

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ С КУРСОМ ФАРМАКОГНОЗИИ

**Избранные лекции
по фармакологии и клинической фармакологии**

*Учебное пособие для студентов заочного отделения Факультета менеджмента и
высшего сестринского образования*

Казань, 2002

Составитель: доктор медицинских наук, профессор А.У. Зиганшин

Рецензенты:

зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии профессор Л.Е. Зиганшина и зав. кафедрой патофизиологии Казанского государственного медицинского университета профессор М.М. Миннебаев

В учебное пособие включены избранные лекции по фармакологии и клинической фармакологии по темам, которые, в силу ограниченности аудиторных часов, студенты заочного отделения факультета МВСО не имеют возможности прослушать в необходимом объеме.

Учебное пособие предназначено для самостоятельного изучения студентами заочного отделения факультета МВСО, а также может использоваться как дополнительная учебная литература студентами других факультетов.

Права на публикацию электронной версии принадлежат сайту: <http://www.kgmu.by.ru/>

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	7
Фармакокинетика лекарственных веществ	7
Виды действия лекарственных веществ	8
Способы введения лекарств в организм	10
Роль рецепторов в действии лекарств	12
Факторы, влияющие на эффект лекарственного препарата	12
Явления, возникающие при повторном введении лекарства	13
Взаимодействие лекарственных препаратов	14
ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	15
Эфферентный отдел периферической нервной системы	16
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ	16
Функционирование холинергического синапса	16
ХОЛИНОМИМЕТИКИ	17
Непрямые холиномиметики, или антихолинэстеразные вещества	17
Прямые М -, Н-холиномиметики	18
М-холиномиметики	18
Н-холиномиметики	18
ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ	19
М-холиноблокаторы	19
Н-холиноблокаторы	20
Ганглиоблокаторы	20
Миорелаксанты	21
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ	21
Функционирование адренергического синапса	21
АДРЕНОМИМЕТИКИ	22
Альфа-адреномиметики	22
Бета-адреномиметики	22
Альфа-, бета-адреномиметики	23
Адреномиметические средства пресинаптического действия	24
АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА	24
Альфа-адреноблокаторы	24
Бета-адреноблокаторы	24
Альфа-, бета-адреноблокаторы	25
Адренонегативные средства пресинаптического действия	25
ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ЦНС	26
СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА	26
ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ	28
СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА	29
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	30
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	31
АНАЛЬГЕТИКИ	31
Наркотические анальгетики	32
Ненаркотические анальгетики	33
Нестероидные противовоспалительные средства	34
ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	34
Психоседативные средства	35
Нейролептики, или антипсихотические средства	35
Транквилизаторы	37
Седативные средства	38

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ	38
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	40
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	41
Принципы терапии острого инфаркта миокарда	45
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА	45
Диуретики	46
Средства, угнетающие функцию симпатической нервной системы	46
Вазодилататоры	47
Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов	48
Принципы терапии гипертонического криза	48
БРОНХОДИЛЯТОРЫ	48
Бета-адреномиметики	48
М-холиноблокаторы	49
Препараты миотропного действия	50
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)	50
МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА	52
ГОРМОНЫ	52
Гормоны щитовидной железы и антитиреодные вещества	52
Гормоны поджелудочной железы	53
Гормоны коры надпочечников	54
Половые гормоны	55
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	57
АНТИБИОТИКИ	58
Бета-лактамы	59
Аминогликозиды	61
Тетрациклины	61
Макролиды	62
Полимиксины	62
СУЛЬФАНИЛАМИДЫ	62
ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ	63
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА	64
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	65

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология может быть определена как медико-биологическая наука, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с живыми организмами, преимущественно в условиях патологии. Лекарственные вещества вводятся в организм для достижения благоприятного терапевтического эффекта, который они проявляют, влияя на какие-либо системы в организме пациента или оказывая токсическое действие на микроорганизмы, инфицирующие пациента. В связи с таким прикладным значением часто выделяют медицинскую фармакологию как науку о лекарственных средствах предупреждения, лечения и диагностики заболеваний.

Все лекарственные средства, разрешенные к применению, заносятся в Государственную фармакопею, которая является основным официальным документом по лекарствоведению в данной стране. Государственная фармакопея - это не фармакологический справочник, а скорее фармацевтический, поскольку в основном в нем приводятся сведения о способах идентификации и анализа качества и количества лекарственного вещества, а о фармакологических эффектах - очень кратко. В настоящее время в Российской Федерации действующей является Государственная фармакопея X издания, хотя уже опубликовано несколько томов XI издания (обозначаются ГФХ и ГФХ1).

Фармакология — очень обширная наука, стоящая на стыке многих экспериментальных и клинических областей медицины. Поэтому в ней выделяют несколько взаимосвязанных дисциплин.

Общая фармакология - изучает наиболее общие закономерности влияния химических соединений на живой организм безотносительно к групповой принадлежности этих соединений.

Частная фармакология - изучает влияние лекарств на организм в зависимости от их химической природы или от системы органов, на который они оказывают влияние.

В последние два десятилетия выделилась в самостоятельную науку клиническая фармакология, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного человека.

Экспериментальная фармакология исследует влияние потенциальных лекарственных веществ на организм лабораторных животных, что является необходимым этапом внедрения новых лекарств.

История фармакологии неразрывно связана с историей медицины и насчитывает не одно тысячелетие. В IV-III вв. до н.э. Гиппократ впервые систематизирует показания к применению известных к тому времени лекарств. Гален во II в. дает принципы применения и очистки лекарственных средств. До сегодняшнего дня имеются так называемые галеновы препараты (настойки, экстракты), основанные на спиртовой очистке действующих веществ лекарственного растительного сырья от балластных компонентов. В X-XI веках Авиценна развивает систематизацию применения лекарственных веществ.

Развитие лекарствоведения и в последующем фармакологии в России получило мощный импульс в XVIII веке реформами Петра I. По его указам была запрещена продажа лекарств вне аптек и впервые создан государственный орган, руководящий аптеками, - Аптекарская канцелярия. В 1778 г. была издана первая Российская фармакопея.

Говоря о кафедре фармакологии нашего университета, следует отметить, что традиционным основным направлением исследований на кафедре является изучение биологической активности фосфорорганических соединений. Это направление основано на работах двух крупных казанских химиков - отца и сына Арбузовых, открывших несколько способов простого и эффективного синтеза фосфорорганических соединений. Результатами совместной работы казанских химиков и фармакологов были внедрены антихолинэстеразные препараты армии, фосфакол, нибуфин. В последние десятилетия на кафедре ведутся исследования ФОС, не обладающих антихолинэстеразной активностью. Один из таких препаратов - димефосфон - внедрен в клиническую практику как средство метаболической терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний и успешно используется в клинике детских, инфекционных, кожных болезней. Другим препаратом, внедренным на нашей кафедре, является мебикар - это дневной транквилизатор с очень низкой токсичностью и минимальными побочными эффектами. На различных этапах внедрения находятся и некоторые другие разработки кафедры.

В связи с бурным ростом фармацевтической промышленности фармакология в последние два-три десятилетия получила в свое распоряжение огромное число новых лекарственных

препаратов - сотни тысяч наименований. Для обозначения лекарственных средств используют два вида названий:

- генерические, не патентуемые названия, которые используются в международных и национальных фармакопеях,
- торговые, фирменные названия, которые являются собственностью фармацевтической фирмы.

Таким образом, один и тот же препарат может иметь несколько, а порой не один десяток, фирменных наименований. Например, пропранолола гидрохлорид является международным названием известного бета-адреноблокатора, который выпускается также под фирменными названиями анаприлин, обзидан, индерал. На упаковках любого лекарственного препарата должно быть кроме фирменного названия указано обязательно и генерическое название.

В связи с таким громадным количеством лекарств и их названий классификация их очень трудна и есть множество ее вариантов. Мы с вами будем придерживаться классификации академика Машковского М.Д., по которой им издан справочник "Лекарственные средства", выдержавший более десятка изданий, и по которой изложен и материал вашего учебника.

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Основными двумя разделами общей фармакологии являются фармакокинетика и фармакодинамика. Фармакокинетика изучает пути и механизмы поступления, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных средств из организма. Фармакодинамика изучает совокупность фармакологических эффектов и механизмов действия лекарств. Иными словами можно сказать, что фармакокинетика изучает процессы, связанные с влиянием организма на лекарственный препарат, а фармакодинамика - процессы, связанные с влиянием лекарственного препарата на организм.

Фармакокинетика лекарственных веществ

В фармакокинетике лекарственных препаратов выделяют четыре основных этапа. Рассмотрим их поподробнее.

1 этап — всасывание. Всасывание - это процесс проникновения лекарственного вещества через неповрежденные ткани организма в кровоток. Происходит со всех поверхностей человеческого тела, но особенно интенсивно из желудочно-кишечного тракта, из легких, с поверхности слизистых оболочек.

В основе всасывания лежат следующие основные механизмы:

1. Пассивная диффузия молекул, которая идет в основном по градиенту концентрации. Этот механизм лежит в основе всасывания подавляющего большинства лекарственных препаратов, молекулы которых являются электронейтральными. Интенсивность и полнота всасывания этим механизмом прямо пропорциональны липофильности, то есть жирорастворимое вещества, - чем больше липофильность, тем выше способность вещества всасываться (барбитураты, салицилаты, спирты).

2. Фильтрация через поры клеточных мембран. Этот механизм может быть задействован только при всасывании низкомолекулярных соединений, размер которых не превышает размер клеточных пор (вода, многие катионы). Зависит от гидростатического давления.

3. Активный транспорт обычно осуществляется с помощью специальных переносчиков, идет с затратой энергии, не зависит от градиента концентрации, характеризуется избирательностью и насыщаемостью (водорастворимые витамины, аминокислоты).

4. Пиноцитоз характерен лишь для высокомолекулярных соединений (полимеров, полипептидов). Происходит с образованием и прохождением везикул через клеточные мембраны.

Всасывание лекарственных веществ может осуществляться этими механизмами при различных путях введения (энтеральных и парентеральных), кроме внутривенного, при котором препарат сразу поступает в кровоток. Кроме того, перечисленные механизмы участвуют в распределении и выведении лекарств.

2 этап - распределение. Этот процесс зависит от сродства лекарства различным органам и тканям. Кроме того, в организме есть определенные барьеры, регулирующие проникновение веществ в органы и ткани. Особенно важными являются гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематоплацентарный (ГПБ) барьеры. Многие заряженные молекулы не действуют на ЦНС вследствие того, что не могут пройти ГЭБ. Во время беременности лекарственные препараты, принимаемые женщиной, могут проникать через ГПБ и оказать губительное или токсическое влияние на плод, то есть проявляется эмбриотоксическое или тератогенное действие. Широкую известность получила трагедия с препаратом талидомид. Он был внедрен в клинику как средство устранения нервного напряжения у беременных. На женщин он оказал прекрасное седативное действие, однако в последующем у них стали рождаться дети с чудовищными уродствами - ластообразными конечностями, серьезными дефектами лицевого и мозгового черепа. На распределение лекарственных веществ также влияет их способность связываться с белками крови, что обеспечивает задержку эффекта (латентный период) и депонирование (кумуляция).

Для некоторых препаратов характерно также перераспределение. Эти лекарственные препараты, вначале накапливаясь в одной ткани, в последующем перемещаются в другой орган, являющийся мишенью для них. Например, средство для неингаляционного наркоза тиопентал натрия вследствие своей высокой липофильности накапливается в жировой ткани и лишь потом начинает проникать в ЦНС и оказывать свое наркотическое действие.

3 этап - метаболизм (превращение). Это процесс, при котором активное лекарственное

вещество подвергается превращениям и становится, как правило, биологически неактивным. Этот процесс идет во многих тканях, но в наибольшей степени - в печени. Существуют два основных пути метаболизма лекарственных веществ в печени:

- ✓ биотрансформация (реакции метаболизма 1-й фазы), происходит под действием ферментов - окисление, восстановление, гидролиз.
- ✓ конъюгация (реакции метаболизма 2-й фазы), при которой происходит присоединение к молекуле вещества остатков других молекул (глюкуроновой, серной кислот, алкильных радикалов), с образованием неактивного комплекса, легко выводимого из организма с мочой или калом.

Следует помнить, что в ряде случаев лекарственный препарат становится активным лишь после реакций метаболизма в организме, то есть он является пролекарством, превращающимся в лекарство только в организме. Например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл приобретает свою активность лишь после метаболизма в печени и образования из него активного соединения эналаприлата.

4 этап - выведение. Основным органом выведения являются почки, однако лекарства могут выводиться и кишечником, легкими, потовыми и молочными железами. Способ выведения необходимо знать, чтобы правильно дозировать препарат при, например, заболеваниях почек или печени, для правильного лечения отравлений. Кроме того, знание способа выведения может повысить эффективность проводимой терапии. Например, антимикробное средство уросульфам выводится в неизменном виде почками, поэтому его назначают при инфекциях мочевыводящих путей, антибиотик тетрациклин выводится желчью, поэтому именно его назначают при инфекциях желчевыводящих путей; при бронхитах назначают камфару, которая, выделяясь легкими, разжижает мокроту и облегчает ее отхаркивание.

Элиминация - это сумма всех процессов, связанных с метаболизмом и выведением лекарственного препарата, то есть прекращением его действия. Степень элиминации характеризуется периодом полужизни лекарственного вещества - это интервал времени, в течение которого концентрация активного лекарственного вещества в крови снижается в два раза. Период полужизни может варьировать в очень большом интервале времени, например, у пенициллина он 28 минут, а у витамина Д - 30 дней.

Виды действия лекарственных веществ

В зависимости от целей, путей и обстоятельств использования лекарственных препаратов могут быть выделены различные виды действия в соответствии с различными критериями.

1. В зависимости от локализации действия препарата выделяют:

- а) местное действие - проявляется на месте нанесения препарата. Часто используется для лечения заболеваний кожи, ротоносоглотки, глаз. Местное действие может иметь разный характер - противомикробное при локальной инфекции, местноанестезирующее, противовоспалительное, вяжущее и др. Важно запомнить, что основной лечебной характеристикой лекарства, назначаемого местно, является концентрация действующего вещества в нем. При использовании местного действия лекарств важно минимизировать его всасывание в кровь. Для этой цели, например, в растворы местных анестетиков добавляют адреналина гидрохлорид, который, суживая сосуды и, тем самым, уменьшая всасывание в кровь, снижает отрицательное действие анестетика на организм и повышает длительность его действия.
- б) резорбтивное действие - проявляется после всасывания лекарства в кровь и более или менее равномерного распределения в организме. Основной лечебной характеристикой лекарства, действующего резорбтивно, является доза. Доза - это количество лекарственного вещества, вводимого в организм для проявления резорбтивного действия. Дозы могут быть разовыми, суточными, курсовыми, терапевтическими, токсическими и др. Напомним, что, выписывая рецепт, мы всегда ориентируемся на средние терапевтические дозы препарата, которые всегда можно найти в справочниках.

2. Когда лекарство попадает в организм, с ним контактируют большое количество клеток и

тканей, которые могут по-разному реагировать на это лекарство. В зависимости от средства определенным тканям и по степени избирательности выделяют следующие виды действия:

- а) избирательное действие - лекарственное вещество действует избирательно только на один орган или систему, совсем не затрагивая другие ткани. Это идеальный случай действия лекарств, который на практике встречается очень редко.
- б) преимущественное действие - действует на несколько органов или систем, но имеется определенное предпочтение одному из органов или тканей. Это наиболее часто встречающийся вариант действия лекарств. Слабая избирательность лекарств лежит в основе их побочных эффектов.
- в) общеклеточное действие - лекарственное вещество действует в равной степени на все органы и системы, на любую живую клетку. Препараты подобного действия назначаются, как правило, местно. Примером такого действия является прижигающий эффект солей тяжелых металлов, кислот.

3. Под действием лекарственного препарата функция органа или ткани может изменяться по-разному, поэтому по характеру изменения функции можно выделить следующие виды действия:

- а) тонизирующее - действие лекарственного вещества начинается на фоне сниженной функции, а под действием препарата она повышается, приходя к нормальному уровню. Примером такого действия является стимулирующий эффект холиномиметиков при атонии кишечника, которая довольно часто возникает в послеоперационном периоде при операциях на органах брюшной полости.
- б) возбуждающее - действие лекарственного вещества начинается на фоне нормальной функции и приводит к усилению функции этого органа или системы. Примером служит действие солевых слабительных веществ, используемых часто для очищения кишечника перед операцией на органах брюшной полости.
- в) седативное (успокаивающее) действие - лекарственный препарат снижает чрезмерно повышенную функцию и приводит к ее нормализации. Часто используется в неврологической и психиатрической практике, есть особая группа препаратов, которая называется "седативные средства".
- г) угнетающее действие - лекарство начинает действовать на фоне нормальной функции и приводит к снижению ее активности. Например, снотворные средства ослабляют функциональную активность ЦНС и позволяют пациенту быстрее заснуть.
- д) паралитическое действие - лекарство приводит к глубокому угнетению функции органа вплоть до полного прекращения. Примером является действие средств для наркоза, которые приводят к временному параличу многих отделов ЦНС, кроме нескольких жизненно важных центров.

4. В зависимости от способа возникновения фармакологического эффекта лекарственного препарата выделяют:

- а) прямое действие - результат непосредственного влияния лекарства на тот, орган, функцию которого он изменяет. Примером является действие сердечных гликозидов, которые, фиксируясь в клетках миокарда, оказывают влияние на обменные процессы в сердце, что приводит к терапевтическому эффекту при сердечной недостаточности.
- б) косвенное действие - лекарственное вещество оказывает влияние на определенный орган, в результате чего опосредованно, косвенно изменяется и функция другого органа. Например, сердечные гликозиды, оказывая прямое действие на сердце, косвенно облегчают дыхательную функцию за счет снятия застойных явлений, увеличивают диурез за счет интенсификации почечного кровообращения, в результате чего исчезают одышка, отеки, цианоз.
- в) рефлекторное действие - лекарственный препарат, действуя на определенные рецепторы, запускает рефлекс, изменяющий функцию органа или системы. Примером является действие нашатырного спирта, который при обморочных состояниях, раздражая обонятельные рецепторы, рефлекторно приводит к стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров в ЦНС и восстановлению сознания. Горчичники ускоряют разрешение воспалительного процесса в легких за счет того, что эфирные горчичные масла, раздражая рецепторы кожи, запускают

систему рефлекторных реакций, приводящих к усилению кровообращения в легких.

5. В зависимости от звена патологического процесса, на который действует лекарство, выделяют следующие виды действия, которые еще называют видами лекарственной терапии:

- а) этиотропная терапия - лекарственное вещество действует непосредственно на причину, вызвавшую заболевание. Типичный пример - действие антимикробных средств при инфекционных заболеваниях. Это, казалось бы, идеальный случай, однако это не совсем так. Довольно часто непосредственная причина заболевания, оказав свое действие, утратила актуальность, поскольку запустились процессы, течение которых уже не контролируется причиной заболевания. Например, после острого нарушения коронарного кровообращения, необходимо не столько ликвидировать его причину (тромб или атеросклеротическая бляшка), сколько нормализовать обменные процессы в миокарде и восстановить насосную функцию сердца. Поэтому в практической медицине чаще используется.
- б) патогенетическая терапия - лекарственное вещество влияет на патогенез заболевания. Это действие может быть достаточно глубоким, приводящим к излечению больного. Примером является действие сердечных гликозидов, которые не влияют на причину, вызвавшую сердечную недостаточность (кардиодистрофия), но нормализуют обменные процессы в сердце таким образом, что симптомы сердечной недостаточности постепенно исчезают. Вариантом патогенетической терапии является заместительная терапия, например, при сахарном диабете назначается инсулин, который восполняет недостаток собственного гормона.
- в) симптоматическая терапия - лекарственное вещество влияет на определенные симптомы заболевания, часто не оказывая решающего влияния на течение заболевания. Примером является противокашлевое и жаропонижающее действие, снятие головной или зубной боли. Однако симптоматическая терапия может стать и патогенетической. Например, снятие сильной боли при обширных травмах или ожогах предупреждает развитие болевого шока, снятие чрезвычайно высокого артериального давления предупреждает возможность возникновения инфаркта миокарда или инсульта.

6. С клинической точки зрения выделяют:

- а) желательное действие - главный лечебный эффект, на который рассчитывает врач, назначая определенное лекарственное средство. К сожалению, одновременно с ним, как правило, возникает
- б) побочное действие - это действие лекарства, которое проявляется одновременно с желательным действием при назначении его в терапевтических дозах. Является следствием слабой избирательности действия лекарств. Например, противоопухолевые средства создаются так, чтобы они активнее всего влияли на интенсивно размножающиеся клетки. При этом, действуя на опухолевый рост, они также влияют на интенсивно размножающиеся половые клетки и клетки крови, в результате чего угнетается кроветворение и созревание половых клеток.

7. По глубине воздействия лекарства на органы и ткани выделяют:

- а) обратимое действие - функция органа под действием лекарства меняется временно, восстанавливаясь при отмене препарата. Большинство лекарств действуют именно так.
- б) необратимое действие - более прочное взаимодействие лекарства и биологического субстрата. Примером может быть угнетающее действие фосфорорганических соединений на активность холинэстеразы, связанное с образованием очень прочного комплекса. В результате этого активность фермента восстанавливается лишь за счет синтеза новых молекул холинэстеразы в печени.

Способы введения лекарств в организм

Все способы введения лекарств в организм принято разделять на две большие группы - энтеральные, то есть через желудочно-кишечный тракт, и парентеральные, то есть минуя его. Этим самым подчеркивается важнейшая роль ЖКТ как основной системы проникновения

лекарств в организм.

1. Выделяют следующие энтеральные способы введения лекарств:

- а) пероральное введение — прием лекарства через рот в желудок. Самый удобный и простой, поэтому наиболее часто используемый метод. Эффект препарата, введенного внутрь, развивается через 20-40 минут, в зависимости от содержимого желудка, липофильности лекарства, характера растворителя. Эффект спиртовых растворов препаратов наступает примерно в два раза быстрее, чем водных. Необходимо помнить, что все лекарства, введенные через рот, прежде чем попасть в системный кровоток, проходят через печень, где определенная часть их метаболизируется и теряет свою активность (пресистемная элиминация). Характеристикой этого процесса является биодоступность - то есть отношение количества лекарства, находящегося в крови, к общему количеству лекарства, введенного в организм.
- б) сублингвальное введение - нанесение лекарства под язык. Подъязычная область чрезвычайно интенсивно кровоснабжается, имеет множество поверхностно расположенных капилляров, поэтому обладает высокой всасывательной способностью. Пресистемной элиминации лекарства при этом способе введения не происходит. Этот метод используется при экстренной терапии - например, нитроглицерин, принятый под язык, начинает оказывать свое действие уже через 1-2 минуты.
- в) ректальное введение - введение лекарств через прямую кишку в виде лекарственных клизм или свеч. Достоинством этого метода является то, что всасывающиеся лекарства в основном минуя печеночный барьер и сразу поступают в кровоток. То есть биодоступность лекарств при этом пути введения выше, чем при пероральном.

2. Наиболее распространенными парентеральными путями введения лекарственных препаратов являются следующие:

- а) инъекции - введение стерильных лекарственных препаратов с нарушением целостности кожного покрова. Виды инъекций:
 - подкожные - лекарства, не обладающие местнораздражающим действием, объем - 1-2 мл. Эффект наступает через 10-20 минут.
 - внутримышечные - объем - 1-5 мл. Эффект наступает через 5-10 минут.
 - внутривенные - используются для экстренной и интенсивной терапии. Объем - 10-20 мл, можно и больше, тогда это называется инфузией. Лекарства должны быть изотоничны с кровью или разводиться изотоническими растворами, нельзя масляные растворы и эмульсии. Этот метод требует определенного умения, при невозможности введения этим методом можно вводить в уздечку языка – эффект будет тот же.
 - внутриартериальные - требуют специальной подготовки врача. Иногда используется для терапии локальных опухолей - введение лекарства в артерию, питающую опухоль.
 - другие - внутрисуставные, внутрикостные, внутрисуставные, в спинномозговой канал и проч. Используются по особым показаниям.
- б) ингаляции - введение лекарственных препаратов через дыхательные пути. Используются газы, летучие жидкости, испарения, мелкодисперсные аэрозольные порошки. Как правило, используются с двумя целями:
 - оказать местное лечебное воздействие на дыхательные пути при их заболеваниях (бронхиты, трахеиты, астма).
 - получить хорошо управляемый фармакологический эффект (ингаляционный наркоз).
- в) кожные аппликации - могут быть использованы для местного воздействия - мази, пасты, линименты и прочее. В последние десятилетия накопился большой опыт применения кожных аппликаций для резорбтивного действия лекарств. Эти лекарственные формы называются "кожные терапевтические системы". Они представляют собой многослойный пластырь с резервуаром, содержащим определенное количество лекарственного препарата. Этот пластырь прикрепляется на

внутреннюю поверхность плеча, где кожа наиболее тонкая, что обеспечивает постепенное всасывание и стабильную концентрацию препарата в крови. Примером является препарат скоподерм - лекарство от морской болезни, содержащее скополамин. Другим известным примером является никорет - средство, уменьшающее тягу к табакокурению.

Роль рецепторов в действии лекарств

Эффект большинства лекарств на организм есть результат взаимодействия их с определенными макромолекулярными комплексами, которые принято обозначать понятием рецептор. В большинстве случаев рецепторы для лекарств образуют различные белки, при этом особый интерес представляют те из них, которые в норме являются рецепторами для эндогенных соединений. Вещество, которое специфически соединяется с рецептором, называется лигандом. Препарат, который соединяется с физиологическим рецептором и вызывает сходные эффекты с эндогенным лигандом, называется агонистом. Препарат, который, связываясь с рецептором, предупреждает действие лиганда или вызывает противоположный эффект, нежели эндогенный лиганд, называется антагонистом. Современная теоретическая фармакология уделяет большое внимание исследованию качественной и количественной характеристики взаимодействия лекарственных препаратов с рецепторами. На основе этих знаний в настоящее время создаются препараты с направленным механизмом действия, влияющие лишь на определенные рецепторы.

Факторы, влияющие на эффект лекарственного препарата

1. *Способ введения препарата.* Как правило, при парентеральном введении препарата его эффект в большинстве случаев проявится быстрее и будет сильнее выражен, чем при энтеральном введении. Однако различия могут касаться не только количественной характеристики эффекта, но и иногда качественной. Например, сульфат магния при введении внутривенно вызывает выраженный гипотензивный эффект, а при введении через рот является мощным слабительным средством, не оказывая влияния на АД.

2. *Возраст больного.* Хорошо известно, что лекарственные препараты имеют особенности действия на организм детей младшего возраста и пожилых людей. Связано это в основном с тем, что у детей многие системы организма еще не до конца развиты, а у пожилых - начался естественный период угасания функций. Именно поэтому в последние годы сформировались две смежные дисциплины - педиатрическая фармакология и гериатрическая фармакология. В процессе изучения фармакологии мы будем касаться некоторых их аспектов.

3. *Пол больного.* В большинстве случаев, при прочих равных условиях, лекарства оказывают одинаковое влияние на организм мужчины и женщины. Однако эффекты половых гормонов и некоторых родственных им соединений на организм мужчины и женщины отличаются принципиально. Так, например, при опухоли молочной железы у женщин ее собственные (женские) половые гормоны являются стимуляторами роста опухоли, а мужские половые гормоны – тормозят рост опухоли. Поэтому для снижения активности опухолевого роста женщине в подобных случаях часто вводят мужские половые гормоны, и, наоборот, при опухолях простаты у мужчин им с той же целью вводят женские половые гормоны.

4. *Индивидуальная чувствительность.* Вследствие ряда генетических (врожденных) или приобретенных в течение жизни особенностей, некоторые люди могут необычным образом реагировать на введение определенного лекарственного препарата. Это может быть связано с отсутствием каких-либо ферментов и рецепторов, играющих важную роль в действии этого препарата. Однако в большинстве случаев это связано с аллергическими проявлениями при повторном введении лекарств, которые могут варьировать от незначительных кожных проявлений до угрожающих жизни бронхоспазма, коллапса и шока. Вариантом индивидуальной чувствительности человека является идиосинкразия, при которой на первое в жизни введение лекарственного препарата организм больного отвечает совершенно необычно, бурно, вплоть до анафилактического шока. Предсказать такую реакцию бывает невозможно.

5. *Особые состояния организма.* Периоды полового созревания, беременность, роды, половое угасание являются особыми состояниями организма человека, в которые действие некоторых лекарственных препаратов может значительно изменяться. Например, при беременности действие ряда препаратов на организм женщины может ослабляться из-за того, что

идет распределение и в организм плода, в том числе метаболизм в его печени. При этом надо учитывать и возможное побочное действие препарата на развивающийся плод.

6. *Наличие определенных условий.* Некоторые препараты не оказывают своего действия без того, чтобы имелись ряд условий в организме. Например, жаропонижающие средства (парацетамол) оказывают свое действие лишь при повышенной температуре, а на нормальную температуру они не влияют. Сердечные гликозиды проявляют свое кардиотоническое действие лишь при наличии сердечной недостаточности.

7. *Режим и диета* могут значительно повлиять на действие лекарственного препарата. Обильная и богатая белком пища, как правило, затрудняет всасывание препарата, а значит - снижает скорость наступления и силу проявления эффекта. С другой стороны, растительные жиры и алкоголь значительно ускоряют процесс всасывания в кишечнике. Регулярность питания, правильное чередование труда и отдыха, физические упражнения, свежий воздух приводят организм человека к оптимальному состоянию для наилучшего действия лекарства.

Явления, возникающие при повторном введении лекарства

Чаще всего в лечебной практике лекарственные препараты назначаются многократно в течение определенного времени (курсовое лечение). При этом возможны следующие варианты ответной реакции организма:

1. Фармакологический эффект препарата не изменяется при повторном применении. Наиболее часто встречающийся вариант и наиболее желательный. Все вновь создаваемые в настоящее время лекарственные препараты не должны изменять своего эффекта при повторных введениях.

2. Эффект препарата усиливается при повторном применении. Это может происходить в результате следующих процессов;

а) материальная кумуляция - при повторном введении одного и того же вещества в организме в результате снижения процессов элиминации накапливается лекарственный препарат, т.е. материальный субстрат. В результате материальной кумуляции эффект препарата при повторных введениях его становится все больше и больше и может перерасти из терапевтического действия в токсическое. Примерами лекарственных препаратов, способных кумулироваться материально, являются сердечные гликозиды и непрямые антикоагулянты.

б) функциональная кумуляция - при повторном введении одного и того же вещества накапливается не он сам, а его эффект. Примером такого действия является длительное применение этилового спирта при алкоголизме, приводящее к токсическому действию на ЦНС в виде острого психоза, называемого "белая горячка".

3. Ослабление фармакологического эффекта при повторном применении называется привыкание, или толерантность. Привыкание характеризуется постепенным ослаблением эффекта при длительном применении лекарственного препарата, в результате чего для достижения того же самого эффекта приходится повышать вводимую дозу лекарства. Привыкание может возникнуть в результате интенсификации элиминации препарата (повышение активности печеночных ферментов - характерно для барбитуратов) или при снижении чувствительности рецепторов к нему (уменьшение числа бета-адренорецепторов при длительном применении бета-адреномиметиков). Вариантом этого действия является тахифилаксия - то есть быстрое привыкание, при котором фармакологический эффект может полностью исчезнуть уже после нескольких последовательных введений. Примером тахифилаксии является эффект непрямого адреномиметика эфедрина. При первом введении эфедрин оказывает хорошее сосудосуживающее действие, а при нескольких последовательных введениях с небольшим интервалом эффект его пропадает. Механизм этого действия связан с тем, что эфедрин оказывает свой эффект за счет выброса из нервных окончаний медиатора норадреналина, а при истощении его запасов исчезает и его эффект.

4. Лекарственная зависимость, или пристрастие. Некоторые химические соединения при повторном введении в организм определенным образом вмешиваются в обменные процессы и приводят к тому, что у человека возникает тяга к повторному их приему. Таким эффектом обладают лекарственные препараты с наркотическим типом действия (морфин, кодеин, этанол и

др.), а также ряд нелекарственных наркотических средств (героин, кокаин, марихуана). При отмене препарата у человека, у которого возникла лекарственная зависимость к нему, проявляется специфический симптомокомплекс - абстинентный синдром (ломка, похмелье), который доставляет сильный дискомфорт человеку, иногда мучительный, вплоть до угрожающих жизни состояний. Лекарственная зависимость может быть психическая, проявляющаяся в основном в психической сфере, и физическая, проявляющаяся жалобами со стороны внутренних органов. Лекарственные препараты с наркотическим типом действия подлежат особому учету, хранению и отпуску. Лечение наркомании чрезвычайно сложная задача современной медицины, и положительные результаты этого лечения, к сожалению, бывают гораздо реже, чем отрицательные.

5. Сенсibilизация. При введении в организм препарата, являющегося антигеном, он стимулирует образование антител к нему, и при повторном введении возникает реакция антиген - антитело с типичными аллергическими проявлениями. Это характерно в основном для белковых препаратов (инсулин) или крупномолекулярных соединений (гормоны). Однако такая реакция может быть и на низкомолекулярные соединения, которые становятся полноценными антигенами, соединяясь с белками (альбуминами) крови.

Взаимодействие лекарственных препаратов

В настоящее время монотерапия, то есть терапия только одним каким-либо препаратом, встречается редко. В большинстве случаев больному назначаются два, три и более лекарств одновременно. Связано это бывает либо с тем, что пытаются повысить эффект одного лекарства другим, либо пытаются уменьшить побочные эффекты препарата другим веществом. При этом препараты могут не оказывать никакого влияния друг на друга, а могут проявлять различные варианты взаимодействия. Эти взаимодействия могут быть фармакодинамическими (влияние на механизм развития фармакологического эффекта) и фармакокинети-ческими (влияние на различные этапы фармакокинетики лекарства). При комбинированной фармакотерапии возможны следующие варианты взаимодействия лекарств друг с другом:

1. Синергизм - однонаправленное действие лекарств, то есть при совместном применении эффект препаратов повышается. Синергизм может быть следующих двух видов:

- а) суммирование - конечный эффект совместного применения препаратов равен сумме эффектов каждого из них в отдельности. Обычно по принципу суммирования действуют препараты, имеющие сходный механизм действия, единую точку приложения. Используют этот метод обычно для того, чтобы уменьшить дозу каждого препарата в комбинации с целью уменьшения вероятности появления побочных эффектов.
- б) потенцирование - эффект комбинированного применения препаратов значительно больше, чем простая сумма эффектов каждого из них в отдельности. Таким образом действуют обычно препараты, вызывающие один и тот же эффект разными механизмами. Это действие используется, как правило, для получения более выраженного фармакологического эффекта.

2. Антагонизм - противоположное действие лекарств, при совместном применении эффект какого-либо препарата из комбинации снижается. Очень часто используется для предупреждения или исключения побочных эффектов лекарства или при лекарственных и нелекарственных отравлениях. Возможными вариантами антагонизма являются:

- а) физико-химический антагонизм - взаимодействие лекарств происходит на уровне физического или химического взаимодействия и может происходить независимо от живого организма. Примером физического взаимодействия лекарств является процесс адсорбции крупномолекулярных токсинов, попавших в желудок, на молекулах активированного угля, вместе с которым они и выводятся затем из организма. Примером химического взаимодействия является лечение растворами слабой кислоты при отравлении щелочами или, наоборот, растворами слабых щелочей при отравлении кислотами (реакция нейтрализации).
- б) физиологический - этот вариант антагонизма может происходить только в организме в результате воздействия препаратов на определенные функции. Различают следующие

варианты физиологического антагонизма:

По точке приложения выделяют

- ✓ прямой антагонизм - два вещества действуют противоположно на одну и ту же систему, на один и тот же рецептор, место действия. Пример: влияние на тонус гладких мышц кишечника пилокарпина (М-холиномиметик) и атропина (М-холиноблокатор).
- ✓ не прямой антагонизм - два вещества оказывают противоположные эффекты за счет воздействия на разные точки приложения, разные рецепторы, разные системы организма. Пример: влияние на ритм сердечных сокращений адреналина (адреномиметик) и атропина (холиноблокатор). По направленности действия выделяют
- ✓ двухсторонний (конкурентный) антагонизм, в основе конкурентное взаимоотношение лекарств за одну и ту же точку приложения. Препараты взаимно снимают эффекты друг друга при повышении концентрации какого-либо из них возле точки приложения. По этому принципу работают сульфаниламидные препараты, которые оказывают свое антибактериальное действие за счет конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, необходимой микробу для синтеза клеточной стенки.
- ✓ односторонний антагонизм: один из препаратов оказывает более сильное влияние, поэтому способен снимать и предупреждать действие второго, но не наоборот. Атропин является антагонистом пилокарпина, но пилокарпин не является антагонистом атропина.

По выраженности различают:

- ✓ полный антагонизм, когда все эффекты одного препарата, снимаются или предупреждаются другим, и
- ✓ частичный антагонизм, когда препарат снимает или предупреждает лишь часть эффектов другого препарата. Например, наркотический анальгетик морфин кроме сильного обезболивающего действия обладает спазмогенным действием на гладкую мускулатуру, что может привести к резкому сужению желче- и мочевыводящих путей. Для предупреждения этого эффекта вместе с морфином вводят атропин, который не влияет на обезболивающее действие морфина, но предупреждает его спазмогенный эффект.

3. Несовместимость лекарств, то есть нецелесообразность совместного применения данных лекарств, поскольку в результате резко изменяются свойства одного из них или обоих. Несовместимость может быть в результате химического взаимодействия препаратов в одной лекарственной форме (выпадение осадков, образование не всасывающихся комплексов и др.). Несовместимость может быть и биологическая, например, при применении глазной ртутной мази одновременно с препаратами йода последний, выделяясь слизистой конъюнктивы, образует токсическое соединение - двуйодистую ртуть, которая нарушает прозрачность роговой оболочки глаза.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Периферическая нервная система (ПНС) делится на два больших отдела - на афферентную, или чувствительную, несущую импульсы с периферии в ЦНС, и эфферентную, или двигательную, несущую импульсы из ЦНС на периферию. Каждый из этих отделов ПНС имеет свою особую функцию, которую в обобщенном виде можно определить следующим образом. Для афферентной иннервации - это снабжение ЦНС информацией со всех поверхностей и органов тела (кожа, слизистые, кишечник, сердце, скелетные мышцы и т.д.) об их состоянии и функционировании. Для эфферентной иннервации - это управление всеми органами и тканями на основании информации, полученной через афферентные нервы.

В большинстве случаев передача импульса с нервной клетки на другую нервную клетку или эффекторный орган происходит посредством химических посредников - медиаторов. Медиаторы выделяются в определенном количестве в межклеточное пространство и, достигая поверхности другой клетки, вступают во взаимодействие со специфическими белками - рецепторами, возбуждают их, что и обеспечивает контакт. Используя лекарственные препараты, которые

усиливают или ослабляют действие медиаторов, активируют или блокируют рецепторы, мы можем избирательно влиять на функционирование тех или иных органов или систем.

Эфферентный отдел периферической нервной системы

Эфферентный отдел ПНС может быть разделен на два основных подотдела: вегетативную, или автономную, и соматическую нервную системы. Вегетативная нервная система преимущественно автономна, т.е. независима от прямого контроля сознания. Она имеет дело преимущественно с висцеральными функциями -сердечная деятельность, кровоснабжение различных органов, пищеварение и т.д., которые необходимы для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Соматическая нервная система преимущественно неавтономна, т.е. контролируется сознанием человека и имеет дело с такими функциями, как движение тела, сохранение позы и дыхание. Кроме этого, вегетативная нервная система имеет существенное анатомическое отличие от соматической: нервные пути вегетативной нервной системы состоят из двух отрезков - преганглионарного и постганглионарного, которые соединяются в ганглиях, представляющих собой скопление нервных клеток. В соматической нервной системе нервные пути идут к скелетным мышцам, не прерываясь.

В свою очередь, вегетативная нервная система состоит из симпатического и парасимпатического отделов. Преганглионарные волокна симпатической нервной системы начинаются на ядрах центральной нервной системы, расположенных в грудном и поясничном отделах спинного мозга. Преганглионарные волокна парасимпатической нервной системы происходят из ядер ЦНС, находящихся в продолговатом мозге и в хвостовой части спинного мозга. Переключение на постганглионарные волокна в симпатической нервной системе происходит в ганглиях, расположенных около позвоночного столба, тогда как в парасимпатической нервной системе ганглии чаще всего находятся непосредственно в стенках иннервируемых органов (сердце, кишечнике, мочевом пузыре и т.д.).

Еще одним важным отличием симпатической и парасимпатической нервных систем является то, что медиатором в постганглионарных симпатических волокнах является норадреналин (поэтому они часто называются адренергическими), а медиатором парасимпатической нервной системы является ацетилхолин (поэтому они называются холинергическими). Участки контактов нервных клеток между собой или с эффекторными клетками, в которых происходит выделение медиатора, называются синапсами. Для фармакологического воздействия ключевыми являются четыре основных процесса, происходящие в синапсе, -синтез, хранение, высвобождение и инактивация (прекращение действия) медиаторов.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Функционирование холинергического синапса

Медиатор холинергического синапса - ацетилхолин — синтезируется в нервном окончании из ацетилкоэнзима-А и холина и накапливается в пузырьках. У пресинаптической мембраны. Под действием нервного импульса пузырьки лопаются, и ацетилхолин высвобождается в синаптическую щель. Далее он посредством диффузии достигает постсинаптической мембраны и возбуждает холинорецепторы, находящиеся на ней, что и обеспечивает контакт. В конечном итоге все выделенные в синаптическую щель молекулы ацетилхолина расщепляются до холина и уксусной кислоты при помощи специфического фермента ацетилхолинэстеразы, что прекращает активирующее действие медиатора на холинорецепторы. Активность ацетилхолинэстеразы настолько велика, что период полужизни ацетилхолина в синаптической щели измеряется в миллисекундах.

Рецепторы ацетилхолина на постсинаптической мембране (холинорецепторы) неоднородны, они разделяются на два больших класса в зависимости от чувствительности к двум природным алкалоидам - мускарину и никотину. Выделяют М-холинорецепторы, которые специфически активируются мускарином и блокируются атропином, и Н-холинорецепторы, которые специфически активируются малыми концентрациями никотина и блокируются большими концентрациями никотина. Для понимания эффектов препаратов, влияющих на холинергические процессы, важно знать локализацию М- и Н-холинорецепторов в организме.

Основными участками локализации М-холинорецепторов являются нервные клетки ЦНС и

постганглионарные нервные окончания парасимпатической нервной системы (миокард, гладкие мышцы, железы внешней секреции). Н-холинорецепторы находятся у окончаний преганглионарных волокон симпатической и парасимпатической нервных систем (в ганглиях), у нервных окончаний соматической нервной системы (в скелетных мышцах), в каротидных клубочках дуги аорты, мозговом слое надпочечников и в ЦНС.

Препараты, влияющие на холинергические процессы, могут быть разделены на два больших класса:

- 1) препараты, активирующие холинорецепторы, т.е. влияющие подобно самому ацетилхолину, и поэтому они называются холиномиметиками.
- 2) препараты, блокирующие холинорецепторы, т.е. препятствующие действию ацетилхолина, и они называются холиноблокаторами.

Каждый из этих классов может быть, в свою очередь, подразделен на средства, влияющие только на М-холинорецепторы, влияющие только на Н-холинорецепторы и влияющие и на М- и на Н-холинорецепторы.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Холиномиметические средства могут быть как прямого, так и непрямого действия. Холиномиметики прямого действия непосредственно соединяются с холинорецепторами и активируют их. Холиномиметики непрямого действия проявляют свое действие за счет угнетения активности ацетилхолинэстеразы. Ингибируя ацетилхолинэстеразу, непрямые холиномиметики, или антихолинэстеразные средства, повышают концентрацию эндогенного ацетилхолина в синапсе, что и приводит к холиномиметическому действию.

Непрямые холиномиметики, или антихолинэстеразные вещества

К этой группе относятся прозерин, физостигмин, фосфакол, эдрофониум и др. Так как ацетилхолинэстераза имеется и у М- и у Н-холинорецепторов, антихолинэстеразные (антиХЭ) препараты оказывают своё действие на оба типа рецепторов, т.е. являются непрямыми М- и Н-холиномиметиками. В связи с этим они имеют очень широкий спектр действия. Разберем основные эффекты этих препаратов на различные органы и системы.

Практически очень важным является влияние антиХЭ веществ на глаз, так как эти препараты используются при лечении глаукомы. Глаукома - это хроническое прогрессирующее заболевание глаз, основным проявлением которого является повышение внутриглазного давления, что может привести к необратимой слепоте. При закапывании в глаз антиХЭ вещества вызывают:

1) сужение зрачка - миоз - за счет активирования М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, вследствие чего происходит улучшение оттока внутриглазной жидкости через дренажную систему в углу передней камеры глаза и

2) снижение внутриглазного давления;

3) спазм аккомодации, т.е. установление глаза на ближнюю точку лучшего видения вследствие стимуляции М-холинорецепторов ресничной мышцы — расслабления цинновой связки —> округления хрусталика.

АнтиХЭ препараты используются при атонии желудочно-кишечного тракта, особенно у послеоперационных больных, так как они повышают тонус и моторику ЖКТ. Повышение тонуса мочевого пузыря является причиной назначения подобных препаратов при задержках мочи, что тоже часто является послеоперационным осложнением. В обоих этих случаях важно до назначения антиХЭ препаратов удостовериться, что отсутствие стула или мочи не является результатом механического нарушения проходимости (заворот кишок, сдавливающая опухоль и т.п.), так как назначение антиХЭ препаратов в этих случаях может привести к разрыву органа в результате чрезмерного давления.

АнтиХЭ средства применяются при миастении - заболевании скелетной мускулатуры, проявляющемся в слабости в конечностях даже при небольшой нагрузке, боли в мышцах, иногда трудности в разговоре, глотании и даже дыхании. Причиной заболевания, как правило, является врожденный дефицит количества Н-холинорецепторов в нервно-мышечных синапсах. Назначение антиХЭ препаратов при миастении, с одной стороны, позволяет уточнить диагноз (терапия *ex juvantibus*), а с другой - облегчает состояние больных за счет повышения количества

ацетилхолина, действующего на Н-холинорецепторы скелетных мышц.

АнтиХЭ препараты способны замедлять частоту сокращений сердца, что может быть использовано при аритмиях, в частности при пароксизмальной суправентрикулярной аритмии. В связи с появлением более специфических антиаритмических препаратов это применение антиХЭ средств в настоящее время является довольно редким.

АнтиХЭ препараты в малых концентрациях оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, а в больших и особенно токсических - угнетают ее функцию. Это приобретает особенное значение при отравлении ингибиторами ХЭ.

Токсикология антиХЭ средств имеет большое значение, поскольку препараты этого механизма действия довольно часто встречаются в быту в качестве инсектицидов (хлорофос, карбофос) или в сельском хозяйстве в качестве пестицидов. Эти вещества чаще всего относятся в группу фосфорорганических соединений (ФОС), которые обладают способностью необратимо угнетать ХЭ. Важной особенностью ФОС является их высокая липофильность, что делает их способными хорошо всасываться с любых поверхностей тела человека, в том числе, через неповрежденную кожу.

Ранними симптомами отравления ФОС являются эффекты возбуждения М-холинорецепторов - миоз, слюнотечение, обильное потоотделение, брадикардия, бронхоспазм, понос, тошнота и рвота. Возбуждение ЦНС быстро сменяется угнетением вплоть до комы и паралича дыхательного центра. Терапия отравлений включает в себя: 1) поддержание жизненно важных функций (дыхательная и сердечно-сосудистая системы), 2) прекращение дальнейшего всасывания яда. Эти мероприятия должны включать в себя не только многократные промывания желудка, но и удаление одежды и обмыв поверхностей тела, если отравление произошло через кожу с пылью или аэрозольным путем (очень часто в сельском хозяйстве), 3) назначение холиноблокаторов (атропина) до симптомов переатропинизации, 4) назначение реактиваторов холинэстеразы (дипироксим), которые способны восстановить активность ХЭ, если с момента отравления прошло не очень долгое время (несколько часов).

Прямые М -, Н-холиномиметики

В эту группу относятся ацетилхолин и некоторые его синтетические аналоги. Ацетилхолин клинического значения не имеет, поскольку это энзиматически очень нестойкое вещество, но созданный на его основе препарат карбахолин обладает большим периодом полужизни, и применяют его чаще всего в глазной практике при глаукоме. Эффекты карбахолина при резорбтивном применении аналогичны таковым антиХЭ средств, но, как правило, менее выражены.

М-холиномиметики

Представителями этой группы препаратов являются пилокарпин и ацеклидин. Препараты вызывают миоз, спазм аккомодации и снижение внутриглазного давления, повышают тонус гладкой и скелетной мускулатуры. Используются они в глазной практике при глаукоме, при миастении, атонии гладкомышечных органов.

Н-холиномиметики

Классическим представителем этой группы является никотин. И хотя этот алкалоид не имеет самостоятельного клинического значения, большая распространенность курения делает необходимым остановиться на нем поподробнее.

Курение было завезено в Европу из Северной Америки, и до конца 19 века курили в основном мужчины и преимущественно трубки. С конца 19 века стало бурно развиваться производство сигарет, стали курить и женщины, и в настоящее время процент курящих в общей популяции мужчин и женщин в развитых странах колеблется в районе 35%. Интересно, что, хотя процент курящих не увеличивается в течение последних 10-15 лет, количество потребляемых сигарет курящими увеличивается с каждым годом. В среднем одна сигарета содержит 15-20 мг никотина, из которых примерно 10% (1-2 мг) усваивается курильщиком. Никотин из табачного дыма легко абсорбируется легкими, при этом концентрация его в плазме крови в течение 10 минут достигает пика, а затем медленно спадает. Именно появление никотина в крови преимущественно и определяет зависимость человека к курению, но не только это. В

экспериментах с хроническими курильщиками введение в вену соответствующей дозы никотина не снижало тягу к курению, хотя снижало количество выкуриваемых сигарет. Такой же эффект имеют и жевательные резинки с никотином.

Что же плохого в курении? По данным британских исследователей, среди курильщиков риск смерти в возрасте 35-65 лет составляет 40%, а среди некурящих лишь 15%. Рак легких в 90% случаях обусловлен курением, кроме того, процент злокачественных опухолей ротоносоглотки у курильщиков в несколько раз больше, чем у некурящих людей. Хронический бронхит и другие хронические заболевания легких встречаются во много раз чаще у курильщиков, чем у некурящих людей. Ишемическая болезнь сердца и другие заболевания периферических сосудов обеспечивают смертность мужчин-курильщиков в возрасте 55-65 лет на 60% больше, чем у некурильщиков. Курение во время беременности приводит к снижению массы тела плода в среднем на 10%, повышению риска внутриутробной гибели - на 28%, риска выкидыша - на 30-70%, преждевременных родов - на 40% отслойки плаценты - на 50%. Никотин прекрасно проникает с молоком матери ребенку и вызывает тахикардию у него. Дети, рожденные от курящих матерей, отстают в своем развитии (умственном и физическом) от своих сверстников.

В заключение следует сказать, что, кроме того, что курильщики разрушают свой организм, они заставляют делать это и окружающих их людей, так называемых пассивных курильщиков. Поэтому во многих странах, в том числе и в РФ, приняты законы о запрете курения в общественных местах и в закрытых помещениях. Как медицинские работники вы должны показывать пример здорового образа жизни и пропагандировать отказ от табакокурения. Кроме того, помните, что при найме на работу многие прогрессивные компании предпочтение отдают некурящим.

Другими Н-холиномиметиками, применяемыми в клинической практике, являются лобелии и цититон. При внутривенном введении эти препараты оказывают активирующее влияние на Н-холинорецепторы специфических рецепторных образований, называемых "каротидные клубочки", находящиеся в дуге аорты. От этих рецепторов идет рефлекторная дуга в дыхательный центр, поэтому при возбуждении их цититоном или лобелином происходит стимулирование дыхательного центра. Этот эффект иногда используют при рефлекторной остановке дыхания, асфиксии новорожденных.

ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы

Антагонисты М-холинорецепторов, или М-холиноблокаторы, или М-холинолитики, препятствуют действию ацетилхолина на М-холинорецепторы, которые, напомним, находятся у окончаний постганглионарных парасимпатических волокон вегетативной нервной системы. Таким образом, М-холиноблокаторы оказывают антипарасимпатическое, или парасипатолитическое, действие. Основным представителем этой группы является алкалоид атропин, содержащийся в красавке, белене и дурмане. Атропин в очень малой дозе вызывает снижение функции желез внешней секреции - слюнных, слезных, бронхиальных, потовых, приводя к неприятной сухости кожи и рта. Желудочная секреция снижается незначительно. Число сердечных сокращений под действием атропина умеренно возрастает (80-90 уд./мин), на артериальное давление в терапевтических дозах он практически не влияет. При закапывании в глаз атропин вызывает расширение зрачка (мидриаз), паралич аккомодации (глаз устанавливается на дальнюю точку лучшего видения) и повышение внутриглазного давления. Последний эффект не имеет большого значения для здоровых людей, но является грозным действием у больных глаукомой. Двигательная активность ЖКТ под действием атропина существенно снижается, хотя для этого требуются большие дозы препарата, чем для достижения других описываемых эффектов. Аналогично, атропин оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы бронхов, мочевых и желчных путей. На ЦНС атропин оказывает возбуждающее действие, что проявляется в малых дозах умеренным беспокойством, а в больших - вплоть до психозов. Интересно, что другой природный М-холиноблокатор - скополамин - в малых дозах оказывает мягкое угнетающее влияние на ЦНС и используется в связи с этим при морской и воздушной болезнях (аэрон, скоподерм).

Благодаря перечисленным эффектам, М-холиноблокаторы используются в клинике по

следующим показаниям. Премедикация перед дачей наркоза - угнетение секреции бронхиальных и слюнных желез и расслабление бронхов являются благоприятными факторами для снижения риска обструкции бронхов при даче наркоза и развития пневмоний в послеоперационный период. Кроме того, М-холинолитики предупреждают брадикардию, вызываемую некоторыми средствами для наркоза. Для премедикации скополамин имеет преимущество перед атропином, так как вызывает психоседативный эффект. До недавнего времени атропин часто использовали для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В настоящее время есть более эффективные и селективные противоязвенные средства из этой группы, в частности пирензепин, являющийся довольно селективным блокатором желудочных М-холинорецепторов.

М-холиноблокаторы используются для лечения бронхиальной астмы - препараты атровент, ипратропиум бромид являются эффективными средствами предупреждения и снятия острых приступов бронхоспазма. Вызываемые атропином расширение зрачка и паралич аккомодации используются при ряде воспалительных и травматических поражениях глаза, а также для осмотра глазного дна. Следует отметить, однако, что действие атропина на глаз длится несколько дней, что создает много неудобств больному. Специально для глазной практики были созданы М-холиноблокаторы, обладающие более коротким действием, например гоматропин, действующий не более 20 часов.

Отравление М-холиноблокаторами часто происходит в детской практике, когда дети поедают плоды красавки или белены. Симптомы отравления очевидны из вышесказанного: сухость кожи и слизистых, трудность глотания (язык как наждак), повышение температуры, расширенные зрачки, тахикардия, запор, вздутие живота, задержка мочи и очень характерен психоз ("белены обьялась - на стенку лезет"). Лечение заключается в удалении невсосавшегося яда промыванием желудка, дачей активированного угля и слабительных средств, ускоренное выведение всосавшегося яда из организма - форсированный диурез, а также симптоматическая терапия. Назначение холиномиметиков (в частности, антихолинэ-стеразных средств) не будет особенно эффективным для борьбы с периферическими эффектами атропина, однако для снятия психозов это бывает необходимо.

Н-холиноблокаторы

По основной точке их действия выделяют две группы Н-холиноблокаторов - ганглиоблокаторы и миорелаксанты.

Ганглиоблокаторы

К этой группе относятся бензогексоний, пентамин, гигроний и др. Ганглиоблокаторы вызывают блокаду передачи импульсов в вегетативных ганглиях. Поскольку ганглии имеются и в симпатической и в парасимпатической нервных системах, затрагиваются обе эти системы, в связи с чем ганглиоблокаторы имеют очень широкий спектр действия. Наиболее важными являются их эффекты на сердечно-сосудистую систему и на гладкомышечные органы.

Ганглиоблокаторы оказывают выраженное снижение артериального давления, преимущественно благодаря угнетению симпатических ганглиев. Важным, является подавление некоторых сосудистых рефлексов. В частности, в норме у человека при вставании из положения лежа или сидя в положение стоя венозные сосуды нижних конечностей суживаются, что обеспечивает стабильное артериальное давление. Ганглиоблокаторы снимают этот рефлекс, в результате чего при переходе в положение стоя вены не сокращаются, кровь устремляется в расширенные сосуды нижних конечностей, и в результате артериальное давление резко падает - возникает ортостатический коллапс.

Ганглиоблокаторы угнетают секрецию и двигательную активность всех отделов ЖКТ, что вызывает выраженный запор. Снижается тонус бронхиальных мышц, матки, угнетается сократительная активность мочевого пузыря, становятся невозможными эрекция и семяизвержение.

Ганглиоблокаторы в настоящее время редко применяются в клинической практике. Хотя исторически они были первыми действительно эффективными средствами лечения артериальной гипертонии, в настоящее время по этому показанию они практически не используются вследствие их многочисленных побочных эффектов. Лишь ганглиоблокаторы короткого действия (гигроний) применяются для управляемой гипотонии при некоторых операциях для уменьшения кровопотери.

Миорелаксанты

Миорелаксанты называются так потому, что они вызывают расслабление скелетных мышц, которое происходит в результате блокады Н-холинорецепторов нервно-мышечных синапсов соматической нервной системы. Миорелаксанты делятся по механизму действия на две группы: антидеполяризующие и деполяризующие препараты.

Классическим представителем антидеполяризующих миорелаксантов является кураре, представляющее собой смесь алкалоидов ряда южно-американских растений. Кураре использовалось индейцами как стреляный яд при охоте на птиц или животных. Важным качеством кураре при этом являлось то, что при использовании в пищу мясо убитых этим ядом животных было абсолютно безвредно. Наиболее изученным алкалоидом кураре, используемым до сегодняшнего дня, является тубокурарин.

Тубокурарин блокирует нервно-мышечную передачу за счет прямого конкурентного антагонизма с ацетилхолином за холинорецепторы. Слово "конкурентный" означает, что конечный итог действия будет зависеть от того, концентрация которого из веществ будет больше возле синапса, - больше тубокурарина и будет блокада, больше ацетилхолина - будет восстановление проводимости нервно-мышечного синапса.

Представителем деполяризующих миорелаксантов является дитилин. В отличие от тубокурарина, дитилин вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. То есть в некотором смысле он сходен по действию с ацетилхолином, но ацетилхолин разрушается АХЭ за доли секунды и деполяризация мембраны быстро прекращается. Дитилин представляет собой удвоенную молекулу ацетилхолина, и действие его более длительно вследствие большей стойкости к разрушающему действию АХЭ.

Миорелаксанты используются в клинике в основном для двух целей - во время дачи наркоза и проведения больших операций и для снятия судорожных состояний. При введении миорелаксантов внутривенно прежде всего прекращается функция мимических и жевательных мышц лица и мышц глаза, затем парализуются мышцы конечностей и туловища, и в последнюю очередь - диафрагма, после чего собственные дыхательные движения становятся невозможными. Подключение в этот период искусственной вентиляции легких обеспечивает отсутствие каких-либо побочных эффектов. При отмене препарата сократительная активность мышц восстанавливается в обратном порядке. При однократном введении действие дитилина длится 5-10 минут, тубокурарина - 30 - 60 минут.

Основными побочными эффектами тубокурарина являются артериальная гипотензия и бронхоспазм, которые являются результатом их ганглиоблокирующего действия и стимулирования выброса гистамина. Дитилин может вызвать брадикардию и аритмию миокарда, повышение внутриглазного давления. Для более быстрого прекращения действия тубокурарина вводят антихолинэстеразные вещества, для прекращения действия дитилина необходимо введение свежей плазмы крови, богатой холинэстеразой.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Симпатическая нервная система является важным регулятором активности сердца и периферических сосудов, в особенности в ответ на стресс. Специфический эффект стимуляции симпатических нервов опосредуется выделением в нервных окончаниях норадреналина, который и возбуждает адренорецепторы на постсинаптической мембране. Кроме того, в ответ на стресс из мозгового слоя надпочечников выбрасывается адреналин, который кровью доставляется в органы-мишени. Норадреналин и адреналин по химической структуре относятся к группе катехоламинов. Лекарственные препараты, действующие подобно адреналину или норадреналину, называются адреномиметиками, препараты, действующие противоположно, называются адреноблокаторами.

Функционирование адренергического синапса

Синтез норадреналина в нервном окончании происходит из аминокислоты тирозина через образование ДОФА и дофамина. Норадреналин накапливается в пузырьках совместно с аденозинтрифосфорной кислотой и выделяется в синаптическую щель под действием нервного импульса. Выделившийся норадреналин достигает постсинаптической мембраны и оказывает возбуждающее воздействие на соответствующие адренорецепторы. В то же время, норадреналин

способен влиять и на рецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране. Особенно большое значение при этом имеют пресинаптические рецепторы, обеспечивающие так называемую отрицательную обратную связь, стимуляция которых приводит к прекращению выброса новых порций медиатора. Большая часть выделившегося в синаптическую щель норадреналина подвергается обратному захвату нервным окончанием и депонируется в пузырьках - это основной путь прекращения эффекта медиатора. В нервных клетках имеется фермент моноаминоксидаза (МАО), который участвует в распаде медиатора, не успевшего попасть в пузырьки. Некоторая часть норадреналина подвергается экстранейрональному захвату, то есть захватывается гладкомышечными или иными клетками, где, как правило, происходит разрушение его при помощи фермента катехолортометил-трансфераза (КОМТ).

Адренорецепторы неоднородны по своей чувствительности к различным агентам. Наиболее важными фармакологическими агентами для классификации адренорецепторов являются адреналин, норадреналин и изадрин (изопреналин). По чувствительности к ним различают два больших класса адренорецепторов - альфа- и бета-адренорецепторы. Для альфа-адренорецепторов ряд активности агонистов выглядит так: норадреналин > адреналин > изадрин, а для бета-адренорецепторов он противоположен - изадрин > адреналин > норадреналин. В каждом из этих классов выделяют подклассы, среди которых важнейшими являются альфа-1-, альфа-2- и бета-1-, бета-2-адренорецепторы. Альфа-1-адренорецепторы локализируются, как правило, постсинаптически и опосредуют эффекты возбуждения симпатической нервной системы. Стимуляция этих рецепторов приводит к сужению кровеносных сосудов, расслаблению продольных мышц желудочно-кишечного тракта, сокращению сфинктеров мочевого пузыря, мидриазу. Альфа-2-адренорецепторы могут локализоваться и пре- и постсинаптически. Пресинаптические альфа-2-адренорецепторы обеспечивают отрицательную обратную связь в адренергическом синапсе. Постсинаптические альфа-2-адренорецепторы опосредуют эффекты адреналина, циркулирующего в крови, в частности его сосудосуживающее действие. Бета-1-адренорецепторы локализируются постсинаптически, и их стимуляция приводит к усилению частоты и силы сердечных сокращений, выбросу ренина из почек и высвобождению свободных жирных кислот. Постсинаптические бета-2-адренорецепторы находятся в гладких мышцах сосудов и внутренних органов, и их возбуждение приводит к расширению сосудов и бронхов, расслаблению гладких мышц кишечника и мочеполовой системы, а также стимулирует распад гликогена в печени. Пресинаптические бета-2-адренорецепторы обеспечивают положительную обратную связь, но они имеют меньшее функциональное значение, чем пресинаптические альфа-2-адренорецепторы.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Как и холиномиметики, адреномиметики могут быть разделены на группы в зависимости от механизма действия и спектра рецепторов, на которые они влияют. Некоторые из этих препаратов действуют непосредственно на адренорецепторы, другие оказывают свое действие не прямо, а за счет влияния на высвобождение эндогенного медиатора.

Альфа-адреномиметики

Преимущественным влиянием на альфа-адренорецепторы обладают препараты нафтизин и галазолин. Оба препарата обладают сильным сосудосуживающим эффектом, который связывают с их действием на постсинаптические альфа-2-адренорецепторы. Применяются препараты в основном местно для лечения ринитов.

Подобным же сосудосуживающим эффектом обладает другой представитель этой группы - мезатон, однако механизм его действия основан на стимулировании постсинаптических альфа-1-адренорецепторов. Показания к его применению более широки. Он может применяться как противошоковое средство для повышения артериального давления, при этом он эффективен и при приеме внутрь. Может назначаться также местно при ринитах и при определенных видах глауком.

Бета-адреномиметики

Напомним, что бета-1-адренорецепторы располагаются в сердечной мышце, и стимулирование этих рецепторов приводит к повышению силы и частоты сердечных сокращений. Бета-2-адренорецепторы находятся на гладких мышцах сосудов, мочевого пузыря,

матки, бронхов, и возбуждение этих рецепторов приводит к расширению или расслаблению соответствующих органов или тканей.

Типичным представителем бета-адреномиметиков является изопреналин (изадрин). Он оказывает стимулирующее влияние на оба подтипа бета-адренорецепторов, в связи с чем имеет довольно широкий спектр действия. Влияя на бета-1-адренорецепторы миокарда, он повышает число сердечных сокращений, повышает проводимость и силу сердечных сокращений, за счет чего несколько повышает систолическое давление. В то же время, влияя на бета-2-адренорецепторы сосудов, приводит к их расширению, и диастолическое давление существенно снижается. В итоге, среднее артериальное давление несколько снижается. Изопреналин является эффективным бронходилататором за счет возбуждения бета-2-адренорецепторов бронхов, и именно в результате возникновения этого эффекта он чаще всего применяется в клинике. Ингаляции препарата быстро купируют приступы бронхиальной астмы. Однако препарат имеет существенные ограничения применения, так как одними из противопоказаний для применения изопреналина являются ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма сердца, что нередко бывает у больных астмой.

В связи с этим, в настоящее время часто используют селективные бета-2-адреномиметики, к которым относятся, например, салбутамол и фенотерол, у которых имеется минимальное влияние на бета-1-адренорецепторы сердца. Эти препараты являются средствами выбора в настоящее время для купирования и профилактики приступов бронхиальной астмы.

Другим важным показанием к применению селективных бета-2-адреномиметиков является угроза выкидыша или преждевременных родов, так как, влияя на бета-2-адренорецепторы матки, эти препараты расслабляют ее и снимают повышенный тонус.

В настоящее время имеются и селективные бета-1-адреномиметики (добутамин), которые используются как кардиотонические средства при нарушениях ритма сердца вследствие атриовентрикулярной блокады.

Альфа-, бета-адреномиметики

Типичными представителями этой группы соединений являются адреналин и норадреналин.

Адреналин обладает широким спектром действия, стимулируя альфа-1-, альфа-2-, бета-1- и бета-2-адренорецепторы. На крупные периферические сосуды! адреналин оказывает сосудосуживающее действие за счет активирования альфа-1-адренорецепторов, в то же время он расширяет сосуды скелетных мышц вследствие возбуждения бета-2-адренорецепторов. Адреналин стимулирует бета-1-адренорецепторы сердца и тем самым повышает силу и частоту сердечных сокращений. В итоге, влияние адреналина на артериальное давление складывается из различных и даже противоположных компонентов. Систолическое давление выражено повышается, а диастолическое - несколько снижается, в результате чего обычно адреналин вызывает повышение среднего артериального давления, которое затем может смениться некоторой гипотонией.

Адреналин, влияя на бета-2-адренорецепторы, вызывает расширение бронхов. Препарат также оказывает расслабление гладких мышц желудочно-кишечного тракта преимущественно за счет возбуждения альфа-адренорецепторов, хотя в этом участвуют и бета-адренорецепторы. Гладкие мышцы мочевого пузыря и матки также расслабляются под действием адреналина. При закапывании в глаз адреналин возбуждает радиальную мышцу зрачка глаза, в результате зрачок расширяется (мидриаз). Важно, что при этом снижается внутриглазное давление, которое считают следствием повышения оттока жидкости из глаза, при этом на аккомодацию адреналин практически не влияет.

Адреналин в обычных дозах не проходит гематоэнцефалический барьер, но в высоких дозах вызывает специфическое действие на ЦНС, описываемое пациентами от нервозности до ощущения ужасной трагедии. Сходные ощущения вызывает адреналин как гормон, выделяющийся при различных стрессовых ситуациях.

Из других эффектов адреналина следует отметить его метаболическое действие - гликогенолиз и липолиз, то есть расщепление гликогена и жиров в тканях и, соответственно, повышение в крови содержания глюкозы и жирных кислот.

Клиническое применение адреналина основано на вышеуказанных эффектах. Резкая гипотензия, обусловленная шоком (травматический, анафилактический), является до сих пор

одним из основных показаний к применению адреналина. При остановке сердца внутрисердечные инъекции препарата способны восстановить его сократительную активность. Кроме того, препарат может быть использован для лечения блокад сердца. Адреналин часто добавляют в растворы местных анестетиков для продления и усиления их действия. Адреналин может быть применен в комплексной терапии бронхиальной обструкции, однако вследствие многочисленных побочных эффектов практически для лечения бронхиальной астмы не используется. В глазной практике адреналин часто используется для лечения глаукомы.

Адреномиметические средства пресинаптического действия

Типичным представителем этой группы является эфедрин. Механизм его действия связан с тем, что он стимулирует выброс эндогенного норадреналина из пузырьков в синаптическую щель, за счет которого и происходит возбуждение адренорецепторов. Вследствие этого, эфедрин способен оказать свое действие как на альфа-, так и на бета-адренорецепторы, то есть по основным своим эффектам он сходен с адреналином. Он уступает адреналину по силе действия, но превосходит по длительности эффекта. Достоинством препарата является его эффективность при приеме внутрь. Для эфедрина характерным является развитие тахифилаксии, то есть быстрого привыкания, при частых повторных введениях его. Это связано с тем, что под действием препарата истощаются запасы медиатора в нейрональных депо, в связи с чем уменьшается его выброс в синаптическую щель и, соответственно, снижается эффективность симпатической стимуляции.

АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Адренонегативные средства подразделяются на средства прямого действия, или адrenoблокаторы, и средства пресинаптического действия, или симпатолитики. Адrenoблокаторы по избирательности действия делятся на средства, преимущественно блокирующие альфа-адренорецепторы, преимущественно блокирующие бета-адренорецепторы и оказывающие равный эффект на оба подтипа адренорецепторов.

Альфа-адrenoблокаторы

Типичными представителями неселективных альфа-адrenoблокаторов являются препараты фентоламин и тропafen. Они блокируют постсинаптические альфа-адренорецепторы периферических сосудов, в результате чего сосуды расширяются и артериальное давление снижается. Однако вследствие неспецифичности их действия эти препараты блокируют также пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, в результате чего нарушается механизм отрицательной обратной связи. Это приводит к чрезмерному выбросу норадреналина из нервного окончания и поступлению его в больших количествах в кровь, с которой он достигает сердца и начинает стимулировать бета-1-адренорецепторы миокарда. Поэтому тропafen и фентоламин редко применяются для лечения гипертонической болезни вследствие вызываемой ими тахикардии и аритмии миокарда. Чаще их используют при заболеваниях периферических сосудов (эндоартерииты) и для диагностики феохромоцитомы (опухоль мозгового слоя надпочечников с повышенным выделением в кровь адреналина).

Селективным блокатором альфа-1-адренорецепторов является празозин. Он не блокирует пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, а значит, не нарушает механизма отрицательной обратной связи, осуществляемой через них. Этот препарат является одним из наиболее эффективных антигипертензивных средств в клинике. Следует помнить, однако, что первые приемы празозина могут осложниться ортостатическим коллапсом, потерей сознания.

Бета-адrenoблокаторы

Первый клинически пригодный препарат из этой группы был создан в начале 60-х годов, а в настоящее время используются в клинике более двадцати различных бета-адrenoблокаторов. Эта группа препаратов имеет очень большое значение в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, достаточно сказать, что сэр Джеймс Блэк был удостоен в 1988 году Нобелевской премии за разработку и внедрение первых бета-адrenoблокаторов. Фармакологические эффекты бета-адrenoблокаторов существенно зависят от активности симпатической системы у того или иного субъекта и слабо выражены в покое. Важнейшие эффекты бета-адrenoблокаторов проявляются на сердечно-сосудистой системе и на гладких мышцах.

Одним из первых и до сих пор наиболее часто используемых бета-адrenoблокаторов

является анаприлин, синонимы которого вы также должны хорошо запомнить, так как под этими названиями препарат тоже имеет хождение в России, - пропранолол, индерал, обзидан. Анаприлин практически не влияет на сердечную деятельность в покое, но предупреждает тахикардию при нагрузках или возбуждении, уменьшает развиваемое сердцем напряжение и ударный выброс сердца. Это ведет к снижению потребности сердца в кислороде. Именно этот эффект анаприлина используют при назначении его при стенокардии. Другим важным и несколько неожиданным эффектом анаприлина является его способность снижать артериальное давление. Этот эффект препарата развивается постепенно и требует 3-4 недель постоянного приема для полного и устойчивого эффекта. Механизм антигипертензивного действия анаприлина сложен и включает в себя сердечный компонент (снижение силы сердечных сокращений), почечный (угнетение синтеза ренина) и центральный (угнетение симпатической им-пульсации на периферию).

Клиническое значение бета-адреноблокаторов очень велико. По существу, они являются препаратами выбора при умеренной и средней тяжести гипертонии, при этом они не обладают такими частыми для подобных препаратов побочными эффектами, как ортостатический коллапс. Кроме того, использование бета-блокаторов больными стенокардией приводит к уменьшению частоты приступов у большинства пациентов и существенно уменьшает потребность их в нитроглицерине. Применение бета-адреноблокаторов после первичного инфаркта миокарда существенно снижает риск повторного инфаркта. Другим клинически важным показанием для применения является глаукома - эти препараты снижают продукцию внутриглазной жидкости, не влияя на аккомодацию и на реакцию зрачка на свет. Главным побочным эффектом неселективных бета-блокаторов является их бронхоспастическое действие за счет блокады бета-2-адренорецепторов бронхов. Этот эффект не имеет большого значения у неастматиков, но у больных астмой или склонных к бронхоспазму аллергиков применение неселективных бета-блокаторов может привести к выраженному бронхоспазму.

В настоящее время в клинической практике имеются селективные бета-1-адреноблокаторы (атенолол, метопролол), практически не влияющие на бета-2-адренорецепторы бронхов и сосудов, соответственно, они обладают минимальными побочными эффектами. Эти препараты являются препаратами выбора при наличии сопутствующего бронхо-обструктивного синдрома у больных со стенокардией или гипертонической болезнью.

Альфа-, бета-адреноблокаторы

Типичным представителем этой группы соединений является лабетолол. Он сочетает в себе эффекты неселективного бета-блокатора и альфа-1-адреноблокатора. Такое сочетание обеспечивает отсутствие или меньшую выраженность тахикардии при гипотензивном эффекте препарата.

Адренонегативные средства пресинаптического действия

Мы говорили, что действие препаратов, влияющих на синаптические процессы, может быть непрямым, то есть не связанным с непосредственным эффектом на постсинаптические рецепторы. Вспомним здесь антихолинэстеразные препараты и эфедрин. Но это были миметики, а сейчас мы поговорим об адрено-негативных средствах подобного механизма действия.

К препаратам, нарушающим нормальный синтез норадреналина, относится метилдофа. Механизм его действия заключается в том, что он захватывается адренергическими нейронами, где из него образуется ложный медиатор - метил-норадреналин. Это вещество во многом сходно с истинным медиатором, но имеет и существенные отличия.

1. Ложный медиатор не расщепляется MAO и поэтому накапливается в больших количествах в нервном окончании, вытесняя постепенно весь норадреналин из пузырьков.

2. Выделяясь в синаптическую щель, он оказывает гораздо меньший эффект на постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, а значит и меньшее сужение сосудов.

3. Метилнорадреналин является гораздо более эффективным альфа-2-адреномиметиком, чем норадреналин, а следовательно, мощнее запускает механизм отрицательной обратной связи и тем самым предупреждает выброс медиатора. Все эти эффекты вместе приводят к выраженному гипотензивному действию препарата.

Алкалоид раувольфии резерпин также довольно часто используется при лечении гипертонии. Механизм его действия связан с нарушением процессов хранения норадреналина в нервных

окончаниях. При применении резерпина норадреналин просачивается из пузырьков и подвергается распаду моноаминоксидазой. Подобным же механизмом резерпин истощает запасы других медиаторов (серотонина) в ЦНС. Этот эффект резерпина определяет его нейрорегуляторное действие. Антигипертензивное действие резерпина начинает проявляться лишь через несколько дней постоянного его приема, нарастает постепенно и достигает максимума к концу первой недели.

Одним из препаратов, нарушающих высвобождение норадреналина, является гуанетидин (октадин). Механизм его действия многокомпонентен - он сам способен накапливаться в нервном окончании, вытесняя норадреналин, выделяться под действием нервного импульса в синаптическую щель и делать пресинаптическую мембрану непроницаемой для норадреналина. Так же как и резерпин, при длительном применении он нарушает синтез норадреналина в нервных окончаниях.

Метилдофа, резерпин и октадин применяются главным образом для лечения гипертонической болезни. Это довольно эффективные средства мягкого снижения артериального давления, однако они имеют существенные побочные эффекты - ортостатический коллапс, диарея, заложенность носа и импотенция.

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ЦНС

Препараты, влияющие на ЦНС, были одними из первых средств, открытых нашими древними предками, и до сих пор остаются одними из наиболее часто используемых средств. Кроме использования их с лечебной целью, некоторые средства, влияющие на ЦНС, являются общедоступными веществами, без приема которых большая категория лиц не может обходиться в нормальной жизни. Такие вещества, как кофеин, никотин, этиловый спирт, потребляются очень широко в мире, в том числе и в нашей стране.

Механизмы действия препаратов на ЦНС долгое время оставались большой загадкой, возможно потому, что патогенез многих заболеваний ЦНС также был не ясен. И хотя и до сих пор не всегда полностью выяснены все механизмы действия средств, влияющих на ЦНС, за последние два десятилетия наши знания в этой области сделали громадный скачок. Сформировалась новая наука - психофармакология, изучающая фармакологию средств, влияющих на ЦНС. Появилась возможность изучать влияние препаратов на отдельные клетки ЦНС или даже на отдельные синапсы. Стало ясным, что большинство средств, влияющих на ЦНС, оказывают свое действие посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, что приводит, в свою очередь, к изменению синаптической проводимости.

Интересно то, что достижения психофармакологии внесли не только существенные изменения в лечение психических больных (например, успокоительные препараты заменились нейрорегуляторами), но и позволили выявить механизмы развития самих заболеваний.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Стремление подавить боль, возникающую при хирургических процедурах, восходит к древности, когда с этой целью человека оглушали ударом по голове или давали выпить большое количество вина. Первая научная демонстрация наркоза во время операции была проведена Уильямом Мортонем в 1846 году в Бостоне (США) с использованием диэтилового эфира. Однако расцвета анестезия достигла только к середине нашего столетия, когда появились неингаляционные наркотические средства и начали использоваться курареподобные средства для полного расслабления скелетной мускулатуры.

Состояние наркоза, или общей анестезии, обычно включает потерю чувствительности, прежде всего - болевой (анальгезию, обезболивание), потерю сознания, угнетения рефлексов, расслабление скелетной мускулатуры и амнезию (потерю памяти). Выраженность этих эффектов при применении различных средств для наркоза может существенно различаться и зависит от самого препарата, от его дозы и от клинических обстоятельств.

Идеальное средство для наркоза должно вызывать быструю и спокойную анестезию, которая легко проходит при отмене препарата. Это вещество также должно обладать большой широтой терапевтического действия и не иметь побочных эффектов. Ни один из современных препаратов для наркоза, к сожалению, не обладает подобными уникальными свойствами, поэтому обычной

практикой в настоящее время является использование комбинированного наркоза. При этом стараются использовать в максимальной степени достоинства каждого препарата, входящего в такую комбинацию, минимализируя вероятность его побочного действия.

Средства для наркоза делятся на средства для ингаляционного наркоза и средства для неингаляционного наркоза. К первой группе относятся закись азота, являющаяся газом в нормальных условиях, и ряд легко летучих жидкостей (диэтиловый эфир, фторотан, циклопропан, хлороформ). Вторая группа представлена преимущественно препаратами для внутривенного введения (сомбревин, гексенал, тиопентал-натрий, натрия оксибутират). Достоинствами ингаляционного наркоза являются его хорошая управляемость и относительная легкость проведения наркотизации, недостатками - длительное вхождение в наркоз и наличие стадии возбуждения. Достоинствами неингаляционного наркоза являются, как правило, быстрое наступление его и отсутствие стадии возбуждения, недостатком - плохая управляемость.

Поскольку диэтиловый эфир был исторически первым средством для наркоза, традиционно все остальные препараты принято сравнивать с ним.

Эфирный наркоз имеет довольно четко обозначенные четыре стадии. Первая - это стадия анальгезии, характеризуется тем, что исчезает болевая чувствительность, но больной находится в сознании. Обусловлена она угнетением ретикулярной формации ЦНС. В конце первой стадии наступает амнезия. Вторая стадия называется стадией возбуждения. Обусловлена она угнетением коры головного мозга. У больного двигательное и речевое возбуждение, дыхание нерегулярное, показатели функционирования сердечно-сосудистой системы нестабильны, может быть рвота, недержание мочи и кала. Эта стадия нежелательная и по возможности ее пытаются либо избежать, либо минимализировать ее проявления. С наступлением регулярных дыхательных движений происходит переход больного в стадию хирургического наркоза. Обусловлена она угнетением большинства подкорковых образований, за исключением дыхательного и сосудодвигательного центра. С ее наступлением проявляются все характерные для наркоза явления и можно проводить необходимые хирургические вмешательства. Общепринятым индикатором достаточной глубины наркоза на этой стадии являются исчезновение реакции зрачка на свет, прекращение движений глазного яблока и исчезновение роговичного рефлекса (отсутствие моргания при раздражении роговицы). При углублении наркоза дальше может наступить четвертая стадия - агональная, при которой происходит полное угнетение всех отделов ЦНС и без жизнеобеспечивающих мероприятий быстро наступает смерть. При отмене эфира все стадии наркоза идут в обратном порядке (стадия пробуждения), но, как правило, быстрее и с менее выраженными признаками.

В настоящее время эти стадии и признаки наркоза редко можно проследить в таком классическом виде, поскольку чаще используется не мононаркоз, т.е. наркоз одним эфиром, а сложный наркоз, при котором дают два и более средств для наркоза.

Различают следующие варианты сложного наркоза:

- ✓ Смешанный наркоз - когда два средства для наркоза вводят одним и тем же путем (чаще ингаляционным), например, диэтиловый эфир + фторотан.
- ✓ Комбинированный наркоз - применяют два средства для наркоза, из которых одно вводят ингаляционно, а другое - неингаляционно. Вариантами комбинированного наркоза являются:
 - 1) вводный наркоз, наркоз начинают быстродействующими ингаляционными препаратами (например, сомбревином) и после входа в стадию наркоза продолжают наркоз ингаляционными средствами. Таким образом, во-первых, избегают стадии возбуждения, во-вторых, осуществляется быстрое введение в наркоз, и, в-третьих, сохраняется хорошая управляемость уровнем наркоза.
 - 2) базисный наркоз, как правило, сочетание натрия оксибутирата с ингаляционными наркотическими средствами. До операции больному вводят оксибутират натрия, эффективность которого как средства для наркоза недостаточна, но он создает базис (основу), на фоне которого эффективность ингаляционных средств, во-первых, существенно повышается, и, во-вторых, уменьшается концентрация ингаляционного анестетика, необходимая для достижения хирургического наркоза.

Еще одним вариантом сложного наркоза является потенцированный наркоз. При этом до

операции больному вводят так называемую литическую смесь, которая сильно повышает эффективность средств для наркоза. В состав литической смеси обычно входят анальгетики, холиноблокаторы, антигистаминные препараты и некоторые другие средства. Потенцированный наркоз позволяет уменьшить побочные эффекты средств для наркоза из-за меньшего потребления этих препаратов.

При проведении эфирного наркоза могут наблюдаться различные побочные эффекты — осложнения, которые принято делить на ранние, т.е. - происходящие во время наркотизирования, и поздние, проявляющиеся, как правило, после оперативного вмешательства.

К ранним осложнениям относятся следующие:

- ✓ местнораздражающее действие эфира стимулирует секрецию в бронхах слизи, может наступить асфиксия, при попадании в желудок это может вызвать рвоту;
- ✓ раздражение рецепторов верхних дыхательных путей вызывает рефлекторную остановку дыхания, после которой следует глубокий вдох высоких концентраций эфира, что может привести к токсическому действию на центры головного мозга;
- ✓ раздражение рецепторов верхних дыхательных путей может вызвать рефлекторную стимуляцию центров блуждающего нерва и вследствие этого - остановку сердца.

Для профилактики этих осложнений до операции больному вводят атропин, который предупреждает гиперсекрецию бронхиальных желез и угнетает парасимпатические рефлексы. Однако необходимо помнить, что после применения атропина глазные рефлексы уже не могут служить надежным индикатором уровня наркоза.

Поздними осложнениями являются:

- ✓ бронхиты и пневмонии, связанные с переохлаждением альвеол и бронхов испаряющимся эфиром в результате быстрого выхода из наркоза. Профилактикой этого осложнения является правильное наркотизирование;
- ✓ токсическое действие на паренхиматозные органы (печень, почки, миокард в результате чего развиваются дистрофические изменения. Профилактикой этого осложнения является использование различных вариантов сложного наркоза.

Какое лекарственное вещество наркотического действия используется очень часто в быту и имеет большое социальное значение? Конечно же

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

При резорбтивном действии этиловый спирт проявляется себя как низкоэффективное средство для наркоза. При этом он имеет ряд особенностей:

- отсутствует стадия анальгезии,
- стадия возбуждения длительная и с сохранением сознания,
- характерна выраженная расторможенность (речевая, двигательная, сексуальная),
- стадия наркоза очень быстро переходит в атональную стадию.

В медицине этиловый спирт применяется местно как антимикробное средство (70%) и как раздражающее в компрессах (40-50%). Резорбтивное действие этилового спирта применяется редко, как согревающее и как поставщик легкоусвояемой энергии истощенным больным.

Однако именно резорбтивные эффекты этилового спирта приводят к явлениям привыкания и пристрастия и поэтому имеют большое значение в социальном смысле. Этиловый спирт в том или ином виде потребляет большинство человечества, но только небольшая часть из них страдает алкоголизмом, т.е. хронической интоксикацией этиловым спиртом. Известно, что в малых дозах этиловый спирт обладает мягким седативным действием, повышает аппетит, улучшает пищеварение. Постоянный прием малых доз спирта (до 20 мл/сутки) достоверно снижает риск возникновения инфаркта миокарда и появления приступов стенокардии. Этот эффект спирта связывают со снижением уровня холестерина в крови и снижением свертывания крови. Однако при постоянном приеме высоких доз алкоголя серьезно нарушается функция ЦНС, человек теряет способность к самокритике, совершает антисоциальные поступки. При стойком пристрастии к алкоголю при его непоступлении в организм развивается синдром отмены - абстиненция - в виде белой горячки. Успешное лечение алкоголизма является очень сложной задачей, успех лечения определяет, как правило, одно условие -наличие сильной воли и истинного желания вылечиться. Однако у подобных больных это встречается очень редко.

Большой социальной бедой является детский алкоголизм. Основой его является, как правило, пьяное зачатие или неумеренное потребление алкоголя беременной женщиной. При этом ребенок рождается в 80% случаев либо недоразвитым, либо с явными признаками врожденного уродства, сильно отстает в своем развитии, особенно психическом, эмоционально он очень лабилен, капризен, а взрослея, становится психически неустойчивым, легко поддается отрицательному влиянию. То есть в большинстве случаев плод, развивающийся в утробе пьющей матери, программируется быть антисоциальной личностью.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Сон является необходимой составной частью жизнедеятельности человека. Во время сна происходит восстановление утраченной за день энергии, отдых нервных клеток. Нормальный физиологический сон состоит из двух фаз: медленного и быстрого, которые, чередуясь, образуют цикл сна длительностью 90-100 минут, повторяющийся у разных людей 3-5 раз за ночь. Понятия медленный и быстрый сон взяты из показателей электроэнцефалограммы, то есть записи электрической активности мозга. В норме человек засыпает и просыпается в фазе медленного сна, который составляет примерно 75-80% от длительности всего сна. В период быстрого сна происходят сновидения, которые в норме забываются, если человек просыпается в период медленного сна.

Нарушение сна, или бессонница, встречается очень часто в клинической практике. Однако следует сказать, что собственно бессонницы, то есть отсутствия сна, практически не бывает никогда. При этом, говоря о бессоннице, чаще всего имеют в виду нарушения качества сна, а не его количества. Жалобы на бессонницу охватывают широкий круг проблем, включающий трудности засыпания, частое просыпание, короткий сон и сон, не приносящий удовлетворения. Бессонница - это серьезный симптом, который требует внимательного изучения возможной ее причины. Эти причины могут быть органического происхождения, функционального, психического или ситуационного. Зачастую бессонница может быть легко излечена нелекарственными воздействиями, например правильной диетой, режимом дня, определенной физической активностью, обеспечением комфортных условий сна, исключением приема стимулирующих или раздражающих веществ перед сном.

И только если не находится конкретная причина бессонницы, следует прибегнуть к назначению снотворных средств. Идеальное снотворное средство должно вызывать сон, близкий по структуре и длительности к физиологическому, иметь малый латентный период (то есть время от приема препарата до засыпания), не иметь побочных и токсических явлений, не вызывать пристрастия и привыкания, не оказывать последствий (то есть головная боль, головокружение, чувство разбитости, депрессия на следующий день).

Со всей очевидностью следует признать, что в настоящее время ни одно из имеющихся в арсенале медиков снотворных не удовлетворяет полностью этим критериям. Более того, практически все снотворные средства обладают одним общим отрицательным свойством - синдромом отдачи. Он означает, что при отмене препарата бессонница не только появляется вновь, но и становится более выраженной. Кроме того, ко всем снотворным средствам в той или иной мере развивается привыкание и пристрастие. Поэтому длительное лечение бессонницы снотворными средствами (более недели) является врачебной ошибкой.

По характеру действия на ЦНС снотворные средства близки к средствам для наркоза, и в зависимости от дозы они могут вызывать сон, наркоз или паралич. В малых дозах большинство снотворных обладает седативным (успокаивающим) действием.

Есть разные классификации снотворных средств, но в историческом и практическом смысле их можно разделить на три группы: производные барбитуровой кислоты (барбитураты), производные бензодиазепина и снотворные разного химического строения.

Барбитураты давно и с успехом используются в медицине как снотворные средства. К препаратам этой группы относятся фенобарбитал, барбитал-натрий, этаминал-натрий, барбамил и др. Они отличаются друг от друга по скорости наступления сна и длительности действия. Так, этаминал-натрий и барбамил вызывают сон через 20-30 минут после приема внутрь и обеспечивают сон длительностью 4-6 часов. Снотворный эффект фенобарбитала развивается медленнее (примерно 60 мин), но длится дольше - около 8 часов. Для всех барбитуратов

характерно нарушение структуры сна - увеличение длительности медленного сна, что не дает удовлетворения от сна. Кроме того, все барбитураты способны повышать активность антиоксидантной функции печени, за счет чего к ним довольно быстро развивается привыкание. Особенно эффективным препаратом в этом смысле является фенобарбитал, который иногда используется по этому действию для профилактики возможных отравлений препаратами, метаболизирующимися в печени.

Из не барбитуровых снотворных в последнее время широко используется бензодиазепиновые производные — нитразепам, диазепам, феназепам и др., из которых чаще всего используется в качестве снотворного первый. Он обладает хорошим седативным действием и в то же время выраженным снотворным. Сон наступает после приема нитразепама через 20-45 минут и длится до 8 часов. Важной особенностью препарата является то, что он практически не нарушает нормальную фазовую структуру сна.

Из препаратов третьей группы можно отметить хлоралгидрат, характерными положительными свойствами которого являются хорошая длительность действия, быстрота наступления эффекта и отсутствие нарушений структуры сна. Однако хлоралгидрат обладает существенным местнораздражающим действием и токсическим влиянием на паренхиматозные органы и в связи с этим практически не применяется.

Острые отравления снотворными средствами встречаются чаще, чем другими препаратами, в результате либо неосторожного применения, либо с целью самоубийства. Отравления средней тяжести и тяжелые отравления протекают по типу глубокого угнетения центральной нервной системы: потеря сознания, анальгезия, утрата рефлексов, угнетение дыхания. Помощь при отравлении сводится к удалению невсосавшегося яда (промывание желудка, дача адсорбентов и слабительных), поддержанию адекватного дыхания (кислородотерапия или искусственная вентиляция легких) и удалению всосавшегося яда (форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция). Кроме того, следует фиксировать язык для профилактики западения и асфиксии.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эпилепсия - это хроническое заболевание ЦНС, проявляющееся периодически наступающими припадками. Эпилептические припадки могут проявляться в трех основных формах: 1) большие судорожные припадки охватывают все тело, протекают с потерей сознания, после окончания припадка больной впадает в длительный сон; 2) малые припадки протекают в виде кратковременной (на секунду или несколько секунд) потери сознания, но без выраженных судорог; 3) психомоторные припадки проявляются нарушениями сознания, двигательным и психическим беспокойством, немотивированными действиями (бесцельное движение, разрушение). Кроме того, очень тяжелым проявлением болезни является эпилептический статус, когда большие припадки следуют один за другим и больной может погибнуть от нарушения дыхания.

Исторически одним из первых эффективных противоэпилептических средств был фенобарбитал. Он наиболее эффективен при больших припадках, и, хотя как противосудорожное средство используется в малых дозах, следует помнить, что фенобарбитал обладает выраженным снотворным действием, в связи с чем применение его вызывает сонливость, чувство разбитости, головную боль. Поиск более совершенных противоэпилептических средств привел к появлению таких препаратов, как дифенин, гексамедин, триметин. Они не обладают снотворным действием и превосходят фенобарбитал по противосудорожной активности. К сожалению, все они не лишены недостатков, в частности, каждый из препаратов эффективен лишь при одном или иногда двух видах припадков.

Оценивая в целом все противоэпилептические средства, следует отметить, что ни одно из них не обеспечивает излечения заболевания, но при систематическом и длительном применении облегчают тяжесть заболевания, уменьшают частоту приступов и замедляют прогрессирование болезни. Уменьшение лечебной дозы препарата, а тем более отмена его, может вызвать резкое обострение заболевания вплоть до наступления эпилептического статуса. В связи с этим терапия эпилепсии требует внимательного и строгого выполнения всех предписаний врача, особенно касающихся дозировки и длительности лечения. Кроме того, в связи с необходимостью постоянного приема препаратов следует помнить об их возможных побочных эффектах и

обеспечивать своевременную замену на аналогичный по эффекту препарат другой химической группы.

Для лечения эпилептического статуса наиболее эффективным средством является внутривенное введение транквилизатора диазепам. С этой же целью могут быть использованы сульфат магния внутривенно или хлоралгидрат в лечебных клизмах. При недостаточной эффективности препаратов назначают неингаляционные и ингаляционные средства для наркоза, при необходимости налаживают искусственную вентиляцию легких.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходные с ней состояния, обозначаемые термином "паркинсонизм", характеризуются такими симптомами, как резко повышенный тонус скелетных мышц, затруднение нормальных движений, дрожание рук, маскообразное лицо, семенящая походка. Хотя причина заболевания не известна, патогенез его состоит в том, что нарушается тормозящее влияние нейронов одной подкорковой области головного мозга (черной субстанции) на другую подкорковую область (хвостатое тело). В норме это тормозящее действие оказывает медиатор дофамин. При паркинсонизме испытывается выраженный дефицит дофамина и начинают преобладать стимулирующие холинергические влияния, что и обуславливает развитие указанных симптомов. Таким образом, для лечения паркинсонизма нужно либо восполнить дефицит дофамина в головном мозге, либо угнетать центральные холинергические влияния.

В связи с тем, что сам дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, для усиления дофаминергических влияний используется его предшественник левадопа, который легко проходит все барьеры, и в ЦНС из него синтезируется дофамин. Левадопа является в настоящее время одним из наиболее эффективных препаратов лечения паркинсонизма. Усиливает дофаминергические влияния черной субстанции также препарат мидантан.

Из средств, угнетающих холинергические влияния, используют центральные холиноблокаторы, в частности циклодол. Следует отметить, однако, что у циклодола проявляются также значительные периферические холиноблокирующие свойства, что существенно ограничивает его применение.

Так же как и в случае с противоэпилептическими средствами, антипаркинсонические препараты не излечивают больных - они эффективны лишь на время приема их больным. Одно время делали большую надежду на радикальное излечение подобных больных пересадкой им нейронов черного тела абортивного плода, однако до сих пор нет ясности в эффективности этого метода.

АНАЛЬГЕТИКИ

Боль является симптомом многих заболеваний, а также различных повреждений органов и тканей. В физиологическом отношении боль - это важный сигнал о неблагополучии в каком-либо органе. Однако болевые ощущения сами могут стать причиной патологических изменений в деятельности организма. Боль может быть причиной нарушений сна, функций внутренних органов, двигательной активности. Чрезвычайно сильные болевые ощущения могут привести к развитию болевого шока - тяжелейшего состояния, сопровождающегося падением АД и нарушением функции ЦНС.

Эффект	Наркотические	Ненаркотические
Болеутоляющий	Эффективны при любых болях	Эффективны при болях, связанных с воспалением
Снотворный	Имеется	Отсутствует
Угнетение дыхания	Имеется	Отсутствует
Эйфория	Имеется	Отсутствует
Пристрастие	Имеется	Отсутствует
Противовоспалительный -	Отсутствует	Имеется
Жаропонижающий	Отсутствует	Имеется

Болевые ощущения, как мы отметили ранее, снимают средства для наркоза, однако у них этот эффект неспецифический - вместе с болевой они устраняют и другие виды

чувствительности. Препараты, о которых пойдет речь далее, избирательно ослабляют или устраняют чувство боли и поэтому называются анальгетиками.

Анальгетики делятся по ряду признаков на наркотические и ненаркотические анальгетики. В данной таблице приведены их основные отличительные черты.

Наркотические анальгетики

К наркотическим анальгетикам относят 1) алкалоиды опия фенантренового ряда и 2) синтетические наркотические анальгетики.

Опий - это высохший млечный сок незрелых коробочек сплотившего мака. Действующими началами опия являются алкалоиды, которых в опиуме насчитывают до 20. Алкалоиды опия по химическому строению относятся к двум основным классам: фенантренового ряда, обладающие выраженным наркотическим действием, и изохинолинового ряда, не имеющие наркотического действия, но обладающие миотропным спазмолитическим действием (папаверин).

Основным алкалоидом опия фенантренового ряда является морфин. Морфин оказывает разнообразные эффекты на ЦНС - некоторые центры он угнетает, а некоторые под его влиянием возбуждаются. Основным терапевтическим эффектом морфина является сильное болеутоляющее действие. При этом, угнетая боль, морфин не нарушает другие виды чувствительности, более того, слух, зрение и обоняние могут обостряться под его действием. Болеутоляющее действие морфина связано с угнетением проведения болевых импульсов в ЦНС вследствие взаимодействия со специфическими рецепторами, которые называют опиоидными. Естественными агонистами опиоидных рецепторов являются вещества, называемые эндорфины и энкефалины, обладающие болеутоляющим действием. Анальгетический эффект морфина сопровождается эйфорией - своеобразное состояние полного благополучия и комфорта. Исчезают чувства тревоги, страха, голода, усиливается воображение и устраняется самоконтроль, появляется полное безразличие к окружающему. Человек отрешается от действительности на время действия препарата, в дальнейшем он испытывает потребность в повторных подобных ощущениях и втягивается в зависимость от препарата (морфинизм). Морфин вызывает поверхностный сон, легко прерываемый внешними раздражителями. Он выраженно угнетает дыхательный центр (снижает его чувствительность к углекислому газу), особенно при его передозировках, и это является основной причиной гибели при острых отравлениях морфином. Морфин угнетает также кашлевой и рвотные центры. Однако при введении морфина может возникнуть тошнота и рвота за счет возбуждения пусковой зоны рвоты в ЦНС. Морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов, что проявляется выраженным миозом, и блуждающего нерва - вызывает брадикардию. Кроме того, на периферии морфин повышает тонус сфинктеров ЖКТ, мочевого пузыря и бронхов.

Эффект морфина проявляется через 10-15 минут после подкожного введения и длится 3-5 часов. Используют его для профилактики болевого шока при травмах, ожогах, при инфаркте миокарда и перед операциями для потенцирования средств для наркоза. Для обезболивания родов он, как правило, не используется, так как, легко проходя через плаценту, угнетает дыхательный центр плода. Вследствие этого также не следует назначать морфин детям до 2 лет и кормящим матерям.

К морфину довольно быстро развиваются привыкание и пристрастие (психическое и физическое). Длительное применение морфина приводит к деградации личности, снижению интеллекта, деморализации, нарушению функции ЖКТ, истощению, сухости кожи, выпадению волос. Нередко подобные личности вступают на путь преступлений. При отмене препарата у пристрастившегося субъекта развивается выраженный абстинентный синдром, т.е. синдром отмены, который в наиболее тяжелых случаях может привести к гибели. Лечение морфинизма - дело очень тяжелое, и благоприятный исход здесь скорее исключение, чем правило. Специфическими антагонистами наркотических анальгетиков являются антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налорфин, которые успешно применяются при остром отравлении морфином и его аналогами.

Из других препаратов опия следует отметить опион, который представляет собой смесь нескольких алкалоидов опия, в том числе в него входит папаверин. Вследствие этого опион не обладает периферическим спазмогенным действием и даже, наоборот, способен снимать спазмы гладкой мускулатуры.

Из наркотических анальгетиков синтетического происхождения наиболее часто используется промедол. Он уступает морфину по анальгетическому действию, но не обладает спазмогенным действием. Особенностью препарата является его действие на беременную матку - он способствует установлению правильных ритмических сокращений матки и ускоряет родоразрешение. Промедол является препаратом выбора для обезболивания родов, хотя нужно помнить, что он способен в определенной степени угнетать дыхательный центр плода, хотя и меньше, чем морфин.

Другой синтетический препарат из этой группы - фентанил, является одним из наиболее сильных анальгетиков, но обладает малой продолжительностью эффекта (до 30 мин). Его часто используют вместе с нейролептиком дроперидолом для достижения особого вида общего обезболивания, называемого нейролептанальгезией. При этом у больного анальгезия сопровождается сохранением сознания, но отсутствием чувства страха и беспокойства, развитием безразличия к хирургическому вмешательству. Используют для кратковременных хирургических вмешательств.

Ненаркотические анальгетики

Главным отличием этой группы препаратов от разобранных выше является отсутствие наркотического действия, что и отражено в их названии. Ненаркотические анальгетики не эффективны при интенсивных болях. Показаниями для их назначения являются в основном боли, сопровождающие воспалительные процессы (миозиты, артриты, невриты и проч.).

Ненаркотические анальгетики обладают анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действиями. Механизмы проявления этих эффектов в настоящее время связывают со способностью ненаркотических анальгетиков угнетать активность фермента циклооксигеназы, в результате чего снижается синтез простагландинов. Простагландины - это короткоживущие биологически активные вещества местного действия, которых имеется несколько разновидностей. Они являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и играют важную роль в регуляции многих функций организма. Вместе с тем, простагландины являются медиаторами воспаления, то есть содержание их специфически повышается в местах воспаления. Уменьшение синтеза простагландинов при воспалении под действием ненаркотических анальгетиков приводит к тому, что уменьшается болевая импульсация из места воспаления и снижается интенсивность воспалительных явлений. Жаропонижающее действие ненаркотических анальгетиков также обусловлено угнетением синтеза простагландинов определенного класса (E₁), являющихся пирогенными, то есть вызывающих повышение температуры. Снижение температуры под действием ненаркотических анальгетиков происходит за счет повышения теплоотдачи (расширение кровеносных сосудов кожи, повышенное потоотделение). При этом на нормальную температуру тела они не влияют.

Выделяют 3 группы ненаркотических анальгетиков:

- производные салициловой кислоты (салицилаты) - аспирин (ацетилсалициловая кислота), метилсалицилат,
- производные пиразолона - амидопирин, анальгин, бутадиион,
- производные анилина - фенацетин и парацетамол.

Особенностью последней группы является отсутствие у них противовоспалительного действия.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является типичным представителем салицилатов и обладает всеми перечисленными выше эффектами. Кроме того применение его в малых дозах приводит к снижению агрегации тромбоцитов тем самым к снижению свертывания крови. Этот эффект используется при стенокардии для профилактики инфаркта миокарда, а при инфаркте миокарда - для профилактики расширения зоны инфаркта. Специфическими побочными эффектами при применении аспирина могут быть поражения ЖКТ и нарушения слуха: (шум в ушах, снижение слуха). Поражения ЖКТ могут быть вплоть до образования кровоточащих язв. Это побочное действие аспирина связано с угнетением синтеза определенного класса простагландинов, защищающих в норме слизистую желудка от раздражающего действия, кислого желудочного содержимого.

Производные пиразолона, принципиально отличаясь от салицилатов по химическому строению, очень близки к ним по проявляемым эффектам, в основном превосходя салицилаты по

эффективности. Достоинством анальгина является возможность его парентерального введения. Грозным специфическим побочным действием производных пиразолона является влияние их на кроветворение проявлением лейкопении и агранулоцитоза.

Производные анилина уступают двум первым группам по эффективности, кроме того, они не обладают, как уже отмечалось, противовоспалительным действием. В терапевтических дозах парацетамол редко проявляет побочные эффекты, что позволяет рекомендовать его для применения в педиатрии. Однако имеет узкую терапевтическую широту, и уже при 3-4-кратном превышении до в организме может накопиться чрезвычайно токсичный продукт метаболизма парацетамола, приводящий к выраженному нарушению функции печени.

Нестероидные противовоспалительные средства

В настоящее время в фармакологии принято выделять еще одну группу препаратов, которая очень близка к ненаркотическим анальгетикам. Эту группу препаратов обозначают как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), таким образом, противопоставляя эту группу препаратов стероидам (гормональным) противовоспалительным средствам. НПВС включают препараты разных химических групп - индометацин, вольтарен, ибупрофен и др. Эти препараты преимущественно используются в качестве противоревматических, про артритических средств. Индометацин и вольтарен превосходят в несколько противовоспалительную активность салицилатов и производных пиразолона, при этом индометацин является весьма токсичным препаратом и вызывает множество побочных явлений. В настоящее время внедрены НПВС нового показания, являющиеся селективными ингибиторами циклооксигеназы типа 2 (мексикам), которая в основном ответственна за образование простагландинов как медиаторов воспаления.

Клиническое применение НПВС нужно начинать после определения функционального состояния желудка, почек, печени, сердца. Необходимо тщательно собрать анамнез (в особенности лекарственный, аллергический). При назначении НПВС следует придерживаться следующих основных принципов:

1. Начинать терапию с наименее токсичных препаратов (ибупрофен, напроксен);
2. Необходимо начинать лечение с малых доз (минимальных терапевтических) и постепенно увеличивать дозу до эффективной, но не превышающей максимально допустимых.;
3. Необходимо помнить о том, что если жаропонижающее и анальгетическое действие НПВС проявляется через 30 минут - 2 часа после их приема внутрь, то противовоспалительное действие развивается постепенно и проявляется на 3-7 день регулярного приема, а для некоторых препаратов этот период составляет 2-4 недели. Это связано с накоплением эффекта препарата, о чем больной должен быть предупрежден заранее. Если эффект нестероидного антифлогистика не проявляется через этот промежуток времени, необходимо менять препарат; Дозирование НПВС проводить с учетом наличия сопутствующей патологии печени или почек. При печеночной и почечной недостаточности, а также больным пожилого возраста дозы препаратов необходимо уменьшать. У больных с гипо- и диспротеинемиями (истощения, хронические инфекции) также необходимо снижать дозы НПВС, потому что практически все они в высокой степени связываются с альбуминами крови, и при снижении уровня последних концентрации в крови свободных фракций НПВС возрастают, а соответственно возрастают их эффективность и токсичность;
4. Нецелесообразно комбинировать НПВС между собой, так как терапевтический эффект препаратов в этих случаях не только не повышается, но и может снижаться в результате негативного фармакокинетического взаимодействия. Также, не рекомендуется совместное применение НПВС с глюкокортикостероидами.

ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Психофармакология - это раздел фармакологии ЦНС, изучающий средства, способные вмешиваться в психическую деятельность человека (психос - душа). Это наука молодая, однако быстро прогрессирующая. Годом рождения психофармакологии принято считать 1952 год, когда французские ученые А. Лабори и К. Дилей впервые описали случай лечения психически больного человека хлорпромазином, который был выписан из клиники через 20 дней в хорошем

состоянии. Успехи психофармакологии очевидны - внедрение нейролептиков коренным образом изменило условия содержания и лечения в психиатрических клиниках, транквилизаторы стали одними из наиболее часто назначаемых препаратов не только в психиатрической практике, но и в большинстве остальных клиник. Как известно, психическую деятельность человека определяют сознание и эмоции. Психотропные препараты влияют на эмоции. Поскольку эмоции человека формируются в коре головного мозга и некоторых подкорковых структурах (лимбическая система, таламическая область), то местом действия большинства психотропных препаратов являются именно эти области ЦНС.

Психотропные препараты можно разделить на четыре основных класса:

- психоседативные средства - оказывают успокаивающее влияние на ЦНС;
- психостимулирующие средства и антидепрессанты - оказывают возбуждающее влияние на ЦНС;
- ноотропные вещества - влияющие на процессы мышления (ноос - разум);
- психодислептики, галлюциногены - нарушают психическую деятельность человека. Они не являются лекарствами, а используются как одурманивающие вещества (наркотики) и являются потенциальными боевыми отравляющими веществами - диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), гашиш, марихуана.

Психоседативные средства

Психоседативными называются препараты, которые нормализуют, успокаивают нарушенную психическую деятельность человека с явлениями возбуждения. Выделяют три основные группы психоседативных средств: нейролептики, транквилизаторы и седативные средства.

Нейролептики, или антипсихотические средства

Нейролептики совершили революцию в психиатрии, и в частности в лечении шизофрении. Шизофренией страдают примерно 1% населения, причем очень часто с детских или юношеских лет. Типичными симптомами заболевания являются маниакальные состояния, галлюцинации (часто - голоса, отдающие приказания), расстройства мышления, эмоциональная нестабильность. При острых приступах часто бывают психозы с сильным двигательным возбуждением.

В настоящее время большинство исследователей признают, что ведущей в патогенезе шизофрении является повышенная дофаминергическая активность в определенных областях ЦНС. В пользу этой гипотезы свидетельствуют следующие факты:

- большинство антипсихотических препаратов являются сильными блокаторами постсинаптических дофаминовых D₂-рецепторов,
- вещества, повышающие дофаминергическую активность (левадопа), могут спровоцировать приступ у больных шизофренией или даже вызвать симптомы шизофрении у психически здоровых людей,
- количество дофаминовых рецепторов повышено в ЦНС больных шизофренией, не леченых нейролептиками.

Нейролептики оказывают выраженное угнетающее влияние на нервную и психическую деятельность человека без нарушения сознания. Они обладают транквилизирующим (успокаивающим) и антипсихотическим действиями. Успокаивающее действие проявляется уменьшением состояния психического, эмоционального и двигательного возбуждения. Антипсихотическое действие нейролептиков проявляется устранением бреда и галлюцинаций у психически больных людей.

Нейролептики классифицируются по химической структуре на 4 основные группы:

- ✓ производные фенотиазина (аминазин, трифтазин),
- ✓ производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол),
- ✓ производные тиоксантена (хлорпротиксен),
- ✓ нейролептики других химических групп (резерпин, лепонекс, сульперид).

Аминазин - отечественный аналог препарата хлорпромазин - первого нейролептика в мире. До сих пор широко используется в психиатрии, хотя имеет много побочных эффектов. Механизм действия препарата не до конца выяснен, однако ясно, что основным в антипсихотическом действии аминазина является его способность угнетать дофаминовые рецепторы в различных отделах ЦНС. Аминазин угнетает передачу возбуждения с одних отделов ЦНС на другие, угне-

тает спинальные рефлексы. Кроме того, аминазин обладает альфа-адреноблокирующей и ганглиоблокирующей активностью, антистаминным и антисеротонинным действием, уменьшает количество норадреналина в ЦНС.

Основным фармакологическим эффектом аминазина является вызывание т.н. нейролептического синдрома - эмоциональное оскуднение, безвольное, безразличное отношение к окружающему миру, двигательная заторможенность (апатия). Благодаря этому у психически больных снимаются агрессивность, бред, галлюцинации, двигательное возбуждение, то есть психоз, поэтому основное действие аминазина - антипсихотическое. Аминазин эффективен при психозах любой этиологии.

Снижая активность ЦНС в целом, аминазин потенцирует действие наркотических, снотворных и обезболивающих средств, поэтому может использоваться для премедикации перед операционными вмешательствами. Кроме того, он применяется для терапии сильно выраженных болей, стойких расстройств сна. Препарат оказывает противорвотное и противоикотное действие, связанное с угнетением триггерной зоны рвотного центра. Применяют при рвотах центрального происхождения - при токсикозах, менингитах, опухолях мозга и проч. Противоикотное действие препарата может быть использовано при неукротимой икоте, сопровождающей, например, поддиафрагмальный абсцесс.

Интересно влияние препарата на температуру тела. Аминазин угнетает центр терморегуляции, вследствие этого понижает теплопродукцию в мышцах, повышает теплоотдачу и поэтому снижает температуру тела. Причем, в отличие от ненаркотических анальгетиков, препарат снижает и нормальную температуру, и конечный эффект его зависит от температуры окружающей среды. Аминазин используется для снижения температуры тела при тяжелых вирусных и септических состояниях при неэффективности обычной жаропонижающей терапии. Кроме того, этот гипотермический эффект препарата используется в хирургии - снижение температуры тела больного (примерно до 30 °С) при операциях на сердце или мозге повышает устойчивость тканей к гипоксии и позволяет на более длительное время отключать локальное кровоснабжение.

Аминазин обладает значительным периферическим альфа-адреноблокирующим действием, а также угнетает центральные прессорные реакции. Вследствие этого препарат снижает АД, особенно сильно при первых приемах. Это действие носит характер ортостатической гипотонии, поэтому правилом должно быть горизонтальное положение больного не менее чем на 2 часа после приема препарата. Антигипертензивное действие аминазина со временем снижается, поэтому для лечения гипертонической болезни он не показан, но может использоваться для снятия гипертонических кризов.

Основными побочными эффектами аминазина являются лекарственный паркинсонизм, который проходит при отмене препарата, ортостатический коллапс и сильное раздражающее действие на месте введения - появление инфильтратов в местах инъекций, флебиты при внутривенном введении. Длительное применение аминазина может привести к развитию желтухи и агранулоцитоза.

Другим представителем фенотиазиновых производных является трифтазин. По эффектам сходен с аминазином, но примерно в 50 раз сильнее его по антипсихотическому действию.

Из производных бутирофенона чаще всего используется галоперидол. По эффектам очень сходен с аминазином, но сильнее по антипсихотическому действию и более выражен лекарственный паркинсонизм. На АД практически не влияет.

Дроперидол обладает очень сильным, быстро наступающим, но кратковременным действием. Препарат экстренной помощи при острых психозах. Чаще используется вместе с фентанилом для нейролептанальезии - особая форма общей анестезии при сохраненном сознании пациента. Используется при болезненных кратковременных лечебных или диагностических процедурах (вправление вывиха, вскрытие панариция и др.).

Из нейролептиков других химических групп следует отметить препарат ле-понекс. уникальность которого состоит в отсутствии лекарственного паркинсонизма. К нейролептикам относится еще один препарат, знакомый вам из предыдущих разделов фармакологии, - резерпин. Резерпин при длительном применении в высоких дозах вызывает нейролептический синдром, но в психиатрии он является препаратом резерва. Основное его применение - лечение гипертониче-

ской болезни.

Транквилизаторы

Транквилизаторы - это препараты, ослабляющие чувство страха, тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения. Их часто называют анксиолитики (анксиоз - беспокойство). В отличие от нейролептиков они не обладают антипсихотическим действием, не вызывают лекарственного паркинсонизма, не влияют на периферическую нервную систему. Многочисленные исследования показывают, что в настоящее время транквилизаторы наиболее часто выписываются врачами для применения в амбулаторной практике, а также очень часто используются для лечения различных заболеваний в стационарных условиях.

Выделяют следующие основные группы транквилизаторов по химической структуре:

- ✓ производные бензодиазепаина (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, оксазепам),
- ✓ производные пропандиола (мепротан),
- ✓ производные дифенилметана (амизил),
- ✓ транквилизаторы разных химических групп (буспирон, триоксазин, мебикар).

Производные бензодиазепаина являются в настоящее время наиболее часто назначаемыми транквилизаторами. Механизм действия препаратов бензодиазепинового ряда не до конца изучен. Установлено, что в ЦНС имеются специфические бензодиазепиновые рецепторы, с которыми взаимодействуют препараты этой группы. Это приводит к повышению уровня гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС, являющейся медиатором торможения. Таким образом, бензодиазепины усиливают тормозные процессы в ЦНС.

Основными фармакологическими эффектами препаратов являются:

- ✓ транквилизирующее действие - уменьшение уровня тревоги, эмоционального беспокойства. Этот эффект используется при терапии неврозов и неврозоподобных состояний, лечении психосоматических заболеваний (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гипертоническая болезнь, стенокардия), при подготовке больного к операции, при лечении наркоманий;
- ✓ снотворное действие - облегчают наступление сна, существенно не влияя на структуру физиологического сна. Один из препаратов этой группы - нитразепам - обладает столь выраженным снотворным действием, что относится к группе снотворных средств;
- ✓ усиление действия средств, угнетающих ЦНС. Усиление эффектов средств для наркоза и анальгетиков используется для подготовки к операции и снижения дозы наркотического вещества. Усиление действия алкоголя может привести к тяжелым отравлениям вплоть до гибели человека в результате угнетения дыхательного центра;
- ✓ мышечно-расслабляющее действие - вялость, мышечная слабость, нарушение координации движений. Этот эффект помогает при лечении неврозов, бессонницы, однако в большинстве случаев является побочным эффектом;
- ✓ противосудорожное действие - используется для снятия судорог при эпилепсии и других судорожных состояниях.

Побочными эффектами препаратов этой группы являются:

- ✓ привыкание и связанное с ним пристрастие, развивающиеся при длительном бесконтрольном приеме препаратов, с выраженным синдромом отмены после прекращения приема лекарства - резкое возбуждение, обострение невротической симптоматики, судорожных проявлений. Синдром отмены может проявиться у новорожденного, если мать ребенка во время беременности принимала бензодиазепины;
- ✓ вялость, