/сутки)
- лечение дефицита витамина B₆ (внутрь по 100-300 мг/сутки)
- интоксикация изониазидом (легкие формы: внутрь по 30-100 мг/сутки, тяжелые - в/в до 5,0 на 1 введение).

НЭ: аллергические реакции, при длительном применении и в больших дозах – периферическая нейропатия. При назначении беременным – пиридоксиновая зависимость у новорожденных (судороги, анемия), у кормящих – подавление лактации.

Ф.в.: табл. 0,002, 0,005, 0,01, 0,1, 1 и 5% р-р в амп. по 1 мл.

Кальция пангамат (Calcii pangamas, син. Vitamine B₁₅)

Водорастворимый витамин B₁₅ (пангамовая кислота).

Является донором метильных групп и, как считают, участвует в регуляции липидного обмена, повышает усвоение кислорода тканями, увеличивает содержание креатинфосфата в мышцах и гликогена в печени и ослабляет тканевую гипоксию.

При недостаточности пантотеновой кислоты в пище гипо- и авитаминоза у людей не возникает.

Используется как одно из средств комплексного лечения атеросклероза, при хронических гепатитах, алкоголизме, кожных заболеваниях.

Назначают внутрь по 50-100 мг 3-4 раза в день.

НЭ: аллергические реакции, гипертензия.

Ф.в.: табл. 0,05.

Кислота аскорбиновая (Ascorbic acid, син. Vitamine C)

Водорастворимый витамин C.

Вместе с образующейся из нее дегидроаскорбиновой кислотой составляют окислительно-восстановительную систему, которая участвует в транспорте электронов и протонов.

Аскорбиновая кислота принимает участие в превращении пролина и лизина в гидроксипролин и гидроксилизин и таким образом участвует в синтезе коллагена, протеогликанов и других органических компонентов межклеточного вещества соединительной ткани.

Витамин С необходим для превращения фолиевой кислоты в ее активную форму тетрагидрофолиевую кислоту, а также для метаболизма веществ в печени с участием микросомальных ферментов, гидроксилирования дофамина и превращении его в норадреналин.

Повышая активность амидаз, участвует в синтезе таких пептидных гормонов, как окситоцин, вазопрессин, холецистокинин.

Восстанавливая в желудке трехвалентное железо в двухвалентное, способствует его всасыванию.

Оказывает антиоксидантное действие за счет восстановления свободных радикалов кислорода в присутствии глутатиона и α -токоферола.

Суточная потребность в аскорбиновой кислоте около 60 мг в день, у курящих выше – 100 мг.

При недостаточности витамина (неадекватное поступление с пищей) замедляется заживление ран, нарушается проницаемость капилляров, что сопровождается появлением петехий, кровоизлияний, гематом, возникает анемия, гингивит, выпадают зубы (или задерживается их появление) и развивается цинга (скорбут).

Используется с профилактическими и лечебными целями.

Назначают внутрь по 50-100 мг в день.

НЭ: оксалурия и уролитиаз, диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. по 0,05, 0,1, 5% р-р в амп. по 5 мл

Рутин (Rutin, син. Rutoside)

Средство витамина Р.

Способствует превращению аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую, а также препятствует инактивации последней.

Снижает повышенную проницаемость капилляров и может улучшать микроциркуляцию и уменьшать отек воспаленной ткани.

Суточная потребность около 30-50 мг.

Назначают для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза витамина Р, а также при заболеваниях, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов (внутри по 20-50 мг в сутки).

Ф.в.: табл. по 0,02.

Ретинола ацетат (Retinole acetat, син. Vitamin A)

Лекарственное средство жирорастворимого витамина А, к которому кроме ретинола и его эфиров относят также дегидроретинол и ретиноевую кислоту и ее производные.

Витамин А играет важную роль в фоторецепции (11-цис-ретиноль является хромофором палочек и колбочек, ретинол необходим для его ресинтеза), а также необходим для пролиферации и дифференцировки эпителиальной ткани (ретиноевая кислота и ретинол проникают в клетки, связываются с специальными ядерными рецепторами и образующийся комплекс модулирует транскрипцию генов и таким образом синтез белков, в частности, стимулирует синтез фибронектина и других белков клеточной адгезии и подавляет – коллагеназы и некоторых видов кератина).

Регулируя функции эпителия, повышает устойчивость эпителиальных тканей к метаплазии, способствует сохранению их барьерной функции и повышает резистентность организма к бактериальной, вирусной и паразитарной инфекции

Суточная потребность составляет 4000-5000 ЕД (50% за счет ретинола и 50% - β-каротина).

При недостаточности витамина (нарушении всасывания из кишечника) ухудшается сумеречное зрение, развивается сухость роговицы, что может привести к ее расплавлению, а также возникают патологические изменения в эпителиальных структурах ЖКТ, бронхолегочного аппарата, моче- и желчевыводящих путей, репродуктивной системы, кожи: усиливается десквамация, происходит замещение секреторного эпителия на кератинообразующий, снижается секреция, что в совокупности может привести к поражению слизистых оболочек, их изъязвлению и метаплазии. Нарушается слух, поражается нервная ткань, повышается внутричерепное давление.

Используется с лечебными и профилактическими целями:

- лечение гипо- и авитаминоза (внутри до 33.000 МЕ/сутки)
- при гемералопии, ксерофтальмии, пигментном ретините (внутри по 50.000-100.000 МЕ/сутки)
- при заболеваниях кожи (внутри по 50.000-100.000 МЕ/сутки и местно в виде аппликаций или капель).

НЭ: при длительном применении (более 10 мг в день в течение 6 месяцев) развивается хроническая интоксикация – сухость и зуд кожи, эритематозный дерматит, выпадение волос, боли в костях, гиперостоз, головная боль, анорексия, отеки головокружение, геморрагии, повышение внутричерепного давления и обусловленные этим неврологические симптомы, гепатоспленомегалия. При острой интоксикации (прием 500 и более миллиграмм ретинола в сутки) – сонливость, выраженная головная боль, гепатомегалия, рвота и, спустя 24 часа, десквамация кожи.

Ф.в.: драже 3300 МЕ (для профилактических целей) и 50.000 МЕ (для лечебных), р-р в масле 100.000 и 250.000 МЕ/мл, капс. 5.000 и 33.000 МЕ.

Эргокальциферол (Ergocalciferol, син. Vitamin D₂)

Лекарственное средство жирорастворимого витамина D₂.

В организме подвергается гидроксилированию: вначале в печени с участием микросомальных ферментов превращается в 25-гидроксикальциферол, из которого, затем, в почках, под влиянием 1α-гидроксилазы, образуется активная форма витамина, 1,25-дигидрокальциферол или кальцитриол.

Кальцитриол связывается со специфическими цитозольными рецепторами, образующийся комплекс проникает в ядро, где модулирует транскрипцию генов и изменяет таким образом, синтез белков.

В кишечнике это приводит к синтезу белков, обеспечивающих транспорт ионов кальция из просвета кишечника в кровь: кальцийсвязывающего и кальцийпереносящего.

В костной ткани кальцитриол стимулирует образование остеокластов и таким образом вызывает декальцификацию костей.

В почках повышает реабсорбцию ионов кальция и фосфатов из канальцевой мочи.

Кальцитриол ингибирует пролиферацию эпидермиса и способствует его дифференцировке.

Суточная потребность в витамине составляет 5-10 мкг (200-400 МЕ).

При недостаточности развивается рахит. Нарушается всасывание кальция и понижается его содержание в крови, что стимулирует секрецию паратгормона, который усиливает

декальцификацию костной ткани. Нарушается минерализация костей, что сопровождается снижением их механической прочности и деформацией.

Используют эргокальциферол с лечебными и профилактическими целями:

- для профилактики рахита у грудных детей (внутри по 500-1000 МЕ в течение первого года жизни)
- Для профилактики рахита у новорожденных (внутри беременным на 30-32 неделе по 4000-6000 МЕ в течение 10 дней)
- Лечение рахита (внутри в зависимости от тяжести 500000-1000000 МЕ на курс в течение 10-15 дней)

НЭ: превышение рекомендуемых доз может привести к интоксикации, симптомы которой обусловлены гиперкальциемией: гипотония, тошнота, рвота, мышечная слабость, сердечные аритмии, полидипсия, поражение почек, нефрокальциноз.

Ф.в.: драже 500 МЕ, р-р в масле в капс. 5.000 МЕ, р-р в масле 0,0625% (625 МЕ в 1 капле), 0,125 % (1250 МЕ/1 капля) и 0,5% (5.000 МЕ в 1 капле).

Фитоменадион (Phytomenadione, син. Vitamin K₁)

Лекарственное средство природного жирорастворимого витамина K₁.

Участвует в синтезе в печени полноценных факторов свертывающей системы крови II, VII, IX и X, катализируя дополнительное γ -карбокислирование остатков глутаминовой кислоты, входящей в состав названных факторов свертывания, что необходимо для связывания ионов Ca²⁺ при активации этих факторов в процессе свертывания.

Суточная потребность составляет 1 мкг/кг массы тела.

При недостаточности витамина (недостаточном поступлении в организм с пищей, при антибиотикотерапии, нарушении всасывания) понижается свертывание крови, что может проявляться петехиями, экхимозами, гематурией, желудочно-кишечными кровотечениями, гематомами.

Используется с лечебными и профилактическими целями при геморрагическом синдроме с гипопротромбинемией.

Назначают внутрь по 10-20 мг 3-4 раза в день.

НЭ: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, гипотония, гемолиз у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, болезненность в месте инъекции, гипербилирубинемия у новорожденных.

Ф.в.: 10% р-р в масле в капс. по 0,1 мл

Менадион натрия бисульфит (Menadione sodium bisulfate, син. Vikasol)

Водорастворимая форма витамина K.

Используется:

- Для лечения кровоточивости и геморрагических диатезов, связанных с гипопротромбинемией (внутри по 15—30 мг в сутки в 2-3 приема)
- Как специфический антагонист при кровотечениях, связанных с передозировкой непрямых антикоагулянтов (в/мыш по 10-15 мг в сутки)

Ф.в.: табл. 0,015 и 1% р-р в амп. по 1 мл.

Токоферола ацетат (Tocoferoli acetat, син. Vitamine E acetate, Evitol)

Лекарственное средство жирорастворимого витамина E.

Является антиоксидантом. Полагают, что токоферол блокирует окисление компонентов клетки, необходимых для ее жизнедеятельности, а также предупреждает образование токсических продуктов при воздействии на клетки активных форм кислорода, таких, как, например, перекиси ненасыщенных жирных кислот.

Суточную потребность в витамине Е оценивают приблизительно в 10-30 мг, в зависимости от содержания в пище ненасыщенных жирных кислот.

Дефицит токоферола (недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания) проявляется неврологическими нарушениями, дегенеративными изменениями в ЦНС, анемией, мышечной дистрофией, атеросклеротическими поражениями сосудов, понижением репродуктивных функций, хотя недостаточность витамина у человека не описана.

Используется с лечебными и профилактическими целями при лечении нарушений функций половых желез у мужчин, невынашивании беременности, дегенеративных заболеваниях мышц, кожи, ЦНС, комплексной терапии сердечно–сосудистых болезней.

Назначают внутрь или в/мыш. по 100-400 мг в сутки.

НЭ: тошнота, рвота, диарея, дерматит при местном применении.

Ф.в.: 5, 10 и 30% р-р в масле для приема внутрь во флак. по 5, 10 и 30 мл, 5, 10 и 30% р-р в масле в амп. по 1 мл.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, используемые для лечения гиперлипотеинемий.

Два основных следствия гиперлипотеинемии – это высокая вероятность развития острого панкреатита и атеросклероз.

Гиперлипотеинемии – это такие нарушения метаболизма, которые сопровождаются повышением содержания липопотеинов плазмы крови.

Липопотеины представляют собой сферические частицы с гидрофобным ядром, содержащим эфиры холестерина и триглицериды, которое окружено монослоем неэстерифицированного холестерина и фосфолипидов. В состав липопотеидов входят также специфические белки – аполипотеины, выполняющие, как правило, функции узнающих центров для связывания с рецепторами клеток или роль кофакторов ферментов, принимающих участие в метаболизме липопотеинов.

Различают следующие основные виды липопотеинов:

- Хиломикроны

Образуются в кишечнике и содержат триглицериды пищевого происхождения. В тканях триглицериды подвергаются гидролизу с участием липопотеинлипазы, остатки хиломикрон захватываются печенью, где эфиры холестерина гидролизуются в лизосомах, холестерин выводится с желчью, окисляется и экскретируется в форме желчных кислот или включается в состав липопотеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Таким образом, хиломикроны являются основными липопотеинами переносящими холестерин экзогенного происхождения.

- Липопотеины очень низкой плотности (ЛПОНП)

Образуются в печени и содержат синтезируемые там триглицериды. Служат основными переносчиками эндогенных триглицеридов. Вне печени триглицериды гидролизуются липопотеинлипазой. Образующиеся свободные жирные кислоты утилизируются мышцами (скелетной и сердечной) или депонируются в жировой ткани. Оставшиеся после гидролиза триглицеридов частицы называют липопотеинами промежуточной плотности (ЛППП). Часть из них захватывается обратно в печень, другие – превращаются в липопотеины низкой плотности (ЛПНП). Аполипотеины переходят в ЛПВП.

- Липопотеины низкой плотности (ЛПНП)

По сравнению с ЛПОНП содержат больше эфиров холестерина чем триглицеридов. Являются основными липопотеинами транспортирующими холестерин в ткани. Эфиры

холестерина гидролизуются с образованием свободного холестерина, используемого клетками, например, для синтеза клеточных мембран.

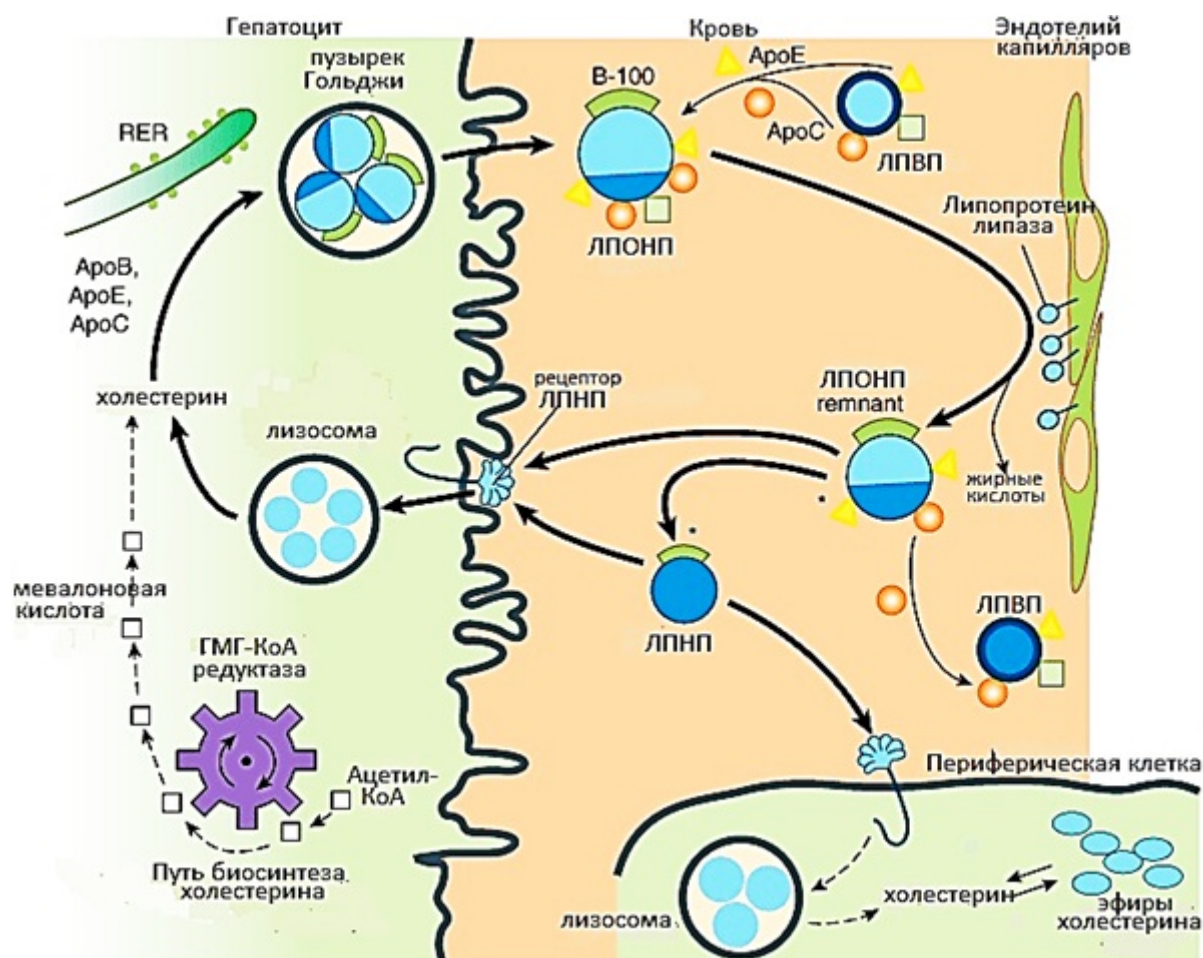
Это наиболее атерогенные липопротеины. С повышением уровня ЛПНП возрастает риск атеросклеротического поражения сосудов.

- Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)

В отличие от ЛПНП, наоборот, являются антиатерогенными, так как в их состав включается холестерин, абсорбируемый из периферических тканей. В последующем он эстерифицируется и эфиры в конечном итоге попадают в печень.

- ЛП (а) – липопротеины

Образуются из остатков ЛПНП и белка ЛП (а), связанных между собой дисульфидной связью. Белок ЛП (а) обладает структурным сходством с плазминогеном, однако, в отличие от него, не активируется тканевым активатором плазминогена. Обнаружен в атеросклеротических бляшках. Его присутствие, как полагают, вызывает угнетение фибринолиза.



В зависимости от преобладания тех или иных нарушений содержания липопротеинов в плазме различают следующие виды гиперлипидемий:

- Тип I (семейная гиперхиломикронемия)

Характеризуется:

- Тяжелой гиперхиломикронемией даже на фоне диеты с нормальным содержанием жиров, что ведет к чрезмерному повышению уровня триглицеридов в сыворотке
- Дефицитом липопротеинлипазы или (реже) дефицитом аполипопротеина С II, выполняющего функции кофактора липопротеинлипазы
- Отсутствием повышения риска атеросклероза коронарных артерий
- Благоприятным влиянием диеты с низким содержанием жиров.

- Тип IА (семейная или первичная гиперхолестеринемия гомозиготная)

Характеризуется:

- Повышением содержания ЛПНП при нормальном уровне ЛПОНП, что связывают с нарушением утилизации ЛПНП, вследствие чего имеет место выраженная гиперхолестеринемия при нормальном уровне триглицеридов
- Понижением содержания функциональноспособных рецепторов для ЛПНП в тканях, что, как полагают, и является основной причиной указанных нарушений
- Резким повышением риска атеросклероза коронарных артерий и возникновения ИБС
- Необходимостью соблюдения диеты с низким содержанием холестерина и насыщенных жирных кислот для ослабления проявлений гиперхолестеринемии, а в случае неэффективности диеты – использование гиполипидемических средств.

- Тип IВ (семейная или первичная гиперхолестеринемия гетерозиготная)

- В отличие от IА, наряду с повышением содержания ЛПНП, имеет место также увеличение концентрации ЛПОНП, в связи с чем проявляется повышением уровня в плазме не только холестерина, но и триглицеридов
- Возникновение связано с усилением продукции в печени ЛПОНП
- Низкое содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в диете ослабляет, а прием алкоголя усиливает проявления гиперлипидемии.
- При неэффективности диеты требуется медикаментозное лечение

- Тип III (семейная дисбеталипопротеинемия)

Характеризуется:

- Повышением содержания ЛППП и соответствующим увеличением уровня триглицеридов и холестерина в плазме.
- Обусловлена чрезмерной продукцией или неадекватно низкой утилизацией ЛППП из-за мутации аполипопротеина E, выполняющего функции узнающего центра для рецепторов клеток печени
- Появлением ксантом (отложений холестерина в периферических тканях) и развитием атеросклероза коронарных и периферических сосудов в среднем возрасте
- Требуется нормализации массы тела и ограничения содержания в диете холестерина, а также исключения алкоголя. В случае неэффективности диеты необходимо медикаментозное лечение

- Тип IV (семейная гипертриглицеридемия)

Характеризуется:

- Повышением уровня ЛПОНП, при нормальной, или даже сниженной, концентрации ЛПНП и, соответственно, нормальным содержанием холестерина и чрезмерно высоким – триглицеридов
- Появление указанных нарушений обусловлено гиперпродукцией и/или неадекватно низкой утилизацией триглицеридов ЛПОНП.
- Часто развивается при приеме эстрогенов и злоупотреблении алкоголя
- Повышением риска ИБС. Лица с таким типом гиперлипидемии часто отличаются тучностью, страдают диабетом и подагрой.
- Важнейшими условиями лечения являются нормализация массы тела, ограничение потребления углеводов, жиров и алкоголя
- При неэффективности диеты требуется медикаментозная терапия.

- Тип V (семейная комбинированная гиперлипидемия)

- Повышен уровень ЛПОНП и хиломикронов в сыворотке. Содержание ЛПНП нормальное или понижено. Соответственно умеренно повышен уровень холестерина и резко – триглицеридов
- Вызвана или усилением продукции или снижением клиренса ЛПОНП и хиломикронов, обычно вследствие генетического дефекта
- Чаще всего наблюдается у больных сахарным диабетом или страдающих ожирением
- Благоприятное влияние оказывает нормализация массы тела и ограничение жиров, углеводов, при высоком содержании белков в диете. При неэффективности диеты необходима медикаментозная коррекция

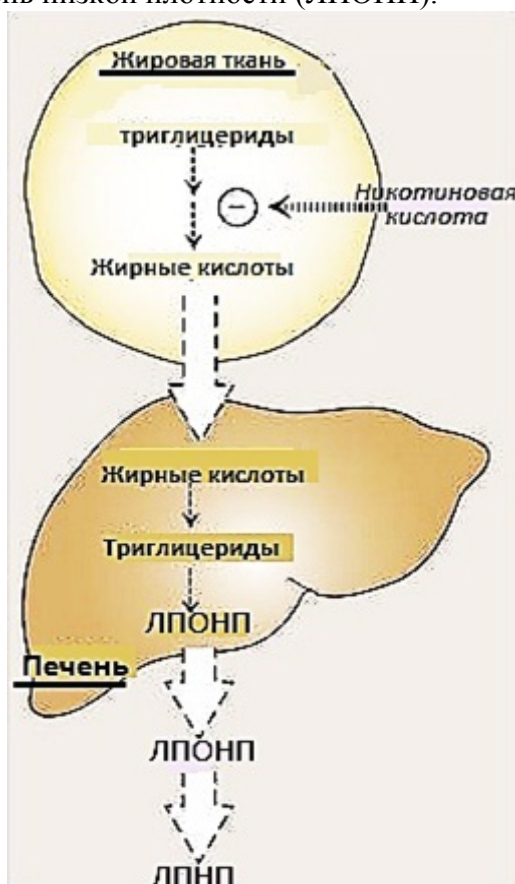
К основным средствам, оказывающим гиполипидемическое действие относятся:

- Никотиновая кислота
- Производные фиброевой кислоты (гемфиброзил, фенфибрат, безофибрат)
- Вещества, связывающие желчные кислоты /секвестранты желчных кислот/ (колестирамин, колестипол)
- Средства, подавляющие абсорбцию холестерина в кишечнике (эзетимиб)
- Статины /ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы/ (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин).

Никотиновая кислота (Nicotinic acid, син. Niacin, Enduracin)

Водорастворимый витамин РР (ниацин).

В больших дозах никотиновая кислота нарушает синтез в печени липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).



Это связано, как полагают, с угнетением липолиза в жировой ткани и уменьшением вследствие этого фракции циркулирующих в крови свободных жирных кислот, используемых в печени для синтеза триглицеридов, необходимых для образования ЛПОНП.

Не исключено также повышение скорости элиминации ЛПОНП из-за активирующего влияния никотиновой кислоты на липопротеинлипазу мышечной ткани.

Понижая уровень ЛПОНП, никотиновая кислота вызывает соответствующее снижение концентрации липопротеидов (в большей степени) и холестерина (в меньшей степени) в крови.

Гиполипидемическое действие развивается быстро, в течение первой недели лечения и наиболее отчетливо проявляется при гиперпротеинемиях, сопровождающихся значительным повышением концентрации в плазме прежде всего ЛПОНП (III, IV и V типы).

Наряду с гиполипидемическими свойствами, никотиновая кислота оказывает сосудорасширяющее действие, что связано, как считают, с усилением образования простагличина эндотелиальными клетками.

Применение

- В расчете на гиполипидемическое действие

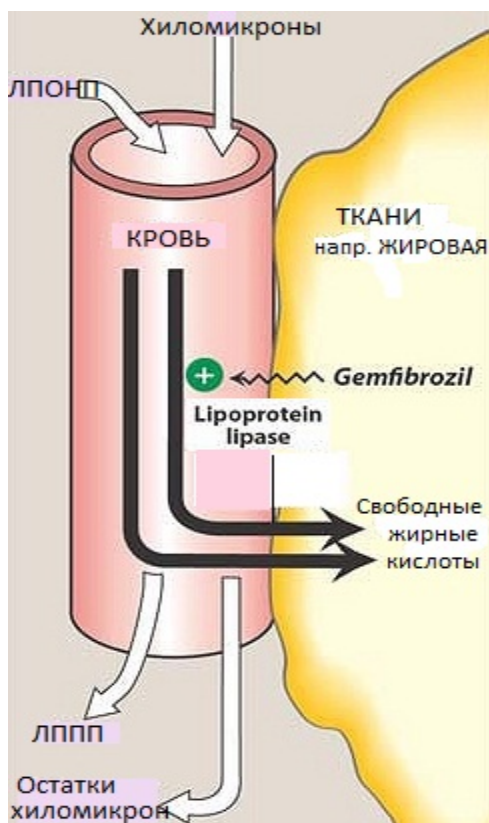
- Гиперлиппротеинемии типов IIВ, IV, V, а также, в комбинации с другими средствами, III и ПА (внутрь, вначале по 250-500 мг 1-2 раза в день, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают. Средняя доза – по 1,0 - 3 раза в день, макс. сут. – по 2,0 - 3 раза в день)
- В расчете на витаминные свойства
 - Профилактика пеллагры (внутрь по 15-25 мг в сутки)
 - Лечение пеллагры (внутрь по 100 мг 2-4 раза в сутки или в/мыш по 10 мг 1-2 раза в сутки)
- В расчете на сосудорасширяющее действие (в настоящее время - редко)
 - Облитерирующий атеросклероз, ишемический инсульт и т.п. (внутрь по 20-50 мг, в/в 10 мг).

Н.Э.: наиболее часто имеет место гиперемия кожи лица и тела, обусловленная расширением сосудов, возможно понижение АД, головокружение вследствие этого, при длительном применении – диспепсические расстройства и нарушения функций печени.

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05 и 0,1, 1% р-р в амп. по 1 мл.

Производные фиброевой кислоты

Гемфиброзил (Gemfibrozil, син. Gevilon, Normolip)



Гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты.

Оказывает стимулирующее влияние на липопроteinлипазу, что вызывает усиление гидролиза триглицеридов и уменьшение вследствие этого их содержания в липопроteinах. Это приводит к ускорению утилизации и понижению содержания в крови хиломикрон и липопроteinов очень низкой плотности.

Понижение общего содержания в крови триглицеридов сопровождается некоторым повышением уровня антиатерогенных липопроteinов высокой плотности.

Концентрация ЛПНП снижается незначительно, а у некоторых пациентов может даже повышаться.

Гемфиброзил показан пациентам с гипертриглицеридемией, у которых преобладает повышение уровня ЛПОНП (тип IV и V) и дисбеталипопротеинемии (тип III) – является средством выбора.

Назначают внутрь по 600 мг 1-2 раза в день, желателно во время или после еды, так как при приеме натощак всасывается плохо. В организме метаболизируется в печени и частично выводится с мочой в неизменном виде и при нарушениях функций печени и почек может кумулировать.

Н.Э. Наиболее частыми являются желудочно-кишечные расстройства. Более редкими – зуд, сыпь, миопатии и рабдомиолиз (особенно при комбинировании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы), слабость, головная боль, импотенция и анемии. В связи с усилением экскреции холестерина в желчь возможен холелитиаз.

Ф.в.: табл. 0,45 и 0,6, капс. 0,3.

Фенофибрат (Fenofibrate, син. Grofibrate, Nofibal)

Гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты.

Является пролекарством. В организме подвергается гидролизу с образованием активного метаболита, который оказывает влияние на обмен триглицеридов и содержание липопротеинов в крови, сходное с таковым, гемфиброзила.

В отличие от него вызывает более выраженное снижение концентрации в плазме атерогенных липопротеинов низкой плотности.

Применяется для лечения гиперлипидемии прежде всего III, IV и V типов.

Назначают внутрь по 100 мг 3 раза в день во время еды.

Н.Э.: сходные с таковыми гемфиброзила.

Ф.в.: капсулы по 0,1.

Безофибрат (Bezafibrate, син. Bezalip)

Также относится к производным фиброевой кислоты.

Обладает сходным действием на обмен триглицеридов и содержание ЛПОНП с гемфиброзилом, а также, подобно фенофибрату, понижает уровень атерогенных ЛПНП.

Показан при дислипидемиях, сопровождающихся, прежде всего, повышением содержания триглицеридов в крови (тип III, IV, V)

Назначают внутрь по 200 мг 3 раза в день.

Н.Э.: сходные с таковыми других фибратов. Также как и предыдущие производные фиброевой кислоты, безофибрат не следует комбинировать с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы из-за повышения риска рабдомиолиза.

Ф.в.: табл. в оболочке по 0,2.

Секвестранты желчных кислот / смолы, связывающие желчные кислоты

Холестирамин (Colestiramine, син. Colestrol)

Анионообменная смола, представляющая собой сополимер стирола и дивинилбензола, содержащий триметилбензиламмониевые группы и обладающий в связи с этим выраженными основными свойствами.

Не растворим в воде, но очень гигроскопичен.



Оказывает гиполипидемическое действие. Связывается в кишечнике с желчными кислотами, затрудняет реабсорбцию и усиливает их выведение из организма.

Уменьшение возврата желчных кислот в печень стимулирует их образование de novo из холестерина, в связи с чем, в гепатоцитах усиливается синтез рецепторов и увеличивается захват из крови липопротеинов низкой плотности (основной транспортной формы холестерина в клетки) и содержание этих атерогенных липопротеинов в крови понижается.

Холестирамин нарушает также всасывание экзогенного пищевого холестерина, так как этот процесс происходит с участием желчных кислот.

В совокупности это приводит к понижению концентрации холестерина в крови. На уровень триглицеридов холестирамин не влияет и может

даже несколько повышать его, по крайней мере в начале лечения.

Гиполипидемический эффект развивается относительно быстро – снижение ЛПНП и холестерина в крови проявляется с первой недели лечения, достигая максимума на 3-4 недели. После прекращения дальнейшего приема уровень холестерина возвращается к исходному.

Используется при II типе гиперлипидемий, а также может быть полезен для ослабления зуда при избыточном содержании в крови желчных кислот, что имеет место,

например, при циррозе печени, а также для связывания ядов и токсинов, например, при пищевой токсикоинфекции.

Назначают внутрь. Содержимое 1 пакетика, в которых выпускается холестирамин, растворяют в 100 мл воды и принимают внутрь по 3,0-6,0 (4,0-8,0) 1-3 раза в день за полчаса до еды, во время или полчаса после еды. Макс. сут. доза составляет 36,0. При биллиарном циррозе, частичной обструкции желчевыводящих путей назначают по 3,0-6,0 (4,0-8,0) в день.

Холестирамин практически не всасывается и резорбтивного действия не вызывает.

Н.Э.:

- Нарушение всасывания лекарственных веществ, жирорастворимых витаминов и других компонентов пищи
- Запор (желчные кислоты являются стимуляторами моторики кишечника), боли в животе, тошнота
- Гипопротромбинемия (из-за дефицита витамина К, вследствие нарушения его всасывания из кишечника) и геморрагические осложнения
- Аллергические реакции.

Ф.в.: порошок в пакетиках по 3,0, 4,0 и 9,5 табл. жевательные по 1,5.

Колистипол (Colestipol)

Анионообменная смола.

Является сополимером диэтилентриамин и 1-хлоро-2,3-эпоксипропана.

В отличие от холестирамина растворим в воде.

Также как холестирамин колистипол практически не всасывается из просвета ЖКТ.

При приеме внутрь, в просвете кишечника связывает желчные кислоты, что затрудняет их реабсорбцию и усиливает выведение из организма. Уменьшение возврата желчных кислот в печень ведет к повышению их синтеза, на что расходуется холестерин. Кроме того, снижается всасывание экзогенного холестерина. В результате уровень холестерина в плазме снижается за счет фракции атерогенных ЛПНП.

Применяется при гиперхолестеринемии (тип IIА и IIВ гиперлипопротеинемий)

Назначают внутрь, вначале по 5,0 1 раз в день за полчаса до еды, во время, или полчаса спустя еды, через месяц, при необходимости, дозу повышают на 5,0. Макс. сут. доза 30,0, назначаемая в 1 или 2 приема. Порошок перед применением растворяют в воде – в сухом виде колестипол принимать нельзя.

Н.Э.: такие же как и холестирамина.

Ф.в.: порошок в пакетиках по 5,0.

Эзетимиб (Ezetimibe, син. Zetia)

Является первым из представителей группы лекарственных средств, ингибирующих абсорбцию в кишечнике холестерина и стеролов растительного происхождения.

Вероятный механизм действия связывают с нарушением функций транспортного белка NPC1L1.

Эффективен даже в отсутствие пищевого холестерина, так как ингибирует реабсорбцию холестерина, экскретирующегося в желчь.

Основной эффект – понижение уровня ЛПНП.

Легко всасывается, подвергается в кишечнике конъюгации с образованием активного глюкуронида. Выводится из организма с калом. Подвергается энтерогепатической циркуляции. Период полувыведения около 22 часов.

Применяют внутрь. Рекомендуются дозы составляют 5 – 20 мг, чаще – 10 мг.

Н.Э.: умеренные нарушения функций печени, особенно в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, миозиты.

Ф.в.: табл. 0,01

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

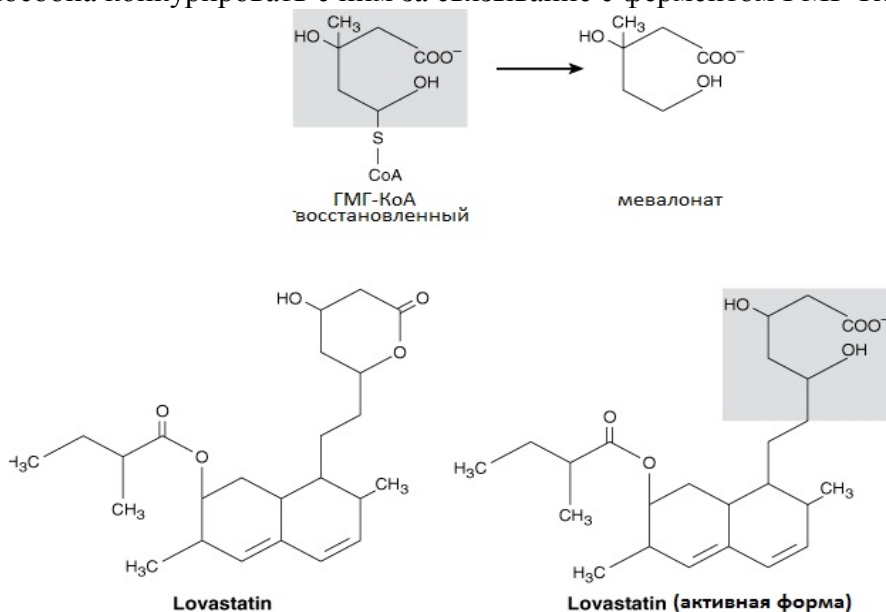
Это новая группа антигиперлипидемических средств.

Первый из представителей веществ, с подобным типом действия, мевастатин (компактин) был выделен из культуры пенициллинов в 1976 году. Позднее из грибка аспергиллуса был получен его структурный аналог, с аналогичным механизмом действия, ловастатин, который стал первым из статинов, разрешенным для применения в качестве гиполипидемического средства. Затем, путем химической модификации ловастатина, создали симвастатин и правастатин, а позже был разработан полностью синтетический их аналог флувастатин.

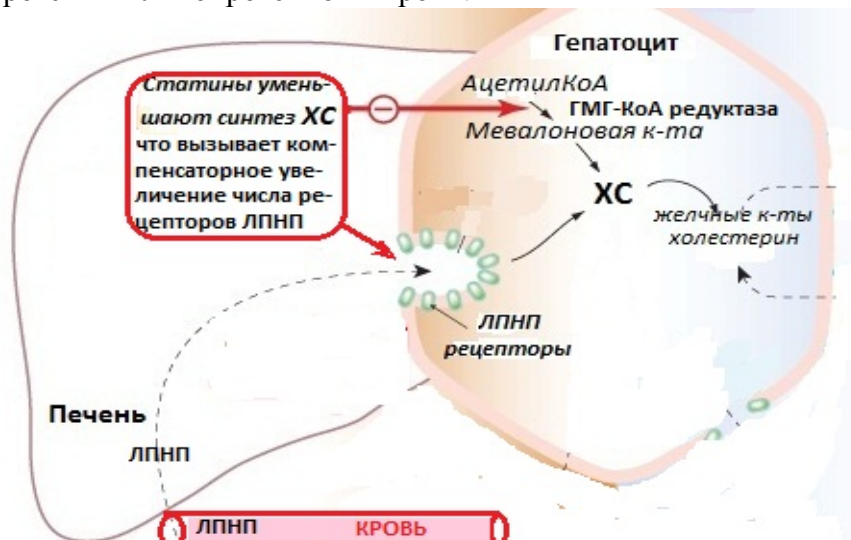
Ловастатин (Lovastatin, син. Rovacor, Mevacor)

Вещество природного происхождения. Получают из культуры грибка *Aspergillus terreus*.

Гиполипидемическое средство. Пролекарство. В организме подвергается гидролизу и превращается в активный метаболит – соответствующую гидроксикислоту, которая является структурным аналогом 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА) и способна конкурировать с ним за связывание с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой (Рис.):



В результате взаимодействия с ГМГ-КоА-редуктазой активность этого фермента подавляется и нарушается образование мевалоната – ключевого соединения в синтезе холестерина, что приводит к нарушению образования холестерина на самых начальных этапах его синтеза в печени. Снижение содержания стеролов в гепатоцитах ведет к компенсаторному увеличению синтеза рецепторов для липопротеинов. Это сопровождается повышением захвата печенью ЛПНП и снижением содержания этих атерогенных липопротеинов в крови:



Поскольку ловастатин подвергается интенсивному метаболизму в печени (эффект первого прохождения) указанные нарушения биосинтеза холестерина возникают прежде всего в этом органе, в других органах и тканях такое действие выражено слабее или не проявляется вовсе.

Ловастатин показан прежде всего для лечения пациентов с гиперлипидемией, при которой имеет место повышение уровня ЛПНП (IIA и IIB типы), а также может быть полезен при других состояниях, сопровождающихся повышением содержания холестерина в организме.

Назначают внутрь, начиная с 10-20 мг, при необходимости дозу повышают до 80 мг в сутки, обычно в несколько приемов, хотя однократно назначаемая доза во время ужина также эффективна (возможно из-за повышения скорости биосинтеза холестерина в ночное время).

Ловастатин можно комбинировать с секвестрантами жирных кислот, однако одновременный их прием недопустим из-за возможного подавления абсорбции ловастатина.

Н.Э.: наиболее важными являются

- повышение активности печеночных трансаминаз, что может свидетельствовать о нарушении функции печени
- возникновение миопатии, которая проявляется болями в мышцах, слабостью

Ф.в.: табл. 0,01, 0,02 и 0,04.

Симвастатин (Simvastatin, син. Zocor)

Производное ловастатина. Также как и он является пролекарством. Активной формой симвастатина является соответствующая оксикислота, образующаяся из исходного соединения путем его гидролиза в печени.

Оказывает на организм действие, сходное с таковым ловастатина, и применяется по тем же показаниям, что и последний.

Назначают внутрь в один прием на ночь по 10-40 мг. Такой режим дозирования позволяет комбинировать симвастатин с секвестрантами желчных кислот, назначаемых, как указывалось выше, непосредственно во время еды или за полчаса до или после еды.

Н.Э.: такие же, как и ловастатина.

Ф.в.: табл. 0,005, 0,01, 0,02, 0,04 и 0,08.

Правастатин (Pravastatin, син. Lipostat)

Производное ловастатина. Представляет собой готовую оксикислоту, в связи с чем, не требуется дополнительной активации в организме.

По основным свойствам сходен с ловастатином. Отличается тем, что, подобно симвастатину, назначается в один прием. Начальная доза составляет 10-20 мг, макс. сут. – 40 мг.

Как и в случае других статинов, следует избегать одновременного приема правастатина с холестирамином и другими секвестрантами желчных кислот.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,02.

Флувастатин (Fluvastatin, син. Fevarin)

Полностью синтетическое вещество, сходное по действию и основным свойствам с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы природного происхождения и их полусинтетическими аналогами.

Используется для ослабления гиперхолестеринемии в основном при IIA и IIB типах гиперлипидемий.

Назначают внутрь, в один прием, начиная с 20 мг на ночь. Макс. сут. доза составляет 40 мг.

При комбинированном назначении со смолами, связывающими желчные кислоты, флувастатин следует назначать не ранее чем через 4 часа после их приема.

Ф.в.: капс. 0,02 и 0,04 в виде натриевой соли.

Аторвастатин (Atorvastatin, син. Liprimar)

Синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.

По сравнению с природными статинами оказывает более длительное угнетение активности фермента и вызывает более выраженное влияние на уровень ЛПНП в крови.

Обладает также антиоксидантными свойствами.

Назначают внутрь, начиная с дозы 10 мг 1 раз в день. При необходимости и переносимости суточная доза может быть повышена до 80 мг.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,02 и 0,04.

Пробукол (Probucol, син. Alcolex)

Производное бисфенола, первоначально разработанное как антиоксидант для промышленных нужд и только позже были обнаружены его гиполипидемические свойства.

Понижает содержание холестерина в составе ЛПНП и таким образом его содержание в плазме, не оказывая существенного влияния на уровень триглицеридов.

Будучи антиоксидантом, предупреждает окисление ЛПНП, что, как полагают, ослабляет их атерогенность.

Понижает уровень антиатерогенных ЛПВП, в связи с чем, относится к резервным гиполипидемическим средствам.

Назначают внутрь по 500 мг дважды в день во время еды, так как пища способствует максимальному повышению биодоступности.

Н.Э.: желудочно-кишечные расстройства (диарея, метеоризм, тошнота), головная боль, удлинением интервала QT, с чем связывают проаритмогенное действие, в связи с чем, пробукол противопоказан лицам, с недавним инфарктом миокарда в анамнезе.

Ф.в.: табл. 0,5.

ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, используемые для лечения подагры и гиперурикемии.

Подагра – это хроническое рецидивирующее заболевание, которое сопровождается повышением уровня в крови мочевой кислоты (гиперурикемией), отложением ее микрокристаллов в суставах и других тканях, а также образованием камней (конкрементов) из мочевой кислоты (уратов) в мочевыводящих путях.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов. Из организма выводится почками путем фильтрации в почечных клубочках, а также секрецией в проксимальных канальцах. Около 80% мочевой кислоты подвергается реабсорбции из канальцевой мочи. И секреция, и реабсорбция мочевой кислоты являются активными процессами, в которых участвуют специальные транспортные системы.

При повышении содержания уратов в крови (выше 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин) из-за усиления образования или понижения их секреции, мочевая кислота, будучи плохо растворимым веществом, легко кристаллизуется и может выпадать в осадок.

В мочевыводящих путях это приводит к образованию мочевых конкрементов, в мягких тканях – появлению тофусов.

В полости суставов кристаллы уратов фагоцитируются синовиоцитами (клетками, выстилающими суставные поверхности), которые в ответ выделяют простагландины, лизосомальные ферменты, интерлейкин-1, что вызывает миграцию и активацию полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, обеспечивающих возникновение воспалительной реакции в суставе – артриту.

Используемые для лечения подагры лекарственные средства либо уменьшают гиперурикемию и, таким образом, предупреждают или замедляют прогрессирование заболевания, либо подавляют одно из основных проявлений обострения болезни – приступ острого подагрического артрита.

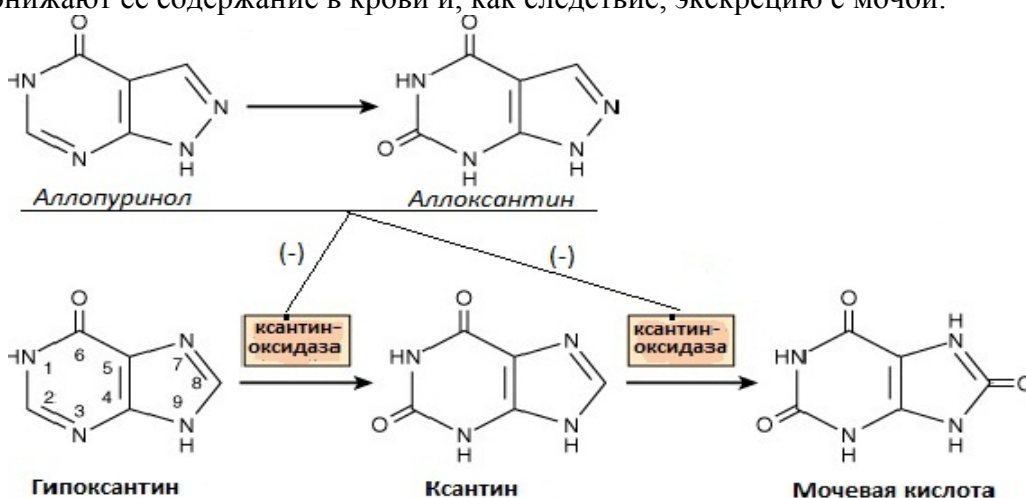
В соответствии с основной направленностью действия противовоспалительные средства разделяют на 2 группы:

- 1. Лекарственные средства, уменьшающие содержание мочевой кислоты в крови
 - угнетающие образование мочевой кислоты (аллопуринол)
 - усиливающие выведение мочевой кислоты или урикозурические (пробенецид, сульфипиразон, бензбромарон, уродан, алломарон)
- 2. Лекарственные средства, подавляющие явления острого подагрического артрита
 - нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, фенилбутазон)
 - колхицин.

Аллопуринол (Allopurinol, син. Milurit, Allupol)

Противоподагрическое средство.

Будучи изомером непосредственного предшественника мочевой кислоты гипоксантина, аллопуринол и его основной метаболит аллоксантин (оксипуринол) ингибирует фермент ксантинооксидазу и нарушает таким образом конечные этапы образования уратов – превращение гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту и понижают ее содержание в крови и, как следствие, экскрецию с мочой:



Понижая содержание мочевой кислоты в плазме, аллопуринол способствует рассасыванию подагрических отложений уратов в тканях, замедляет прогрессирование подагрического артрита и угнетает образование уратных камней в почках.

Используется:

- для лечения подагры (предупреждения обострения болезни)
- для ослабления гиперурикемии и урикозурии, обусловленной массивным распадом клеток в том числе при заболеваниях крови а также вследствие проведения лучевой или химиотерапии опухолей
- для профилактики образования мочевых конкрементов при гиперурикемии, вызванной применением урикозурических средств.

Назначают внутрь после еды. Начальная доза составляет 100-300 мг 1 раз в день. При необходимости и переносимости доза может быть повышена до 600 мг в день. После достижения желаемого результата переходят на поддерживающие дозы от 200 до 600 мг в зависимости от концентрации мочевой кислоты в крови.

При проведении цитотоксической терапии назначают на 2-3 дня в дозе до 800 мг в сутки. При этом необходимо иметь ввиду, что аллопуринол ингибирует инактивацию таких противоопухолевых средств, как меркаптопурин и азатиоприн, что может привести к превышению их рекомендуемых концентраций в организме.

Н.Э.: обострение подагрического артрита (не следует назначать ранее, чем через 3 недели после острого приступа подагрического артрита), сыпь, при передозировке – тошнота, рвота, диарея.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,3.

Пробенецид (Probenecid, син. Benemid)

Производное бензойной кислоты. Является слабой кислотой и конкурирует с другими слабыми электролитами за транспортные системы, участвующие в их переносе через клеточные барьеры.

Подавляет реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и повышает, таким образом, ее выведение из организма с мочой, что вызывает понижение ее содержания в крови и способствует рассасыванию подагрических отложений уратов в тканях.

Однако, увеличивая почечную экскрецию мочевой кислоты и ее содержание в моче, пробенецид может вызывать усиление образования уратных камней в мочевыводящих путях и обострение симптомов уратной нефропатии. Для профилактики камнеобразования необходимо увеличение потребления жидкости до 2 литров в сутки.

Одновременное назначение салицилатов устраняет урикозурическое действие пробенецида.

Используется для лечения подагры, особенно, если повышение содержания мочевой кислоты в крови сопровождается понижением ее экскреции из организма (ниже 2,4 ммоль/сутки).

Назначают внутрь, начиная с 500 мг, постепенно, в течение недели, увеличивая дозу до 1,0 (2,0). После достижения желаемого эффекта, переходят на поддерживающие дозы в зависимости от уровня гиперурикемии.

Н.Э.: раздражение слизистых оболочек ЖКТ, нарушение почечной и билиарной экскреции слабых электролитов, в том числе лекарств, аллергические реакции (сыпь), редко – нефротический синдром, в больших дозах - стимулирующее действие на ЦНС, что может сопровождаться судорогами и привести к смерти из-за дыхательной недостаточности.

Урикозурические средства, и пробенецид в их числе, не следует назначать ранее, чем через 3 недели спустя острого приступа подагрического артрита в связи с возможностью обострения подагры.

Ф.в.: табл. 0,5.

Сульфинпиразон (Sulfinpyrazone, син. Anturan, Pyrocard)

Производное пиразолидиндиона. Проявляет свойства слабой органической кислоты. Экскретируется в мочу и нарушает функции транспортных систем эпителия почечных канальцев, ответственных за перенос органических кислот и, подобно пробенециду, подавляет реабсорбцию мочевой кислоты, что способствует ее выведению из организма и уменьшению таким образом гиперурикемии.

Также как и при применении пробенецида, повышение экскреции уратов с мочой может привести к усилению камнеобразования в мочевыводящих путях. Для профилактики такого осложнения необходимо увеличить потребление жидкости не менее чем до 2 л в сутки.

Сульфинпиразон понижает агрегацию тромбоцитов, что, как полагают, связано с ингибированием циклооксигеназы и угнетением образования тромбосана в этих форменных элементах крови.

Применение:

- лечение подагры (профилактика острых приступов подагрического артрита)
- гиперурикемия, вызванная диуретиками

Назначают внутрь, начиная с 300-400 мг в день в 3-4 приема, затем по 200 мг в сутки.

- профилактика тромбоза коронарных и каротидных артерий (внутри по 200 мг 4 раза в день)

Н.Э.: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе) из-за раздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение гемопоэза, аллергические реакции, уролитиаз (для профилактики, как уже указывалось необходимо обильное щелочное питье), обострение

подагрического артрита, в связи с чем, лечение сульфипиразоном не следует начинать ранее чем 3 недели спустя после острого приступа подагры.

Ф.в.: табл., драже по 0,2.

Бензобромарон (Benzbromarone, син. Normurat, Hipuric)

Галогенизированное производное бензофурана.

В организме метаболизируется с образованием активных метаболитов. И бензобромарон, и его дегалогенизированные производные, являются обратимыми ингибиторами специфического переносчика, обеспечивающего транспорт уратов через клеточные мембраны в обмен на анионы. Подавление переноса уратов в проксимальных отделах почечных канальцев приводит к угнетению реабсорбции мочевой кислоты и увеличению ее экскреции из организма с мочой.

По урикозурической активности превосходит пробенецид и сульфипиразон

На синтез уратов в терапевтических дозах влияния не оказывает.

Используется при гиперурикемии, особенно у пациентов с рефрактерностью или непереносимостью пробенецида или сульфипиразона.

Назначают внутрь во время еды, начиная с 50 мг 1 раз в день, при необходимости повышая дозу до 100 мг.

Н.Э.: желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции, усиление болей в суставах в начале лечения, образование мочевых конкрементов в мочевыводящих путях (для ослабления камнеобразования необходимо увеличение потребления жидкости не менее чем 1,5-2 л в день).

Ф.в.: табл. 0,1.

Алломарон (Allomaronum)

Комбинированное лекарственное средство, содержащее в своем составе аллопуринол и бензобромарон. Действие определяется входящими в его состав компонентами: аллопуринол понижает образование, а бензобромарон усиливает выведение уратов из организма, что в совокупности приводит к ослаблению проявлений гиперурикемии.

Используется для ослабления гиперурикемии, лечения подагры.

Назначают внутрь после еды по 1-2 таблетке в день (иногда до 3 табл.).

Н.Э.: диарея, лейкопения и тромбоцитопения, аллергические реакции, нарушение функции печени.

Ф.в.: табл., содержащие 0,1 аллопуринола и 0,02 бензобромарона.

Уродан (Urodanum)

Гранулы, легко растворяющиеся в воде с выделением углекислого газа и содержащие пиперазина фосфат, гексаметилентетрамин, натрия бензоат, лития бензоат, натрия фосфат двузамещенный, натрия гидрокарбонат, кислоту виннокаменную, сахар.

Полагают, что, входящие в состав уродана, пиперазин и лития бензоат образуют относительно растворимые соли с мочевой кислотой, что препятствует ее выпадению в осадок в мочевыводящих путях.

Кроме этого рассчитывают на ослабление кислой реакции мочи, что также тормозит образование и способствует растворению, содержащих мочевую кислоту, конкрементов.

Используется при подагре, мочекаменной болезни.

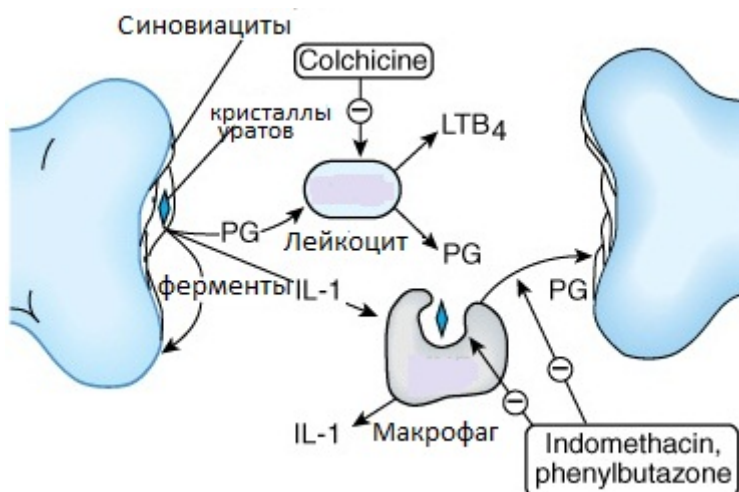
Назначают внутрь перед едой по 1 чайной ложке в S стакане воды 3-4 раза в день курсами по 30-40 дней.

Ф.в.: гранулы в склянках по 100,0.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Рассмотренные выше группы противоподагрических средств используют при хроническом течении подагры. Основная цель при этом заключается в снижении гиперурикемии и, таким образом, предупреждении подагрических приступов.

При острых приступах подагры, являющихся воспалительной реакцией на микрокристаллы мочевой кислоты в полости суставов, необходимо применение противовоспалительных средств, устраняющих воспаление и боль.



Для таких целей можно использовать глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства, а также колхицин.

Индометацин (Indometacin, син. Metindol)

Нестероидное противовоспалительное средство, производное индолуксусной кислоты.

Ингибирует циклооксигеназу и угнетает, таким образом, синтез простагландинов.

При воспалительных процессах высвобождение простагландинов является основным патофизиологическим механизмом гиперемии, экссудации и их эффекты синергичны эффектам других медиаторов воспаления.

Торможение синтеза простагландинов лежит, по крайней мере частично, в основе терапевтического действия индометацина при подагрическом артрите.

Наряду с угнетением синтеза простагландинов, индометацин ингибирует фагоцитоз кристаллов уратов.

По мере уменьшения воспалительной реакции, фармакологическое действие проявляется уменьшением болей, напряжения, отека и местной температуры, скованности движений, увеличением подвижности в пораженном суставе.

Назначают внутрь по 50 мг, каждые 6 часов, после еды. При достижении эффекта дозу уменьшают до 25 мг 3-4 раза в день. Лечение продолжают в течение 5 дней.

Н.Э.: боли в животе, тошнота, рвота, ulcerогенное действие, обусловленные нарушением синтеза цитопротективных простагландинов в слизистой оболочке желудка, а также прямого раздражающего действия, аллергические реакции. Другие нежелательные эффекты, характерные для НПВС при таком режиме дозирования встречаются редко.

Ф.в.: табл., драже по 0,025, 3% р-р для инъекций в амп. по 2 мл.

Фенилбутазон (Phenylbutasone, син. Butadione)

Нестероидное противовоспалительное средство, производное пиразолидиндиона.

Ингибирует циклооксигеназу и угнетает, таким образом, синтез простагландинов, а также тормозит фагоцитоз кристаллов уратов и оказывает при подагре действие, сходное с таковым индометацина, но несколько более токсичен, по сравнению с ним.

Используют для купирования острого подагрического артрита.

Назначают внутрь, начиная с 400 мг, а затем по 200 мг каждые 6 часов до утихания болей. Принимать фенилбутазон в течение более 3 дней нежелательно, из-за высокого риска возникновения серьезных побочных эффектов.

Н.Э.: при таком режиме дозирования редкие, но возможно появление болей в животе, тошноты, рвоты и т.п. из-за угнетения синтеза цитопротективных простагландинов в слизистой оболочке желудка.

Ф.в.: табл. 0,15.

Колхицин (Colchicine)

Алкалоид, выделенный из безвременника осеннего, *Colchicum autumnale*.

Взаимодействует с белком микротрубочек тубулином и вызывает деполимеризацию и разрушение фибриллярных микротрубочек гранулоцитов и других мигрирующих клеток. Нарушает их миграцию в очаг воспаления и уменьшает их метаболическую и фагоцитарную активность, и, в конечном итоге, купирует развитие острого подагрического артрита.

Используется для купирования острой атаки подагры (острого приступа подагрического артрита).

Назначают внутрь, начиная с 1 мг, затем по 500 мкг каждые 2 часа до стихания болей или до возникновения рвоты или поноса, суммарно не более 10 мг.

Эффективность выше при как можно более раннем приеме от начала приступа.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, боли в животе (как результат прямого повреждающего действия на быстроделющиеся клетки слизистой оболочки ЖКТ), что требует отмены лекарственного средства, при длительном применении – геморрагический гастроэнтерит, повреждение печени, почек, метаболический ацидоз, нарушение нервно-мышечной передачи, восходящий паралич ЦНС, шок.

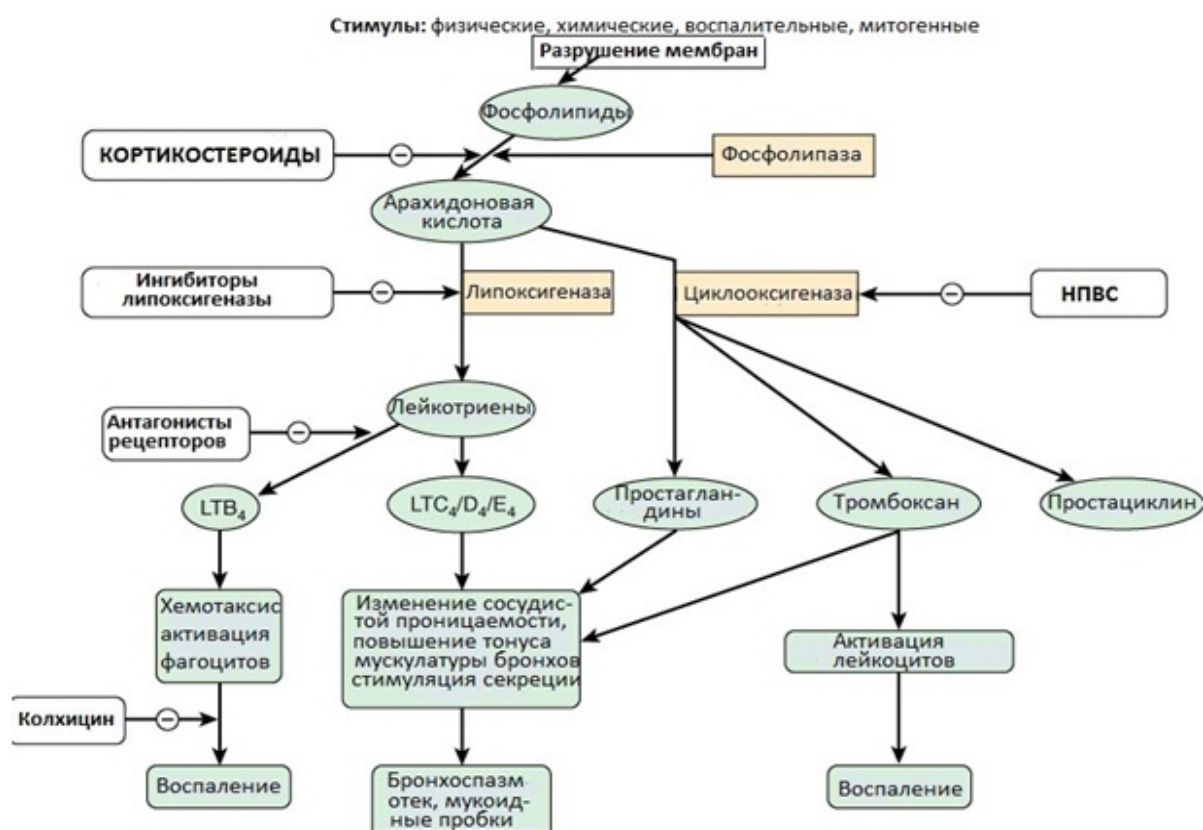
Ф.в.: табл. 0,0005.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ПРОЦЕСС ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление – это универсальная реакция организма на повреждение. В принципе является защитной. Однако чрезмерно выраженное воспаление из защитного процесса может стать патологическим.

В регуляции воспаления принимают участие различные вещества, образующиеся как в клетках поврежденных тканей, так и в других клетках (крови, эндотелиальных), которые вовлекаются в воспалительный процесс.

Наибольший практический интерес представляют вещества, образующиеся из фосфолипидов клеточных мембран:



При повреждении клеток из мембранных фосфолипидов под влиянием фосфолипаз, прежде всего фосфолипазы A_2 высвобождается арахидоновая кислота.

Арахидоновая кислота служит источником образования веществ очень важных для поддержания воспалительной реакции, таких как простагландины и лейкотриены.

Простагландины образуются при активации циклооксигеназы, а лейкотриены – 5-липноксигеназы.

Нарушение образования простагландинов и лейкотриенов и подавление их действия может быть использовано для ограничения чрезмерно выраженных проявлений воспаления.

Лекарственные средства, которые используются для таких целей называются противовоспалительными.

Исходя из основной направленности действия, противовоспалительные средства могут быть разделены на следующие группы:

- Лекарственные средства, понижающие активность фосфолипазы A_2
- Лекарственные средства, блокирующие циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты
- Лекарственные средства, блокирующие липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты

Противовоспалительные средства, понижающие активность фосфолипазы A_2

К ним относятся лекарственные средства с активностью глюкокортикоидных гормонов

- Природных (гидрокортизон и его эфиры)
- Синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон)
- Синтетические глюкокортикоиды для местного применения (флуметазон, беклометазон, будесонид).

Механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов связан с угнетением под их влиянием образования из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты. Глюкокортикоиды стимулируют синтез в клетках липокортинов. Это белки, которые экранируют активные центры фосфолипазы A_2 и таким образом защищают фосфолипиды от разрушения фосфолипазой. В итоге, это приводит к снижению образования арахидоновой кислоты и таким образом к угнетению биосинтеза и простагландинов, и лейкотриенов.

В механизме противовоспалительного действия глюкокортикоидов важную роль играют и некоторые другие эффекты, о которых уже было сказано ранее (см. «Глюкокортикоидные средства»).

Применение глюкокортикоидов в качестве противовоспалительных средств ограничено из-за высокой частоты тяжелых нежелательных эффектов. Их применяют в основном при инвалидизирующих аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, системные коллагенозы), а также при других заболеваниях и состояниях, в патогенезе которых важную роль играет воспаление, при неэффективности или непереносимости других противовоспалительных средств.

Противовоспалительные средства, блокирующие циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты

К ним относятся вещества, различные по своей структуре, но все они, в отличие от глюкокортикоидов, являются нестероидными соединениями. В связи с чем эта группа противовоспалительных веществ получила название НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Механизм действия

Наиболее существенным в механизме действия НПВС является ингибирование ими циклооксигеназ.

В настоящее время идентифицированы две формы этого фермента: циклооксигеназа первого типа и циклооксигеназа второго типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно).

ЦОГ-2 обнаружена в лейкоцитах, макрофагах и других клетках, участвующих в формировании воспалительной реакции. В норме ее содержание минимально. Однако при повреждении тканей, под влиянием цитокинов и других сигнальных молекул, ее активность повышается, что обеспечивает образование простагландинов, ответственных за многие из проявлений воспалительной реакции.

ЦОГ-1 присутствует в клетках слизистой оболочке желудка, почках, эндотелии сосудов. Эта изоформа фермента является конститутивной. Она необходима для обеспечения нормальных физиологических функций в тканях этих органов. Правда в некоторых областях головного мозга, юкстагломерулярных клетках роль конститутивной выполняет ЦОГ-2.

Большинство НПВС ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 неизбирательно, хотя в настоящее время созданы и селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Эффекты нестероидных противовоспалительных средств

Большинство НПВС вызывают развитие противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов.

Противовоспалительное действие является результатом угнетения синтеза простагландинов главным образом в очаге воспаления. Это приводит к ослаблению прежде всего таких проявлений воспаления как гиперемия и отек.

Механизм анальгетического действия НПВС также связывают с угнетающим влиянием этих веществ на синтез простагландинов.

Простагландины вызывают гипералгезию – повышение чувствительности ноцицепторов к альгогенным факторам в очаге воспаления. НПВС, угнетая синтез простагландинов, с одной стороны, угнетают воспаление и уменьшают число таких факторов, с другой – нормализуют повышенную чувствительность нервных окончаний к воздействию подобного рода веществ:



Это периферический компонент анальгетического действия НПВС. Он является главным в механизме их анальгетического действия.

Однако НПВС нарушают, по-видимому, и центральные механизмы формирования ощущений боли. Это их действие, как полагают, связано с нарушением синтеза простагландинов в ЦНС, куда эти вещества хорошо проникают.

Жаропонижающее действие проявляется понижением повышенной температуры тела до нормы. Снижение температуры происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Этот эффект связан с угнетением синтеза простагландинов в гипоталамусе и ослаблением их влияния на центр терморегуляции. Изоформой фермента, представленного в этой области мозга является ЦОГ-2.

Основные показания к назначению нестероидных противовоспалительных средств

- Заболевания опорно-двигательного аппарата (мышц, связок, суставов) воспалительной природы: ревматоидный артрит и другие артриты, бурситы, тендовагиниты и т.п.
- Травмы мягких тканей (мышц), связок, суставов
- Боли умеренной и средней интенсивности, связанные с перечисленными выше обстоятельствами, а также при дисменорее, в послеоперационном периоде и некоторые другие
- Лихорадка

Нежелательные эффекты

Как правило, многочисленные

Со стороны ЖКТ

- Самым частым является язвенное действие. Блокада синтеза простагландинов клетками слизистой оболочки желудка приводит к уменьшению продукции слизи и HCO_3^- и увеличению выделения HCl . Это в совокупности способствует проявлению повреждающего действия HCl на стенку желудка и приводит к образованию язвенных дефектов.
- НПВС вызывают также тошноту, рвоту, боли в животе, диарею в результате, в том числе, прямого повреждающего действия на слизистые оболочки ЖКТ.
- Нарушают функции печени.

Система крови

- НПВС угнетают синтез тромбксана и таким образом подавляют агрегацию тромбоцитов. Это способствует появлению геморрагических осложнений.
- Имеет место также угнетение кроветворения, что может приводить к лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитозу, вплоть до апластической анемии.

Почки

- Простагландины играют важную роль в обеспечении адекватного почечного кровотока. Нарушение их биосинтеза под влиянием НПВС может приводить к нарушению фильтрационной способности почек и вызвать почечную недостаточность.

ЦНС

- Головная боль, головокружение, бессонница, депрессия, галлюцинации.

Реакции гиперчувствительности

- «Аспириновая астма» или синдром Видаля (удушье, полипоз слизистой оболочки носа, ринит, крапивница, отек гортани). Полагают, что развитие этого осложнения связано с усилением липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и увеличения образования и действия лейкотриенов.

Противопоказания к назначению НПВС

- Гиперчувствительность
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Состояния, сопровождающиеся снижением свертывания крови и нарушениями гемопоэза
- Заболевания печени
- Осторожность следует соблюдать при назначении детям, а также беременным, особенно в последнем триместре, в связи с стимуляцией преждевременного закрытия артериального протока и замедлением наступления родов (простагландины, как известно, стимулируют родовую активность).

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

I. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы:

1. производные салициловой кислоты (кислота ацетилсалициловая, дифлунисал)
2. производные пиразолидиндиона (фенилбутазон)
3. производные индола (индолуксусной кислоты) (индометацин, сулиндак)

4. производные гетероарилуксусной (пропионовой) кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен)
5. производные антраниловой кислоты (кислота мефенамовая)
6. производные арилуксусной кислоты (диклофенак, кеторолак)
7. производные энолиевых кислот/оксиамы (пироксикам, теноксикам)

II. Ингибиторы преимущественно ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, набуметон)

III. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб)

IV. Анальгетики-антипиретики с слабым противовоспалительным действием

1. производные парааминофенола (парацетамол)
2. производные пиразолона (метамизол)

Сравнительная характеристика фармакологических свойств нестероидных противовоспалительных средств

1. Производные салициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid, син. Aspirin)

Является типичным представителем НПВС. Может служить прототипом всей группы этих лекарственных веществ.

Аспирин ингибирует активность циклооксигеназы, подавляет таким образом синтез простагландинов и оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Аспирин подавляет также агрегацию тромбоцитов. Влияние на агрегацию у аспирина выражено в большей степени, чем у остальных НПВС. Объясняется это тем, что аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, что полностью исключает возможность восстановления ее функций в безъядерных тромбоцитах. Это приводит к полному прекращению синтеза тромбосана в тромбоцитах, которые подверглись воздействию аспирина, и способность тромбоцитов к склеиванию подавляется.

Ацетилсалициловая кислота применяется

- в качестве противовоспалительного средства при заболеваниях опорно-двигательного аппарата воспалительного генеза, особенно при ревматоидном артрите, ревматизме и других воспалительных заболеваниях суставов
- в качестве болеутоляющего средства при умеренных болях различной этиологии (головной, зубной, мышечной, суставной боли, невралгии, дисменорее), кроме связанных со спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов
- в качестве жаропонижающего средства.

Рекомендуемые дозы при этом составляют от 0,5 до 1,5 3-4 раза в день. Суточные дозы не должны превышать 4,0-6,0.

- В настоящее время аспирин широко используется также для профилактики тромбоза коронарных и мозговых сосудов. Доза, достаточная для антиагрегационного эффекта, составляет приблизительно 160 мг в сутки.

Противопоказания и нежелательные эффекты ацетилсалициловой кислоты такие же, как и у других НПВС.

Для уменьшения возникновения нежелательных эффектов аспирин следует принимать во время или после еды. Желательно применение лекарственных форм, растворяющихся в кишечнике, или, содержащих буферы, а также, сочетая прием аспирина с антацидами или мизопростолом. Все эти меры понижают частоту осложнений, но полностью, однако, их не устраняют.

Особую осторожность следует соблюдать при применении ацетилсалициловой кислоты у детей в возрасте до 3 лет при вирусных инфекциях из-за потенциальной угрозы возникновения синдрома Reye. Обычно он возникает на 3-7 дни лечения и проявляется токсической энцефалопатией с судорогами и поражением печени, однако без желтухи.

Ф.в.: табл. 0,3 и 0,5 (Acetosal), шипучие табл. 0,324 (Alcazetter), забуференный аспирин (buffered aspirin) табл. 0,325, кишечнорастворимые (enterosolubles) табл. 0,1

Лизин ацетилсалицилат (Lysine acetylsalicylate, син. Lysoprim)

Лекарственное средство ацетилсалициловой кислоты, предназначенное для внутримышечных и внутривенных инъекций.

В организме лизин отщепляется и высвобождающаяся ацетилсалициловая кислота оказывает свое действие. 900 мг лизина ацетилсалицилата соответствует 500 мг аспирина.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 1,0 и 2,0

Метилсалицилат (Methyl salicylate)

Является производным салициловой кислоты, предназначенным для местного применения.

Оказывает слабое противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Выпускается в виде 10% мази, а также входит в состав комбинированных лекарственных средств для местного применения.

Холинсалицилат (Choline salicylate)

Сходен по свойствам с предыдущим.

Входит в состав комбинированных лекарственных средств для лечения небольших повреждений в ротовой полости.

Так же как и метилсалицилат, противопоказан пациентам с непереносимостью салицилатов, так как может всасываться и оказывать системное действие.

Дифлунисал (Diflunisal, син. Dolobid)

Также является производным салициловой кислоты.

Оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие, сходное по выраженности с таковыми аспирина, однако по жаропонижающему уступает ему.

Полагают, что это связано с тем, что дифлунисал, в отличие от аспирина, почти не проникает в ЦНС.

По продолжительности действия превосходит аспирин, что позволяет назначать его 1-2 раза в сутки.

Применяют при болях, а также ревматоидном артрите и других остеоартритах.

Нежелательные эффекты сходные с таковыми других НПВС.

Ф.в.: табл. 0,5.

2. Производные пиразолидиндиона.

Фенилбутазон (Phenylbutazone, син. Butadion)

Неселективный ингибитор циклооксигеназы.

По противовоспалительной активности сравним с кортикостероидами и значительно превосходит аспирин. Однако выраженная токсичность не позволяет использовать его для длительной терапии.

Анальгетическое и жаропонижающее действие выражены слабо и медленно развиваются.

Ингибирует канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и усиливает выведение уратов.

Наиболее серьезным нежелательным эффектом является угнетение кроветворения, вплоть до агранулоцитоза.

Фенилбутазон может быть использован при неэффективности или непереносимости других НПВС. Однако его не следует назначать в течение более одной недели, а также детям в возрасте до 14 лет. В большинстве стран фенилбутазон исключен из реестра лекарственных средств.

Ф.в.: табл. 0,15.

3. Производные индолуксусной кислоты

Индометацин (Indometacin, син. Metindol)

Один из наиболее сильных неселективных ингибиторов циклооксигеназы.

Обладает выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием. Понижает повышенную температуру тела.

По активности превосходит аспирин, однако и более токсичен, чем он. Чаще по сравнению с аспирином вызывает появление нежелательных эффектов со стороны ЖКТ и ЦНС и они более выражены.

Из-за своей токсичности индометацин не должен использоваться как рутинный анальгетик или жаропонижающее средство. Его применение ограничено лечением острого подагрического артрита, анкилозирующего спондилита, а также используется при лечении перикардита и плеврита.

Назначают внутрь после еды, начиная с 25 мг 2-3 раза в день. При необходимости и переносимости суточная доза может быть увеличена до 100-150 мг.

Ф.в.: табл., драже, капс. по 0,025 и 0,075, 3% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, глазные капли 1%, супп. по 0,1.

Индометацин-натрия тригидрат (Indometacin sodium trihydrate)

Специальная лекарственная форма индометацина.

Применяется у недоношенных новорожденных для стимуляции закрытия артериального протока. Его эффективность при этом также связывают с угнетением синтеза простагландинов. Считают, что простагландины, расслабляя гладкую мускулатуру сосудистой стенки, препятствуют закрытию Боталова протока и его облитерации.

Назначают внутривенно по 0,2 мг/кг через 48 часов после рождения, при необходимости повторно всего 3 раза.

Ф.в.: флак. по 0,001.

Сулиндак (Sulindac, син. Mobilin)

По своей структуре и основным эффектам, близок к индометацину, но приблизительно в 2 раза менее активен.

Действие сулиндака связывают с его превращением в печени в активный метаболит. Этот метаболит экскретируется в желчь и, при попадании в кишечник, вновь всасывается в общий кровоток, что приводит к пролонгированию его действия до 18 часов и позволяет, в связи с этим, назначать сулиндак, в отличие от индометацина, 1–2 раза в сутки.

Используется для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Обычные дозы составляют 150–200 мг 1-2 раза в сутки.

Несмотря на высокую эффективность, сулиндак, как и индометацин, не следует использовать как рутинный анальгетик-антипиретик, так как он чаще, по сравнению с аспирином, вызывает побочные эффекты, из которых наиболее тяжелыми являются синдром эпидермального некролиза, тромбоцитопения, агранулоцитоз и нефротический синдром.

Ф.в.: табл. по 0,1 и 0,2.

Этодолак (Etodolac, син. Elderin)

По способности ингибировать циклооксигеназу, сходен с индометацином и сулиндаком. Однако, в отличие от них, у этодолака более благоприятное соотношение анальгетического и ulcerогенного действия. Оказывает также урикозурическое действие.

Используется при остеоартрите и ревматоидном артрите, а также в качестве анальгетика в послеоперационном периоде.

Назначается внутрь по 200-400 мг 3-4 раза в день.

Ф.в.: капс. 0,2 и 0,3.

4. Производные гетероарилуксусной (пропионовой) кислоты

Ибупрофен (Ibuprofen, син. Ibufen)

Первый из производных пропионовой кислоты, внедренный в клиническую практику в качестве НПВС.

Ингибирует циклооксигеназу и по этой способности примерно одинаков с аспирином.

Также как и аспирин оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие и имеет сходные с ним показания к назначению.

Отличается лучшей переносимостью. При применении ибупрофена повреждение слизистых оболочек ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения отмечаются реже.

Назначают внутрь в суточной дозе 1,2-2,4 обычно в 2-3 приема. Максимальная суточная доза: 3,2.

Ф.в.: табл., капс. по 0,2, 0,4 и 0,6, 2% сироп во флак. по 100 и 200 мл, др.

Напроксен (Naproxen, син. Naprosin)

Отличается от ибупрофена более длительным действием. В остальном фармакологические эффекты аналогичны и сравнимы с таковыми аспирина.

Назначают в расчете на противовоспалительное действие (при ревматоидном артрите, остеоартрите, остром подагрическом артрите) 2 раза в сутки по 250–500 мг внутрь во время еды или по 1,0 утром и вечером. При болях, связанных с воспалением не ревматической природы, дисменорее – внутрь, на первый прием 500 мг, в последующем по 250 мг каждые 6-8 часов. Суточная доза не должна превышать 1250 мг.

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5, супп. по 0,5.

Флурбипрофен (Flurbiprofen, син. Flurofen)

Более эффективен по сравнению с ибупрофеном, но и нежелательные эффекты со стороны ЖКТ более выражены.

Применяется для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и остеоартрита, дисменорее внутрь по 50-100 мг 3раза в день.

Ф.в.: табл. 0,05 и 0,1.

Оксапрозин (Oxaprozin)

Отличается от предыдущих производных пропионовой кислоты длительностью своего действия, что позволяет назначать его 1 раз в день или через день. Период полувыведения оксапрозина составляет приблизительно 40-60 часов.

Кроме того, оксапрозин обладает урикозурическим действием, что делает его особенно полезным для лечения подагрических артритов.

Ф.в.: табл. 0,6.

5.Производные антралиловой кислоты

Мефенамовая кислота (Mefenamic acid, син. Ponstel)

Обладает противовоспалительными, жаропонижающими и анальгетическими свойствами, связанными как и у большинства других НПВС со способностью угнетать циклооксигеназу, а также, как считают, может блокировать и действие простагландинов.

Используется как обезболивающее средство при ревматических болезнях, травмах мягких тканей, дисменорее.

Назначают внутрь после еды по 250-500 мг 3-4 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 3,0.

Из нежелательных эффектов наиболее характерным является диарея.

Ф.в.: табл., капс. по 0,5 и 0,5.

6.Производные арилуксусной кислоты

Диклофенак-натрия (Diclofenac-sodium, син. Voltaren, Ortophen)

Производное фенилуксусной кислоты.

Является сильным ингибитором синтеза простагландинов и обладает выраженным противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. По активности превосходит индометацин и многие другие НПВС. Сильный обезболивающий эффект диклофенака позволяет использовать его для снятия боли при почечной и печеночной коликах, а также в послеоперационном периоде.

Используется также для длительной терапии ревматоидного артрита и других заболеваний суставов воспалительной этиологии.

Полезен для кратковременной терапии травм мышц и связочного аппарата суставов, послеоперационных болей и дисменорее.

Назначают внутрь (75-100 мг в день в 2-3 приема посл еды), внутримышечно (75 мг 1-2 раза в день) и местно (на болевую поверхность, путем втирания в кожу 3-4 раза в день).

Н.Э.: приблизительно у 20% пациентов. Среди них чаще других отмечают нарушения со стороны ЖКТ и ЦНС.

Ф.в.: табл. по 0,025, 0,05 и 0,1, амп. 75 мг/3 мл, супп. по 0,05, гель 1%

Диклофенак диэтиламмоний (Diclofenac diethylammonia)

Предназначен для местного применения при артралгиях, люмбаго и подобных состояниях.

Ф.в.: гель 1%.

Артротек (Artrotec)

Комбинированное лекарственное средство, содержащее в своем составе диклофенак (50 мг) и синтетический аналог простагландина E₁ мизопростол (20 мкг). Разработан с целью ослабления гастротоксичности диклофенака. Мизопростол, всасываясь в общий кровоток, оказывает стимулирующее влияние на добавочные клетки в слизистой оболочке желудка, усиливает таким образом продукцию слизи и гидрокарбоната и восстанавливает соотношение между ними и соляной кислотой, нарушенное вследствие ингибирования циклооксигеназы-1 (домохозяйки) диклофенаком.

Ф.в.: табл. кишечнорастворимые.

Кеторолак (Ketorolac, син. Ketorol, Ketanov)

По анальгетической активности значительно превосходит аспирин и приближается по эффективности к опиоидным анальгетикам, но, в отличие от них, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и угнетения дыхания. По противовоспалительному действию уступает аспирину.

Применяется для кратковременной терапии больных с болевым синдромом, в том числе, после операции, как альтернатива опиоидным анальгетикам.

Назначают в/мыш. или в/в (первая доза 30-60 мг, затем по 15-30 мг) каждые 4-6 часов (дневная доза в первый день может составлять до 150 мг, в последующем - 120 мг), при умеренных болях - внутрь по 10 мг каждые 4-6 часов. Применение в течение более 5 дней не рекомендуется

Может вызывать все нежелательные эффекты, характерные для НПВС.

Использование у детей нежелательно.

Ф.в.: табл. 0,01, амп. 0,01 и 0,03.

7. Производные эналиевых кислот (оксикамы)

Пироксикам (Piroxicam, син. Dolonex, Feldene)

Длительно действующее высокоактивное НПВС с противовоспалительной активностью сравнимой с таковой индометацина и хорошим анальгетическим-антипиретическим действием.

Переносится лучше и менее ulcerогенен, чем индометацин или фенилбутазон.

Назначают внутрь по 10-20 мг один раз в день во время еды; ректально по 20 мг и местно (при миалгии, люмбаго) путем втирания в кожу 3 раза в день

Ф.в.: табл., капс., супп., амп. по 0,01 и 0,02, суппозитории ректальные по 0,01 и 0,02, гель 0,5% в тубах по 35,0 и 50,0.

Теноксикам (Tenoxicam, син. Tenicam)

По фармакологическим свойствам близок к пироксикаму.

Имеет еще более продолжительный период полувыведения (около 70 часов), в связи с чем действие сохраняется еще дольше.

Ф.в.: табл. 0,02.

Ингибиторы преимущественно ЦОГ-2

Мелоксикам (Meloxicam, син. Movalis)

Производное энолиевой кислоты. Подобно пироксикаму и теноксикаму, оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие, однако, в отличие от упомянутых выше НПВС, подавление проявлений воспаления не сопровождается очевидными нежелательными эффектами со стороны ЖКТ. Это связано с тем, что, как установлено, мелоксикам ингибирует преимущественно циклооксигеназу второго типа, в то время как функции ЦОГ-1 сохраняются в большей степени и синтез цитопротективных простагландинов в слизистой оболочке желудка нарушается в меньшей степени по сравнению с неизбирательными ингибиторами циклооксигеназ, рассмотренных выше.

Используется для лечения воспалительных заболеваний суставов.

Назначают внутрь. Рекомендуются доза составляет 7,5 мг, а при тяжелом течении болезни - 15 мг, назначаемая 1 раз в день.

Ф.в.: табл. по 0,0075 и 0,015.

Нимесулид (Nimesulide, син. Mesulid)

Нестероидное противовоспалительное средство, в структуре которого имеется сульфанилидная группировка.

Отличительной особенностью нимесулида является его селективность по отношению к ЦОГ-2, катализирующей синтез простагландинов в очаге воспаления. В связи с этим нимесулид реже чем другие НПВС вызывает нежелательные эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях, поскольку в значительно меньшей степени, по сравнению с неселективными ингибиторами циклооксигеназ, оказывает угнетающего влияния на ЦОГ-1.

Кроме того, в механизме противовоспалительного действия нимесулида имеет значение его способность подавлять образование свободных радикалов кислорода клетками, участвующими в воспалительном процессе.

Оказывает противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.

Назначают по 100 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания такие же как и у остальных НПВС: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, выраженные нарушения функций печени и почек, повышенная чувствительность.

Осторожность следует соблюдать в период беременности, особенно в последнем триместре из-за опасности преждевременного закрытия артериального протока, а также высокой вероятности возникновения атонии матки во время родов (простагландины оказывают стимулирующее влияние на родовую активность матки).

Ф.в.: табл. 0,1, гранулы в пакетиках по 0,1.

Набуметон (Nabumetone, син. Relafen)

Одно из недавно внедренных в медицинскую практику нестероидное противовоспалительное средство.

Действие связывают с образующимся при метаболизме в печени активного метаболита. Клинические исследования выявили высокую эффективность набуметона при лечении ревматоидного артрита при относительно невысокой частоте развития побочных эффектов. Полагают, что последнее связано с тем, что набуметон, также как и мелоксикам, более селективно ингибирует индуцибельную ЦОГ-2, ответственную за синтез провоспалительных простагландинов в очаге воспаления, чем конститутивную ЦОГ-1, необходимую для образования простагландинов, участвующих в обеспечении функций клеток в условиях физиологической нормы.

Назначают 1-2 раза в сутки.

Н.Э.: фотосенсибилизация, нарушения со стороны ЦНС, ЖКТ.

Ф.в. табл. 0,5 и 0,75.

Селективные ингибиторы циклооксигеназ

Целекоксиб (Celecoxib, син. Celebrex)

Селективный ингибитор циклооксигеназы.

Оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие в сочетании с низким ulcerогенным потенциалом и не оказывает заметного влияния на агрегацию тромбоцитов.

Одобен для применения при остеоартритах, ревматоидном артрите в дозах 100-200 мг 2 раза в день.

Ф.в.: капсулы 0,1 и 0,2.

Анальгетики-антипиретики со слабым противовоспалительным действием **Ацетаминофен (Acetaminofen, син. Paracetamol, Tylenol)**

Производное парааминофенола.

Является активным метаболитом, ранее широко использовавшегося анальгетика-антипиретика, фенацетина.

Обладает анальгетическим и жаропонижающим действием, которые существенно не отличаются от таковых ацетилсалициловой кислоты. Однако его противовоспалительное действие выражено крайне слабо, практически отсутствует. Полагают, что это может быть связано с тем, что влияние ацетаминофена на циклооксигеназу резко снижается при высокой концентрации перекисных соединений, что имеет место в очаге воспаления.

Однократное или повторное применение ацетаминофена не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему, дыхание и кислотно-щелочное равновесие. Он не вызывает раздражения желудка, появления эрозий и кровотечений, которые могут иметь место при применении салицилатов. Ацетаминофен не влияет на тромбоциты, время кровотечения и экскрецию мочевой кислоты, как это делает аспирин.

Используется как анальгетик и жаропонижающее средство, особенно у лиц, которым противопоказан аспирин.

Обычные дозы составляют 325-1000 мг. Суточные дозы не должны превышать 4,0. Детям назначают в дозах 40-480 мг в зависимости от возраста и массы тела.

Токсическое действие парацетамола.

Наиболее серьезным токсическим эффектом при применении ацетаминофена является дозозависимая гепатотоксичность.

Дело в том, что часть ацетаминофена в печени метаболизируется с образованием высокотоксичного метаболита N-ацетил-пара-бензохинонимина. При не высокой концентрации этот метаболит быстро инактивируется, связываясь с сульфгидрильными группами восстановленного глутатиона. При приеме больших доз ацетаминофена, или при снижении содержания восстановленного глутатиона, его количества становится недостаточным для нейтрализации образующегося токсического метаболита и последний реагирует с сульфгидрильными группами белковых компонентов клеток печени. Это вызывает нарушение их функций, повреждение и может привести к некрозу печеночной ткани.

Острое отравление парацетамолом возможно у новорожденных, у взрослых при приеме в дозах более 10,0, у хронических алкоголиков прием даже 5,0-6,0 парацетамола в течение нескольких дней может вызвать гепатотоксическое действие из-за того, что при алкоголизме повышается активность CYP 2E1, метаболизирующего парацетамол до N-ацетил-пара-бензохинонимина.

Патогенетическим методом лечения является назначение ацетилцистеина, содержащего в своей структуре свободные сульфгидрильные группы.

Ф.в.: таблетки 0,2 и 0,5, супп. 0,25.

Метамизол (Metamizol, син. Analgin, Dypyrone)

Вещество, близкое по структуре к фенилбутазону, однако уступает ему по активности. Обладает анальгетическими свойствами, а также жаропонижающим и противовоспалительным действием. Также, как и фенилбутазон, может вызывать развитие фатального агранулоцитоза, в связи с чем он не должен назначаться длительно.

Применяют обычно для разового снятия болей или для кратковременной (1-2 дня) анальгетической терапии.

Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно. Разовая доза для взрослых 0,5-1,0 при пероральном приеме. Парентеральная разовая доза может быть увеличена до 2,0. Максимально рекомендуемая суточная доза 3,0. При особой необходимости может быть введено внутривенно до 5,0 за сутки в несколько приемов.

Ф.в.: табл. 0,5, 50% р-р в амп. по 2 мл.

Лекарственные средства, блокирующие липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты

Липоксигеназы – это семейство цитозольных ферментов, катализирующих окисление ненасыщенных жирных кислот до соответствующих гидроксипероксидов.

К этой группе энзимов относится и 5-липоксигеназа. С ее участием в клетках (особенно лейкоцитах, макрофагах, тучных клетках, тромбоцитах, а также некоторых других) происходит образование лейкотриенов.

Лейкотриены, также, как и простагландины, играют важную роль в развитии воспалительной реакции, особенно при хронических заболеваниях.

Лейкотриены (LTC₄, D₄, E₄) стимулируют сокращение гладкой мускулатуры (что в бронхах, например, приводит к бронхоконстрикции), усиливают проницаемость сосудов (вызывают сокращение эндотелиальных клеток, увеличивая тем самым межклеточные промежутки, что способствует трансудации плазмы), вызывают миграцию и дегрануляцию гранулоцитов в очаге воспаления (LTB₄ является одним из наиболее сильных аттрактантов для лейкоцитов), а также образование свободных радикалов, повреждающих ткани.

Эффекты лейкотриенов связаны с их взаимодействием с лейкотриеновыми рецепторами клеток-мишеней.

Вещества, блокирующие липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, могут быть разделены на следующие группы:

- Ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон)
- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст)

Зилеутон (Zyleuton, син. Zyflow)

Оказывает прямое влияние на 5-липоксигеназу, подавляя ее активность. В результате понижается продукция клетками-участницами воспалительной реакции лейкотриенов и таким образом ограничивается их действие.

Используется для лечения бронхиальной астмы, которая в настоящее время рассматривается как хроническое воспалительное заболевание бронхов.

Назначают внутрь по 600 мг 4 раза в сутки.

Н.Э.: нарушение функции печени.

Ф.в.: табл. по 0,6.

Зафирлукаст (Zafirlucast, син. Accolate)

Конкурентный антагонист лейкотриеновых рецепторов.

Блокируя рецепторы, зафирлукаст препятствует взаимодействию с ними лейкотриенов и таким образом ослабляет действие этих метаболитов арахидоновой кислоты.

Зафирлукаст понижает повышенный тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшает отек слизистой дыхательных путей и угнетает повышенную клеточную активность, связанную с воспалительным процессом, включая приток эозинофилов к легким.

Используется для профилактики приступов бронхиальной астмы.

Назначают внутрь по 20 мг 2 раза в день.

Н.Э.: головная боль, диспептические расстройства, диарея.

Ф.в.: табл. по 0,02 и 0,04.

Проходит испытания вещества, сочетающие в себе способность блокировать циклооксигеназу и 5-липоксигеназу. К таким веществам относится тенидап.

ГИСТАМИН И АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Кроме простагландинов и лейкотриенов в формировании ответной реакции на повреждающее воздействие важное значение имеет гистамин.

Гистамин – это биогенный амин, образуется в организме при декарбоксилировании аминокислоты L-гистидина, при участии гистидиндекарбоксилазы.

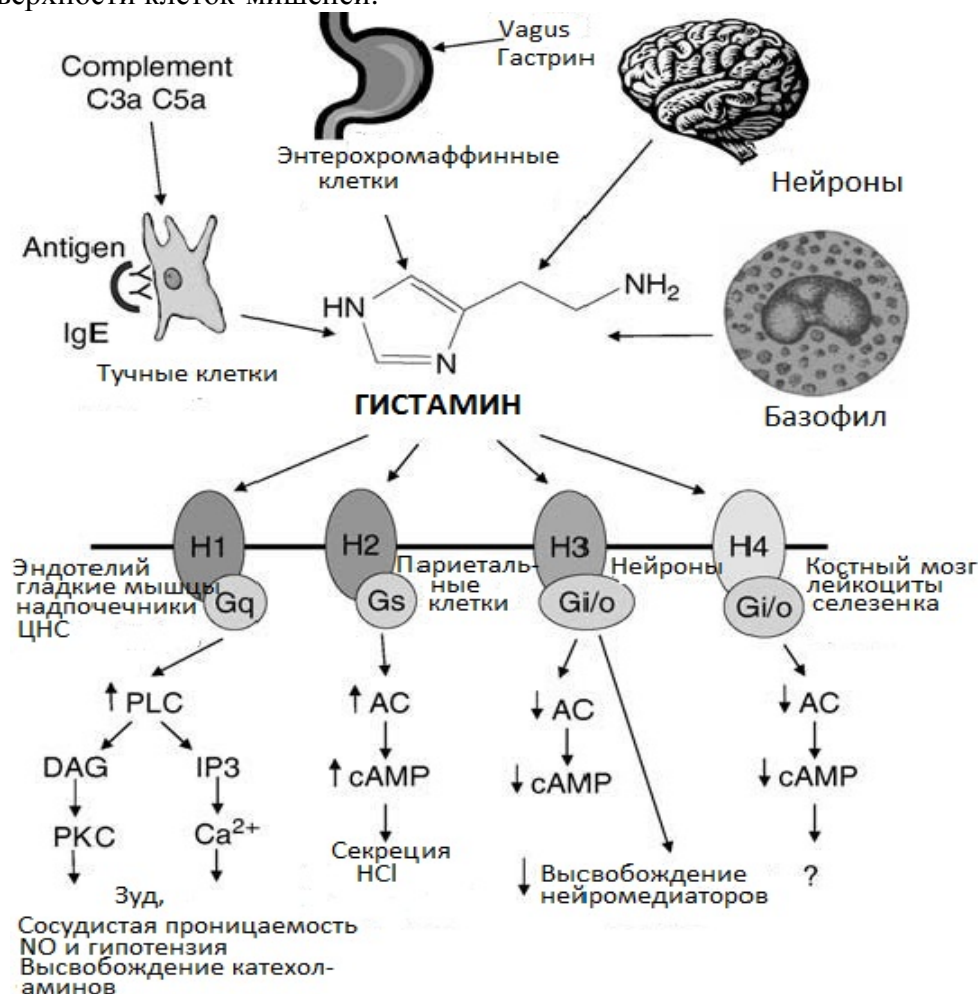
В клетках гистамин хранится в связанном состоянии в специальных гранулах. Несмотря на то, что он обнаружен в разных клетках, больше всего гистамина находится в тучных клетках и макрофагах.

В связанном состоянии гистамин биологически не активен. Однако при стимуляции клеток он может высвобождаться из депо, выходить в межклеточное пространство и оказывать влияние на окружающие клетки.

Высвобождение гистамина из тучных клеток происходит при их механическом повреждении, при взаимодействии антигена с фиксированными иммуноглобулинами E (Ig E) на поверхности этих клеток, а также под влиянием так называемых либераторов гистамина. Это могут быть эндогенные вещества, (например низкомолекулярные пептиды, которые образуются при повреждении тканей), а также многочисленные экзогенные. К последним относятся в том числе, лекарства, особенно те из них, которые являются органическими основаниями. Среди них многие амиды, амидины, четвертичные аммониевые соединения, производные пиперидина, алкалоиды, антибиотики пептидной природы.

Большинство из упомянутых стимулов вызывают повышение содержания ионизированного Ca^{2+} в цитоплазме тучных клеток, что в конечном итоге и приводит к высвобождению гистамина из депо.

Гистамин оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней:



В настоящее время идентифицировано четыре типа таких рецепторов.

H₁ гистаминовые рецепторы. Расположены прежде всего в гладкой мускулатуре, эндотелии и нервной системе, в том числе, в ЦНС. Их активация приводит к усилению распада фосфатидилинозитолдифосфата (ФИДФ), повышению образования инозитол-3-фосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ) и повышению содержания внутриклеточного Ca²⁺.

Гистамин, взаимодействуя с H₁ рецепторами, вызывает

- Сокращение гладкой мускулатуры. Это приводит к повышению тонуса внутренних полых органов, особенно бронхов и кишечника, в меньшей степени или совсем незначительно – мочеполовых путей и матки
- Стимуляцию образования в эндотелии эндотелиального релаксирующего фактора, который, мигрируя к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, вызывает их расслабление, что сопровождается расширением сосудов и приводит к развитию местной гиперемии, а при системном действии – к понижению общего периферического сопротивления току крови и снижению АД, вплоть до развития коллапса.
- Сокращение эндотелиальных клеток. Это вызывает увеличение межклеточных промежутков, что ведет к повышению сосудистой проницаемости, способствует выходу жидкой части крови во внесосудистое пространство и формированию отека тканей
- Стимуляции окончаний чувствительных нервов, что сопровождается зудом и появлением болевых ощущений
- В ЦНС возбуждение H₁ рецепторов ассоциируется с активацией ее функций.

H₂ рецепторы расположены в слизистой желудка, миокарде, тучных клетках, мозге. При их активации повышается внутриклеточное содержание цАМФ.

Взаимодействуя с H₂ рецепторами, гистамин вызывает:

- Усиление секреции HCl в желудке
- Повышение силы и частоты сокращений сердца
- Угнетение дегрануляции тучных клеток и уменьшение высвобождения из них биологически активных веществ, в том числе, и гистамина.

H₃ гистаминовые рецепторы располагаются пресинаптически, прежде всего в нейронах ЦНС и нервных сплетениях кишечника. Их активация приводит к ограничению выброса нейромедиаторов, в том числе, самого гистамина, а также норэпинефрина, 5-гидрокситриптамина (серотонина), ацетилхолина.

Роль H₄ гистаминовых рецепторов окончательно не установлена.

Сам гистамин в качестве лекарственного средства используется редко.

Его иногда применяют для оценки кислотобразующей функции желудка (вводят под кожу), для диагностики феохромоцитомы (внутривенно) и оценки реактивности бронхов (используют в виде аэрозоля). При этом всегда существует риск возникновения бронхоспазма и развития коллапса.

Ф.в.: р-р в ампл. 10 мг/мл.

Более широкое применение в медицинской практике нашли антагонисты гистамина, особенно те из них, которые блокируют действие гистамина на H₁ или H₂ рецепторы.

Антагонисты H₁ гистаминовых рецепторов

В настоящее время антагонисты H₁ гистаминовых рецепторов разделяют на две группы:

- Блокаторы гистаминовых H₁ рецепторов I поколения (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин)
- Блокаторы гистаминовых H₁ рецепторов II поколения (терфенадин, фексофенадин, астемизол, лоратадин, деслоратадин, цетиризин, азеластин, эбастин)

Механизм действия. Блокаторы H_1 гистаминовых рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина за связывание его с H_1 рецепторами. Они препятствуют взаимодействию гистамина с H_1 рецепторами и устраняют или ослабляют вызываемые гистамином повышение тонуса гладкой мускулатуры прежде всего бронхов и кишечника, вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров, отек и зуд.

Блокируя H_1 рецепторы, антагонисты H_1 рецепторов могут оказывать также угнетающее влияние на ЦНС, что проявляется седативным и снотворным эффектами. Последнее особенно характерно для антагонистов H_1 рецепторов I поколения. Антагонисты H_1 рецепторов II поколения хуже растворимы в липидах, плохо проникают через ГЭБ и не оказывают при применении в рекомендуемых дозах заметного влияния на функции ЦНС.

Помимо противогистаминного действия, большинство блокаторов H_1 рецепторов обладают выраженными в разной степени антихолинергическими свойствами.

Многие из них имеют противорвотную активность.

Основное применение в медицине:

- Кожные проявления аллергических реакций (крапивница, аллергический ринит, конъюнктивит, сенная лихорадка)
- Зуд различного генеза (I поколения)
- Укусы насекомых
- Неглубокие ожоги
- Профилактика синдрома укачивания (I поколения)

Пути введения: внутрь, внутримышечно, подкожно, реже – внутривенно.

Нежелательные эффекты:

- Со стороны ЦНС – вялость, слабость, сонливость, головокружение, тремор, нарушение координации движений, головные боли
- Со стороны ЖКТ – сухость во рту, запоры
- Со стороны сердечно-сосудистой системы - понижение АД, тахикардия, аритмия

Противопоказания:

- глаукома, доброкачественная гиперплазия (аденома) предстательной железы
- во время управления автотранспортом, а также другим лицам, чья профессиональная деятельность требует повышенного внимания и координации движений
- не следует назначать беременным (некоторые проявляют тератогенное действие у животных), во время лактации, детям до 2-6 лет

Симптомы передозировки:

- У детей – возбуждение, беспокойство, галлюцинации, тремор, атаксия, гиперемия, гипотония, судороги
- У взрослых – вначале заторможенность, а затем перечисленные выше симптомы.

Антигистаминные средства потенцируют действие снотворных, средств для наркоза, алкоголя.

Особенности фармакологических свойств основных представителей

Дифенгидрамин (Diphenhydramine, син. Dimedrol)

Производное этаноламина.

Типичный представитель блокаторов H_1 гистаминовых рецепторов I поколения.

Обладает умеренно выраженной противогистаминной активностью. Оказывает седативное и антихолинергическое действие. Ослабляет проявления синдрома укачивания.

Назначают внутрь взрослым по 30-50 мг 1-2 раза в день, в/мыш, в/в 20-50 мг. Продолжительность действия 4-6 часов.

Н.Э.: сонливость, слабость, головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, иногда онемение слизистой оболочки полости рта.

Противопоказан при глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и лицам во время управления автотранспортом.

Ф.в.: табл. по 0,025, 0,05 и 0,1, 1% р-р в амп. по 1 мл, супп. по 0,01.

Клемастин (Clemastine, син. Tavegil)

Так же, как и дифенгидрамин, производное этаноламина.

По противогистаминной активности превосходит дифенгидрамин. Седативный эффект менее выражен. Продолжительность действия 10-12 часов, что по-видимому связано с интенсивным связыванием с белками плазмы крови.

Назначают внутрь по 1 мг 2 раза в день, в/мыш. по 2 мг 2-3 раза в день

Ф.в.: табл. 0,001, 0,1% р-р в амп. по 2 мл.

Хлоропирамин (Clorpyramine, син. Suprastine)

Производное этилендиамина.

По противогистаминной активности сходен с дифенгидрамином. В отличие от него оказывает более выраженное седативное и антихолинергическое действие.

Продолжительность эффектов одинаковая с ним – около 4-6 часов.

Назначают внутрь во время еды по 25мг 2-3 раза в день, в/мыш, в/в – 20-40 мг.

Ф.в.: табл. 0,025, 2% р-р в амп. по 1мл.

Прометазин (Prometazine, син. Pipolfen, Phenergan)

Производное фенотиазина. Один из первых блокаторов гистаминовых Н₁ рецепторов внедренных в медицинскую практику. Обладает выраженной противогистаминной активностью, а также проявляет выраженное седативное, антимукардиновое и противорвотное действие.

Назначают внутрь, в/мыш в/в по 12,5-50 мг, при необходимости повторно каждые 4-6 часов.

Ф.в.: драже 0,025, 0,05, 2,5% р-р в амп. по 2 мл.

Меггидролин (Mebhydrolin, син. Diazolin)

Производное тетрагидрокарбалина.

В отличие от дифенгидрамина, клемастина, хлоропирамина и прометазина практически не оказывает седативного и снотворного действия, что позволяет использовать его в тех случаях, когда угнетающее действие на ЦНС является нежелательным.

Назначают внутрь по 50-100 мг 1-2 раза в день.

Ф.в.: табл. 0,1 и драже 0,05 и 0,1.

Терфенадин (Terfenadin, син. Tofrin)

Является первым из внедренных в медицинскую практику в 1980-е годы антигистаминных средств II поколения.

Отличается от предшественников более высокой избирательностью действия в отношении Н₁ рецепторов. Влияния на холинорецепторы (и другие типы рецепторов) не оказывает.

Действие развивается быстро и сохраняется 12-24 часа. Последнее во многом обусловлено наличием активного метаболита с более длительным периодом полувыведения по сравнению с исходным веществом.

Терфенадин (но не его активный метаболит) обладает способностью блокировать К⁺ каналы кардиомиоцитов, что вызывает замедление реполяризации, удлинение интервала QT и может явиться причиной развития полиморфной желудочковой тахикардии. Риск проаритмогенного действия заметно повышается при заболеваниях печени и одновременном применении веществ, понижающих активность СYP 3A4, с участием которого терфенадин метаболизируется.

К наиболее важным ингибиторам, усиливающим кардиотоксическое действие терфенадина относятся эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол.

Применение: кожные проявления аллергических реакций, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит - внутрь по 120 мг в день в один или в два приема.

Ф.в.: табл. 0,06 и 0,12, 0,5% суспензия для приема внутрь.

Н.Э.: головные боли, усталость, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, аритмия.

Противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Фексофенадин (Fexofenadine, син. Telfast, Allegra)

Является активным метаболитом терфенадина.

В отличие от терфенадина не оказывает влияния на K^+ каналы кардиомиоцитов и не обладает в связи с этим аритмогенным потенциалом. Несмотря на это фексофенадин все же не рекомендуют назначать пациентам с изначально удлиненным интервалом QT, брадикардией или гипокалиемией.

Фексофенадин не проникает через ГЭБ и не вызывает развития седативного эффекта и не угнетает психомоторных функций, а также не проявляет атропиноподобного действия.

Он быстро всасывается, экскретируется с мочой в неизменном виде.

Продолжительность действия составляет около 24 часов.

Рекомендуемые дозы 120 мг в день при аллергическом рините и 180 мг при крапивнице и других кожных проявлениях аллергии.

Ф.в.: табл. 0,12 и 0,180.

Астемизол (Astemizole, син. Hismanal)

Действие астемизола сходно с таковым терфенадина, но развивается более медленно и сохраняется дольше (до 2-5 дней).

При ежедневном приеме требуется от 1 до 3 недель до установления равновесной концентрации в крови, в связи с чем астемизол более показан для проведения поддерживающей терапии, чем для быстрого купирования симптомов.

У некоторых пациентов он вызывает повышение аппетита, увеличение массы тела и метеоризм.

Имеет сходный с терфенадином аритмогенный потенциал. Риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии, хотя и редкий, может не оправдать применение астемизола при наличии альтернативы.

В ЦНС не проникает.

Метаболизируется в печени. Выводится медленно в течение 10-14 дней с желчью.

Применяется при аллергическом рините, кожном зуде и других кожных проявлениях аллергии.

Назначают в дозе 10 мг внутрь натощак 1 раз в день. При необходимости доза может быть повышена до 30 мг, но не более чем на семь дней.

Ф.в.: табл. 0,005, 0,1% суспензия для приема внутрь во флак. по 50 и 100 мл.

Лоратадин (Loratadine, син. Claritine)

Длительно действующий селективный антагонист H_1 рецепторов, не оказывающий угнетающего действия на ЦНС, с более быстрым началом действия чем у астемизола.

Частично метаболизируется с участием CYP 3A4, но, в отличие от терфенадина и астемизола, проаритмогенным потенциалом не обладает.

Назначают внутрь по 10 мг 1 раз в день.

Н.Э.: в редких случаях возможны сухость во рту, тошнота, рвота, повышение аппетита, потливость, артралгия. При беременности применение нежелательно.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,1% сироп во флак. по 100 и 120 мл и 0,1% суспензия.

Деслоратадин (Desloratadine)

Является основным метаболитом лоратадина.

Эффективен в половинной дозе.

Не ухудшает психомоторных функций и безопасен в отношении сердца.

Цетиризин (Cetirizine, син. Zyrtec, Allecaps)

Метаболит антигистаминного средства, производного пиперазина гидроксизина (Atarax) с более избирательным действием в отношении H_1 рецепторов.

Плохо проникает в ЦНС, не метаболизируется, не пролонгирует потенциал действия кардиомиоцитов.

Подавляет также высвобождение гистамина.

Обеспечивает создание высоких концентраций в коже, с чем связывают высокую эффективность цетиризина при крапивнице и атопическом дерматите, а также возможность одноразового приема в течение суток, не смотря на относительно короткий период полувыведения.

Рекомендуемые дозы составляют 10 мг внутрь 1 раз в день или 5 мг 2 раза в день.

Н.Э.: иногда потливость, головная боль, головокружение, сухость во рту, диспепсические расстройства. Беременным назначать не следует.

Ф.в.: табл 0,01, 1% р-р для приема внутрь во флак. по 10 и 20 мл, капс. 0,005 и 0,01.

Азеластин (Azelastine, син. Allergodil)

Новый антагонист H_1 рецепторов, обладающий высокой активностью при местном применении.

Дополнительно ингибирует высвобождение гистамина и воспалительные реакции, инициируемые лейкотриенами и фактором активации тромбоцитов.

Период полувыведения составляет 24 часа, но действие сохраняется дольше из-за наличия активного метаболита.

Назначают внутрь по 2 мг на ночь, интраназально по 1-2 ингаляции 1-2 раза в сутки, и в виде глазных капель - по 1 капле 2-4 раза в день.

Н.Э.: сухость и раздражение слизистой оболочки носа, конъюнктивы и горький привкус во рту.

Ф.в.: табл. 0,002, 1% спрей для интраназального применения во флак. по 10 мл, глазные капли 0,05% во флак. по 5 и 10 мл.

Эбастин (Ebastine, син. Kestine)

Блокатор гистаминовых H_1 рецепторов II поколения.

Не обладает антихолинергической активностью, не оказывает выраженного седативного эффекта.

Быстро всасывается, не проникает через ГЭБ, подвергается интенсивному метаболизму с образованием активного метаболита.

Применяется при аллергическом рините, конъюнктивите, крапивнице.

Назначают внутрь по 10-20 мг 1 раз в сутки.

Н.Э.: головная боль, сонливость, сухость - редко.

Противопоказан при печеночной недостаточности, беременности, грудном вскармливании и детям до 12 лет.

Ф.в.: табл. 0,01.

Лекарственные средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток

К этой группе лекарственных средств относятся:

- Кромолин-натрий
- Недокромил
- Кетотифен

Тучные клетки содержат не только гистамин, но и другие биологически активные вещества, в том числе медиаторы аллергических реакций (лейкотриены и др.). Их высвобождение может происходить при механическом повреждении тучных клеток, при взаимодействии антигенов с фиксированными иммуноглобулинами E на поверхности этих клеток, а также под влиянием эндогенных веществ (например, низкомолекулярных пептидов, которые образуются при повреждении тканей) и экзогенных веществ, в том числе многих лекарств.

Кромолин-натрий (Cromolin-sodium, син. Intal)

Производное хромоглициевой кислоты. Тормозит проникновение ионов Ca^{2+} в тучные клетки и подавляет их дегрануляцию и таким образом ограничивает действие гистамина, лейкотриенов и других подобного рода медиаторов воспаления и аллергии.

Применение:

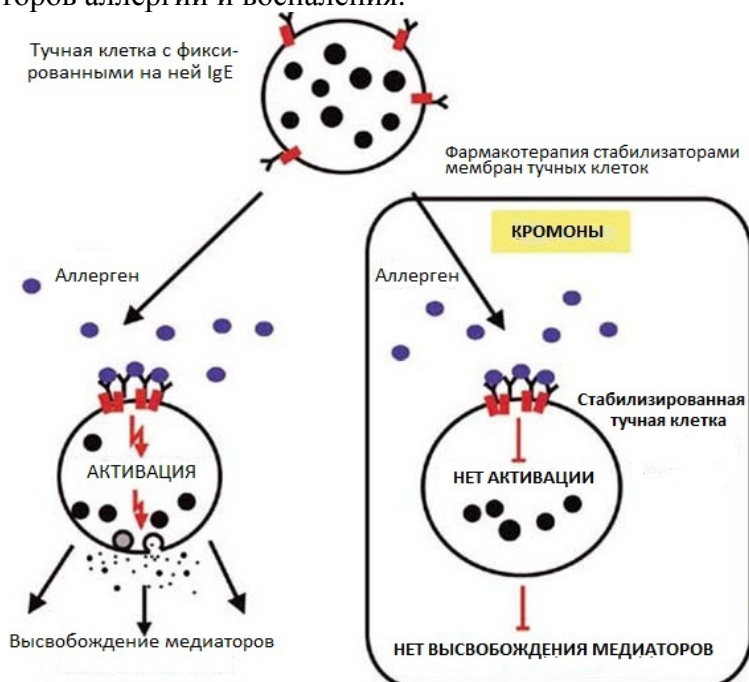
- для профилактики приступов бронхиальной астмы (уменьшает частоту приступов) Назначается в виде ингаляций по 2 спрей-дозе 4 раза в день.
- Может быть использован при аллергическом рините (уменьшает гиперемию, отек и выделение слизи). Назначается интраназально по 1 спрей-дозе в каждое носовое отверстие 4-6 раз в день
- при желудочно–кишечной аллергии (нормализует стул). Вводится внутрь по 200 мг 4 раза в день, капсулу следует предварительно растворить в 200 мл дистиллированной воды.

Н.Э.: в основном связаны с местным действием, так как кромолин плохо всасывается из мест введения. При ингаляции в бронхи может спровоцировать бронхоспазм. Этот эффект предупреждается предварительной ингаляцией β_2 -адреномиметиков.

Ф.в.: порошок для ингаляций в капс. по 0,02, 1% и 2% р-ры для ингаляций в амп. по 2 и 10 мл, дозируемый аэрозольный ингалятор 112 и 200 доз (5 и 10 мг/1 доза), 2% спрей для интраназального введения во флак по 15 мл, капс. для приема внутрь по 0,1.

Недокромил-натрий (Nedocromil-sodium, син. Tilade)

Подобно кромолину ингибирует проникновение ионов кальция в тучные клетки, подавляет их дегрануляцию и тормозит, таким образом выделение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления.



Используется для профилактики приступов бронхиальной астмы. Назначается ингаляционным путем по 2 ингаляции 4 раза в день. Часть ингалируемой дозы недокромилла может абсорбироваться в системный кровоток и в неизменном виде выделиться с мочой.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 56, 82 и 112 доз (2 мг/1 доза).

Кетотифен (Ketotifen, син. Zaditen)

Относится к антигистаминным веществам, являясь антагонистом H_1 гистаминовых рецепторов. Антигистаминные средства при лечении бронхиальной астмы не используются и, как считают, их применение в любых целях нежелательно у больных с бронхиальной астмой. Кетотифен в этом смысле является исключением: его основное применение – профилактика приступов бронхиальной астмы. Это объясняется тем, что помимо эффектов, характерных для антигистаминных средств (антигистаминового, седативного и антимускаринового), кетотифен действует еще как стабилизатор мембран тучных клеток, тормозя их дегрануляцию. Таким образом, он блокирует высвобождение

гистамина и лейкотриенов – медиаторов аллергии и снимает аллергический механизм бронхоконстрикции. Клинически значимый эффект развивается медленно – спустя несколько недель от начала лечения.

Назначают внутрь по 1-2 мг 2 раза в день во время еды.

Н.Э.: сухость во рту, повышение аппетита, увеличение массы тела.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,001, 0,02% сироп во флак. по 100 и 200 мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые используются для подавления нежелательного иммунного ответа.

С такой целью в настоящее время в клинической практике используют:

- циклоспорин и такролимус
- глюкокортикоиды
- цитотоксические вещества
- лекарственные средства антител

Циклоспорин (Cyclosporine, син. Sandimmune, Consupren)

Природное вещество. Циклический пептид, содержащий 11 аминокислотных остатков, выделенный из микроскопических грибов *Tolypocladium inflatum Gams*.

Подавляет начальные этапы формирования иммунного ответа. Нарушает продукцию Т-хелперами (лимфоцитами, несущими CD4+ антиген) цитокинов (IL-2, 3, 4, GM-CSF, TNF, IFN γ), которые необходимы для дальнейшей пролиферации клеток-участниц иммунного ответа.

Циклоспорин связывается со специфическим цитоплазматическим рецепторным белком (циклофиллином). Образующийся комплекс ингибирует цитоплазматическую фосфатазу Т-хелперов (кальцинейрин) и нарушает дефосфорилирование и, таким образом, препятствует активации, специфического для Т-клеток, фактора транскрипции, что блокирует экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов.

Используется для подавления иммунного ответа при трансплантации органов: почек, сердца, печени, пересадке костного мозга, а также может быть использован при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся или вызванных активацией Т-клеток (увеиты, болезнь Бехчета, болезнь Крона, псориаз).

Назначают внутрь. Начальная доза составляет 10-15 мг/кг ежедневно, с последующим снижением до поддерживающей дозы 3-10 мг/кг в сутки. При пересадке органов начинают с внутривенного введения (за 4-12 часов до трансплантации, и в последующие 10-14 дней).

Биодоступность циклоспорина при энтеральном введении приблизительно 50%. Период полувыведения около 6 часов. В крови находится в основном в связанном с эритроцитами и липопротеинами состоянии. Метаболизируется в печени и выделяется с желчью, в связи с чем, при выраженных заболеваниях печени может кумулировать. Некоторые метаболиты также обладают иммунодепрессивными свойствами.

Н.Э.: нефро- и гепатотоксичность, тошнота, рвота, анорексия, гиперплазия десен, гипертензия, гиперкалиемия, гиперурикемия, тромбоцитопения, анемия, повышение риска инфекций.

Ф.в.: капс. 0,025, 0,05 и 0,1, 5% р-р для в/в инфузий в амп. по 1 и 5 мл.

Такролимус (Tacrolimus, син. Prograf, FK 506)

Макролидный антибиотик, выделенный из культуральной среды *Streptomyces tsukubaensis*.

Действует подобно циклоспорину: связывается со специфическим цитозольным белком-рецептором, ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина и нарушает, таким образом, активацию специфического для Т-хелперов фактора транскрипции, что приводит к блокаде экспрессии генов, кодирующих синтез цитокинов.

По активности приблизительно в 100 раз более активен, чем циклоспорин.

Используется для предупреждения отторжения трансплантата при пересадке органов, в частности, печени, а также почек и сердца.

Назначают внутривенно (25-50 мкг/кг в день) и внутрь (150-200 мкг/кг в день).

При приеме внутрь биодоступность подвержена значительным колебаниям (от 6 до 56%). Метаболизируется в печени, около 1% вещества экскретируется в неизменном состоянии.

Н.Э. сходные с таковыми циклоспорина. Основной проблемой при применении такролимуса является нефротоксичность. Возможны проявления нейротоксичности (головная боль, тремор, бессонница), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), гипертензия, а также метаболические нарушения (гиперкалиемия, гипомагниемия, гипергликемия). При длительном применении – осложнения, связанные с ослаблением иммунитета (обострение скрытых инфекций, появление опухолей и т.п.).

Ф.в.: капс. по 0,001 и 0,005, 0,5% р-р для инъекций.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды также нарушают митогенстимулированную пролиферацию Т-клеток.

Показано, что ген, кодирующий синтез IL-2, содержит участок связывания комплекса глюкокортикоид-цитозольный рецептор и таким образом глюкокортикоиды блокируют транскрипцию этого гена.

Кроме этого, глюкокортикоиды подавляют миграцию клеток, участвующих в иммунном ответе, а также оказывают противовоспалительное действие.

Используются совместно с другими иммунодепрессивными средствами для предупреждения отторжения трансплантата. Обычно это требует назначения больших доз глюкокортикоидов (100 мг и более в перерасчете на преднизолон).

В более низких дозах их применяют для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга.

Глюкокортикоиды используются также для профилактики аллергических реакций при применении антилимфоцитарных сывороток и лекарственных средств моноклональных антител, а также лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний.

Наиболее часто используемым для таких целей глюкокортикоидном средством является преднизолон.

Преднизолон (Prednisolone)

Синтетический глюкокортикостероид. По глюкокортикоидной активности превосходит природный гормон кортизол: 5 мг преднизолона эквивалентно 20 мг гидрокортизона. По минералокортикоидной активности уступает ему, в связи с чем, реже вызывает появление отеков и гипертензию.

Ф.в.: табл. 0,005, мазь, а также, в виде гемисукцината, в амп. по 0,025 для в/в или в/мыш. введения.

Н.Э.: изъязвление ЖКТ, перераспределение жира, остеопороз, миопатия, гирсутизм, акне, стрие, нарушения со стороны ЦНС, гипергликемия, гипертензия, атрофия коры надпочечников, подавления иммунитета и осложнения, связанные с подавлением иммунитета.

Цитотоксические вещества

Азатиоприн (Azathioprine, син. Imuran)

Иммунодепрессивное цитотоксическое средство.

В организме превращается в антиметаболит пуринов 6-меркаптопурин, который, после превращения в соответствующий нуклеотид (6-тиоинозин-5-фосфат), блокирует ферменты участвующие, в том числе, в синтезе ДНК и, таким образом, нарушает деление клеток.

Препятствуя пролиферации лимфоидных клеток, подавляет формирование иммунного ответа и понижает иммунологическую реактивность.

В большей степени влияет на Т-лимфоциты, чем на В-клетки.

Используется для подавления отторжения трансплантата при пересадке почек и при аутоиммунных заболеваниях в случае неэффективности других средств.

Назначают внутрь: при трансплантации органов и тканей из расчета 4 мг/кг в день в 2–3 приема, по другим показаниям – 1,5-2 мг/кг в сутки в 1-2 приема.

Н.Э.: угнетение гемопоэза, лейкопения, тошнота, рвота, анорексия, токсический гепатит.

Ф.в.: табл. 0,05.

Микофенолат мофетила (Mycophenolate mofetil, син. Cellcept)

Морфолинэтиловый эфир микофенолевой кислоты.

Действие связывают с микофенолевой кислотой, высвобождающейся при гидролизе исходного вещества в ЖКТ.

Микофеноловая кислота является сильным ингибитором инозин-монофосфат дегидрогеназы – ключевого фермента в синтезе пуринов de novo. Угнетение активности этого фермента приводит к нарушению образования гуанозинмонофосфата и, таким образом, к появлению дефицита пуриновых нуклеотидов в клетках. Особенно чувствительны к действию микофенолевой кислоты лимфоциты, которые, в отличие от большинства других клеток, практически не имеют других метаболических путей для синтеза пуринов de novo.

Микофенолат мофетила подавляет пролиферацию лимфоцитов и образование антител В-клетками. Он также ингибирует миграцию лейкоцитов в очаги воспаления.

Используется для предотвращения отторжения трансплантата при пересадке почек.

Назначают внутрь в дозе 1,0 2 раза в день в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами.

Биодоступность микофенолевой кислоты высокая. В крови на 95% находится в связанном состоянии. Метаболизируется, конъюгируя с глюкуроновой кислотой. Образующиеся глюкурониды выводятся через почки и могут накапливаться в период непосредственно после трансплантации этого органа, в связи с первоначальной недостаточностью выделительной функции трансплантированной почки.

Н.Э.: угнетение функций костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), поражение ЖКТ (стоматит, гастрит, энтерит), желудочно-кишечные кровотечения, гепатотоксичность, а также, обусловленные снижением иммунитета, повышение риска инфекционных и опухолевых заболеваний, особенно при длительном применении.

Ф.в.: табл. по 0,05.

Циклофосфамид (Cyclophosphamide, син. Endoxan, Cyclophosphan)

Относится к производным азотистого иприта.

Является пролекарством. В организме превращается в цитотоксический продукт, который взаимодействует (алкилирует) с ДНК, что приводит к образованию поперечных связей между нитями ДНК или между отдельными витками в пределах одной нити, и вызывает нарушение репликации и транскрипции и приводит к цитотоксическому действию и нарушению деления клеток.

Циклофосфамид нарушает пролиферацию Т и В лимфоцитов, хотя последствия оказываются более тяжелыми для В-клеток, возможно из-за того, что скорость их восстановления более медленная.

Циклофосфамид в больших дозах (более 120 мг/кг в/в) может быть использован в качестве иммунодепрессивного средства при пересадке костного мозга.

В малых дозах (1-5 мг/кг в день) применяется при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т.п.

Н.Э.: угнетение функций красного костного мозга, геморрагический цистит (из-за образования при метаболизме, выделяющегося с мочой, акролеина) и аллопеция.

Ф.в.: табл. по 0,05, порошок для инъекций во флак. по 0,1 и 0,2.

Метотрексат (Methotrexate, син. Trixilem)

Цитотоксическое средство.

Антиметаболит фолиевой кислоты.

Блокирует фермент дигидрофолат редуктазу и предотвращает восстановление дигидрофолиевой кислоты (ДФК) в тетрагидрофолиевую (ТГФК). Это приводит к нарушению образования тимидина (dTMP) и таким образом, деления клеток.

Метотрексат применяют при тяжелом ревматоидном артрите, если другие средства не эффективны, а азатиоприн не может быть использован из-за непереносимости.

Назначают внутрь по 5-15 мг/м² 1-2 раза в неделю.

Н.Э.: на первый план при применении метотрексата в качестве иммунодепрессанта выходит гепатотоксичность.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,005 и 0,01, порошок для инъекций во флак. по 0,005, 0,02, 0,05 и 0,1, 2,5% р-р для инъекций в амп по 1 и 2 мл и флак. по 20 мл.

Лекарственные средства антител

Антитимоцитарные иммуноглобулины (Antithymocyte immunoglobulins)

Иммунодепрессивное средство, полученное из сыворотки кроликов или лошадей, иммунизированных лимфоцитами вилочковой железы (Т-лимфоцитами) человека.

Содержит антитела, которые активны против лимфоцитов, особенно Т-клеток.

Антитела фиксируются на поверхности циркулирующих в крови лимфоцитов, после чего такие клетки подвергаются опсонизации и фагоцитируются ретикулоэндотелиальной системой в печени и селезенке. В результате содержание Т-лимфоцитов снижается и иммунный Т-клеточный ответ ослабевает.

Используется для лечения острой фазы реакции отторжения аллогенного трансплантата.

Вводят внутримышечно или внутривенно. Дозирование индивидуальное.

Н.Э.: озноб, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, кожная сыпь и другие проявления реакции на введение чужеродного белка, а также осложнения, связанные с иммунодепрессией (обострение вирусных инфекций и т.п.)

Ф.в.: флак. 10 мл (1 доза). Для внутривенного введения содержимое флакона следует развести в 150 мл 0,9% р-ра натрия хлорида.

Муромонаб-CD3 (Muromonab-CD3)

Лекарственное средство моноклональных антител к CD3 антигену тимоцитов человека.

Антитела, связываясь с CD3 гликопротеином, блокируют взаимодействие антигена с узнающим участком на поверхности Т-клеток и их участие в иммунном ответе ослабляется.

Используется для профилактики острого отторжения трансплантированной почки, лечения реакции отторжения при пересадке сердца и печени, а также для снижения числа Т-лимфоцитов в донорском костном мозге перед его трансплантацией реципиенту.

Назначают путем внутривенного болюсного введения в дозе 5 мг/кг в сутки на протяжении 10-14 дней.

Н.Э.: аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока (для их ослабления целесообразно предварительное введение преднизолона или других кортикостероидов, антигистаминных средств, а также ацетаминофена), нарушения со стороны ЦНС (судороги, энцефалопатия, отек мозга, асептический менингит, головная боль), а также осложнения, связанные с подавлением иммунитета.

Ф.в.: амп 5 мг/мл.

Сходными по направленности своего влияния на течение иммунологического процесса в организме с иммунодепрессантами являются лекарственные средства, применяемые преимущественно для ослабления проявлений аутоиммунных заболеваний.

К ним относятся:

- лекарственные средства золота (натрия ауротиомалат, ауранофин)
- производные 4-аминохинолина (хлорохин)
- Д-пеницилламин
- сульфасалазин
- лефлуномид

Лекарственные средства золота

Иммунодепрессивные свойства золота связывают с подавлением продукции макрофагами интерлейкина-1, что препятствует активации Т-клеток и таким образом подавляет клеточно опосредованный иммунитет.

Кроме того, золото, будучи захваченным макрофагами, нарушает их миграцию, избыточную фагоцитарную функцию, подавляет высвобождение лизосомальных и других ферментов, что сопровождается уменьшением повреждения тканей в очагах воспаления в иммунологически измененной ткани.

Золото предлагали использовать главным образом при таком аутоиммунном заболевании, как ревматоидный артрит, при неэффективности нестероидных противовоспалительных средств. Его применение позволяет замедлить прогрессирование болезни, а в ряде случаев вызвать его ремиссию, что сопровождается ослаблением проявлений артрита.

Лечение золотом (кризотерапия) не устраняет имеющихся дегенеративных изменений в суставах и не эффективно при артритах другой этиологии, например, инфекционной, или обусловленных травмой или воздействием агрессивных веществ.

В настоящее время для проведения кризотерапии предлагают использовать натрия ауротиомалат и ауранофин.

Натрия ауротиомалат (Sodium aurothiomalat, син. Tauredon)

Лекарственное средство золота для парентерального введения.

Обеспечивает быстрое создание в крови относительно высоких концентраций золота, распределение которого в организме существенно зависит от введенной дозы и продолжительности лечения. При длительном введении и достижении кумулятивной дозы 1 грамм около 60% золота сохраняется в организме, накапливаясь в тканевых макрофагах и таким образом в синовиальной жидкости воспаленных суставов, а также в печени, коже, меньше в мышцах, костях и жировой ткани.

Экскретируется в мочу (60-90%), а также с желчью (10-40%) в течение длительного времени (40-80 дней, хотя следы золота в печени и коже сохраняются годами).

Назначают внутримышечно. Начальные дозы составляют 10-20 мг 2 раза в неделю. Такой режим дозирования сохраняется до достижения клинически значимого эффекта, после чего переходят на поддерживающее лечение: 100 мг 1 раз в месяц или 50 мг 1 раз в 2 недели.

Н.Э.: повреждение кожи (эритематозный или эксфолиативный дерматит), слизистых оболочек (стоматит, трахеит, гастрит, колит, вагинит, глоссит), серо-голубое окрашивание кожи (хризиазис), нарушение функций почек, угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия), нейротоксичность (энцефалит, полиневрит, гепатит). Появление нежелательных эффектов требует временного прекращения введения лекарства или его отмены.

Ф.в.: 1%, 2% и 5% р-ры для инъекций в амп. по 1 мл.

Ауранофин (Auranofin, син. Auroman)

Более гидрофобное по сравнению с натрия ауротиомалатом, соединение золота, в связи с чем лучше абсорбируется из ЖКТ и эффективно при приеме внутрь

Предназначен для перорального приема.

Терапевтическая доза составляет 6 мг в день, назначаемая в 1 или 2 приема во время еды.

При необходимости и хорошей переносимости после 3 месяцев терапии первоначальную дозу можно увеличить до 9 мг в день.

Н.Э.: сходные с таковыми соединений золота для парентерального введения, но обычно выражены в меньшей степени.

Ф.в.: табл. 0,003.

Производные 4-аминохинолина

Хлорохин (Chloroquine, син. Chingamin)

Противопротозойное средство.

Действует на эритроцитарные формы малярийного плазмодия и используется для химиопрофилактики и лечения приступов малярии.

Оказывает также иммунодепрессивное и неспецифическое противовоспалительное действие.

Полагают, что хлорохин, внедряясь между парами азотистых оснований, нарушает функции нуклеиновых кислот и таким образом деление клеток, в частности лимфоцитов, а также, тормозит продукцию ими лимфокинов, в том числе интерлейкина-2, в результате подавляется митогенстимулированная активация и пролиферация Т-клеток.

Угнетает функцию тканевых макрофагов, стабилизирует мембраны лизосом, ограничивая выход лизосомальных ферментов и их повреждающее действие на ткани.

В совокупности, как полагают, это приводит к постепенному затуханию воспалительного процесса, возникающего вследствие появления антигенных свойств соединительной ткани суставов, кожи, почек при системных аутоиммунных заболеваниях.

Используется для базисной терапии ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний соединительной ткани.

Назначают внутрь по 250 мг 1 раз в день.

По эффективности уступает лекарственным средствам золота, однако менее токсичен по сравнению с ними.

Н.Э.: желудочно-кишечные расстройства, зуд кожи, ретинопатия, гемолитическая анемия у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, при длительном применении - дерматиты, фотосенсибилизация, поседение волос, кардиотоксичность, психозы, судорожные припадки.

Ф.в.: табл. 0,25, 5% р-р в амп. по 5 мл.

Пеницилламин (Penicillamine, син. Cuprenil)

Метаболит пенициллина. Впервые был выделен из мочи больных с заболеваниями печени, получавших пенициллин.

Является аналогом аминокислоты цистеина. Активной формой является D-изомер.

Комплексообразующее соединение. Образует стабильные комплексы с медью, ртутью, цинком, свинцом, что способствует их выведению из организма и используется для лечения отравлений перечисленными металлами.

При длительном введении в организм (в течение 4-6 месяцев) ослабляет проявления ревматоидного артрита. Полагают, что эффективность при этом может быть связана с понижением концентрации иммуноглобулинов в плазме крови. Показано, что пеницилламин способен взаимодействовать с рецепторами лимфоцитов, а также влиять на синтез ДНК, коллагена, мукополисахаридов.

Пеницилламин может быть назначен пациентам с прогрессирующим ревматоидным артритом при неэффективности обычной противовоспалительной терапии НПВС и отсутствии эффекта от лекарственных средств золота, а также показан при склеродермии.

Назначают внутрь натощак или спустя 1,5 часа после еды, начиная с 125-250 мг в сутки ежедневно. При хорошей переносимости дозу можно повысить до 750 мг в сутки.

Биодоступность при приеме внутрь колеблется от 40 до 60%. Метаболизируется в печени. Метаболиты и оставшийся неизмененным пеницилламин экскретируется с мочой и желчью.

Н.Э.: протеинурия (у 20% пациентов) и нефрит, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия (наиболее частая причина смерти), поражение кожи и слизистых оболочек, нарушения чувствительности, изменение вкуса, диспептические расстройства, гиперплазия молочных желез, алопеция.

Ф.в.: табл. 0,25.

Сульфасалазин (Sulfasalazine)

Соединение сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты.

Обладает противовоспалительной активностью и используется прежде всего при неспецифическом язвенном колите, а также замедляет прогрессирование ревматоидного артрита.

При ревматоидном артрите назначают внутрь по 2-3 грамма в день на протяжении 2-6 месяцев.

Н.Э.: тошнота, рвота, анорексия метеоризм, диарея, головная боль, головокружение, возможны аллергические реакции и лейкопения.

Ф.в.: табл. 0,5.

Лефлуномид (Leflunomide, син. Lepra)

Синтетическое средство.

Ингибирует пролиферацию активных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом и подавляет прогрессирование этой болезни.

Эффективность сравнима с таковой метатрексата или сульфасалазина, но наступление эффекта более быстрое.

Лефлуномид в организме быстро превращается в активный метаболит, способный подавлять активность дигидрооротат дегидрогеназы и таким образом подавлять синтез пиримидина в активно делящихся клетках, хотя точный механизм действия не известен.

Активный метаболит имеет длительный период полувыведения, так что лефлуномид назначают в течение первых трех дней в нагрузочной дозе 100 мг в день, а в последующем по 20 мг в день.

Н.Э.: диарея, тошнота, кожная сыпь, выпадение волос, тромбоцитопения, лейкопения, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,02.

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые используются с целью усиления иммунного ответа.

Их используют для лечения иммунодефицитных состояний, хронических инфекционных заболеваний и рака.

Т-активин (T-activinum)

Лекарственное средство, полученное из вилочковой железы крупнорогатого скота.

Содержит комплекс пептидов, в том числе тимозин, оказывающих влияние на развитие и созревание Т-лимфоцитов.

Применяют в качестве иммуностимулятора в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся снижением Т-клеточного иммунитета.

Назначают под кожу в дозе 1-2 мкг/кг ежедневно в течение 5-14 дней, при необходимости такие курсы повторяют или продолжают введение в тех же дозах 1 раз в 7-10 дней.

Н.Э.: аллергические реакции.

Ф.в.: 0,01% р-р во флак. по 1 мл.

Миелопид (Myelopidum, син. B-Activin)

Иммуностимулирующее средство пептидной природы, получаемое из культуры клеток костного мозга свиней или телят.

При иммунодефицитных состояниях стимулирует продукцию антител.

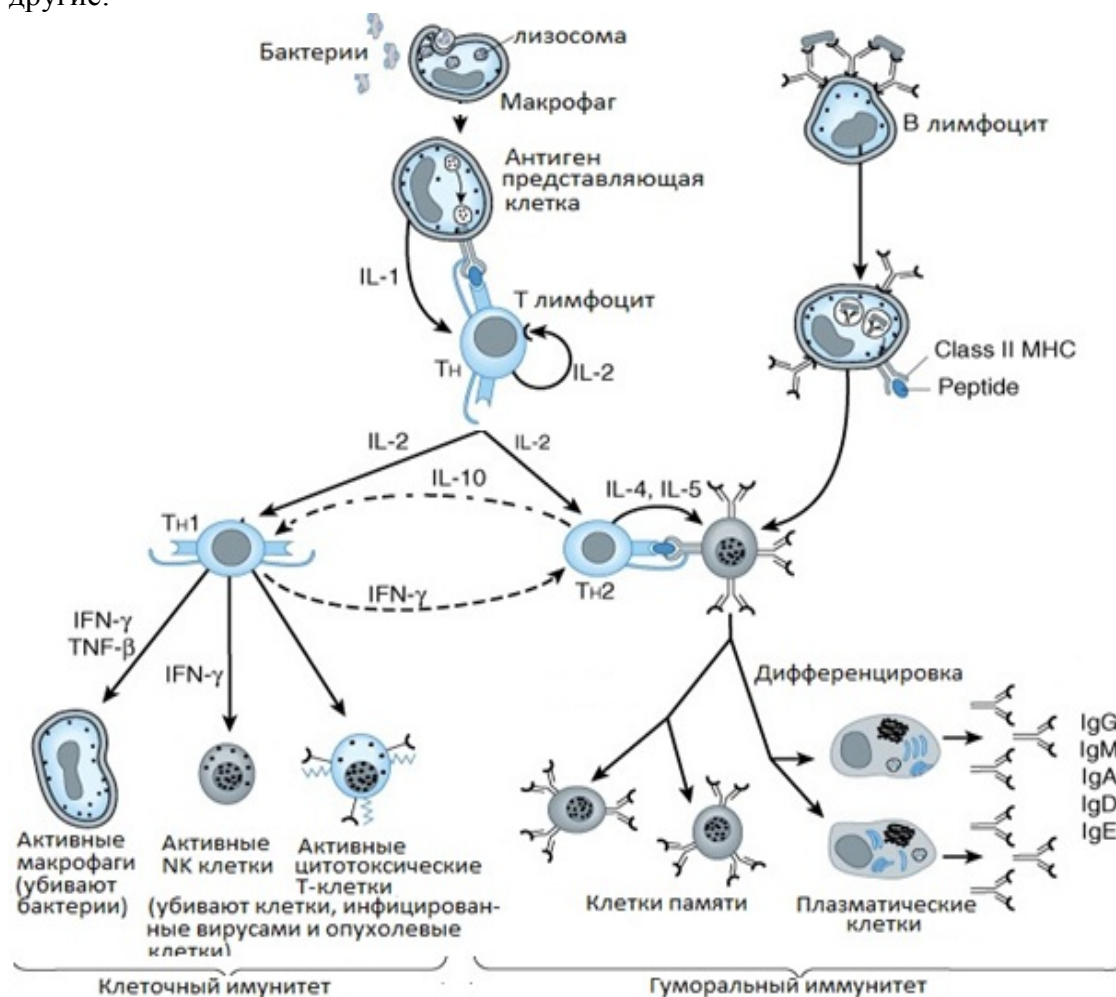
Применяют у взрослых при иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета.

Назначают под кожу по 3-6 мг ежедневно или через день 3-5 инъекций на курс.

Н.Э.: головокружение, слабость, тошнота, болезненность и гиперемия в месте инъекций.

Ф.в: порошок для инъекций во флак. по 0,003.

В процессе взаимодействия клеток, участвующих в иммунном ответе, продуцируется ряд биологически активных веществ пептидной природы, регулирующих и усиливающих иммунный ответ. Их называют цитокинами. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы и некоторые другие:



Многие из них идентифицированы, получены тем или иным способом и используются в качестве лекарственных средств.

Лекарственные средства интерферонов

Известны 3 основных типа интерферонов:

- α - лейкоцитарный (IFN- α)
- β - фибробластный (IFN- β)
- γ - лимфоцитарный (IFN- γ)

Интерфероны обладают противовирусным, иммуностимулирующим и противоопухолевым действием. Иммуотропное действие интерферонов проявляется в активации макрофагов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK).

Наиболее выраженным влиянием на иммунитет обладает γ -интерферон.

Интерферон гамма 1В (Interferon gamma-1В, син. Actimmune)

Используется для лечения онкологических заболеваний.

Назначают внутривенно и под кожу.

Ф.в.: флак. 0,0001 (3 000 000 МЕ)

Интерферон (Interferon)

Лейкоцитарный (α) интерферон, полученный из донорской крови человека.

Один из первых интерферонов, доступный для применения в медицинской практике.

В настоящее время его используют для профилактики гриппа.

Назначают в виде капель в нос: по 5 капель в каждое носовое отверстие 2 раза в день.

Может быть использован с лечебными целями. Наиболее эффективным способом введения при этом считают ингаляционный.

Ф.в.: порошок в амп. по 2 мл. Перед применением его следует развести в 2 мл дист. или кипяченой воды комнатной температуры.

Интерлок (Interlock)

Очищенный α -интерферон, полученный из донорской крови.

Применяют при вирусных заболеваниях глаз, вызванных в основном герпес-вирусами.

Назначают в виде глазных капель по 2-3 капли 8-10 раз в день. Курс лечения 12-14 дней.

Ф.в.: порошок во флак. или амп. по 5000 МЕ. Перед применением растворяют в 1 мл стерильной дистиллированной воды.

Альфаферон (Alfaferone)

Очищенный α -интерферона, предназначенный для внутримышечного или подкожного введения.

Используют для лечения злокачественных опухолей.

Ф.в.: раствор для инъекций в амп. 1, 3 и 6 млн. МЕ.

Реаферон (Reaferonum)

Рекомбинантный α_2 -интерферон, продуцируемый псевдомонадами, в генетический аппарат которых внедрен ген человеческого лейкоцитарного α_2 интерферона.

Используют для лечения угрожающих жизни вирусных инфекций, а также опухолевых заболеваний.

Назначают внутримышечно, а также местно.

Ф.в.: амп. 3 000 000 МЕ.

Интрон А (Intron A)

Рекомбинантный интерферон α_{2A} .

Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие.

Применяют при миеломной болезни, саркоме Капоши, лейкозах, СПИДе.

Вводят под кожу или внутримышечно.

Ф.в.: флак. 3, 5, 10 и 30 млн. МЕ.

Бетаферон (Betaferon)

Рекомбинантный человеческий β -интерферон.

Предложен для лечения рассеянного склероза, в этиологии которого не исключают инфекционное начало.

Назначают под кожу.

Ф.в.: флак 0,0003 (19,6 млн. МЕ).

Лекарственные средства интерлейкинов

Интерлейкин-2 (Interleukin-2, син. Proleukin, Aldesleukin)

Получен с использованием ДНК-рекомбинантной технологии.

Негликозилированный, в отличие от природного интерлейкина-2, протеин.

Связывается с рецепторами к ИЛ-2 на поверхности клеток-мишеней и индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов.

ИЛ-2 индуцирует также пролиферацию В-клеток, а также стимулирует активность макрофагов и натуральных киллеров.

Применяют при карциноме почек и меланоме.

Назначают путем внутривенных инфузий.

Н.Э.: тяжелая гипотензия из-за токсического влияния на функции сердечно-сосудистой системы, отек легких, повреждение почек, угнетение красного костного мозга, нейротоксичность, воспаление подкожно-жировой клетчатки.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 18 и 22 млн. МЕ.

Интерферогены

Пирогенал (Pyrogenal)

Лекарственное средство, содержащее комплекс мукополисахаридов, образующихся в процессе жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки).

Является, как полагают, средством, активирующим иммунные процессы. Его действие связывают с интерферогенной активностью.

Применяется в комплексной терапии различных заболеваний, сопровождающихся снижением иммунологической реактивности.

Назначают внутримышечно.

Дозируют в минимальных пирогенных дозах (МПД). 1 МПД = количеству вещества, вызывающего повышение температуры у кроликов на 0,6 градуса и выше.

Ф.в.: амп. 100, 250, 500 и 1000 МПД.

Полудан (Poludan)

Синтетическое вещество. Полиаденилуридиловая кислота.

Способствует выработке интерферонов и обладает иммуностимулирующей и противовирусной активностью.

Применяют в глазной практике.

Назначают в виде глазных капель 6-8 раз в день. В условиях стационаров вводят под конъюнктиву.

Ф.в.: амп. 0,0002. Содержимое перед применением растворяют в 2 мл дист. воды.

Ликопид (Licopid)

Синтетический аналог мурамил-дипептида – природного вещества, представляющего собой фрагмент бактериальной стенки. Агонист NOD₂ рецепторов неспецифической (иннатной или врожденной) иммунной системы.

Стимулирует функциональную активность макрофагов. Активация клеток макрофагальной системы приводит к стимуляции продукции цитокинов. Обладает противоаллергическим действием. В высокой дозе - противовоспалительный эффект.

Применяют при острых и хронических гнойно-воспалительных процессах, туберкулезе.

Назначают внутрь.

Ф.в.: табл. 0,001 и 0,01.

Циклоферон (Cycloferon)

Синтетический аналог алкалоида, полученного из *Citrus grandis*.

Является низкомолекулярным, в отличие от предыдущих средств, индуктором интерферогенеза.

Стимулирует выработку интерферонов как в случае иммунодефицита, так и при аутоиммунных заболеваниях.

Отличается низкой токсичностью.

Применяют при онкозаболеваниях и вирусных инфекциях.

Назначают внутримышечно или внутривенно в дозе 250 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем через день.

Ф.в.: флак. 0,25.

Учебное издание

Конорев Марат Русланович
Крапивко Иван Иванович
Рождественский Дмитрий Анатольевич

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ в 2-х томах
(Том 1)

Пособие

Редактор М.Р.Конорев
Технический редактор И.А. Борисов
Оформление О.Н. Рябова, С.Л. Макеенко
Компьютерная верстка О.Н. Рябова

Подписано в печать _____. Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ.л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____. Заказ _____

Издатель и полиграфическое исполнение:
УО «Витебский государственный медицинский университет».
ЛИ №02330/0549444 от 08.04.09 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск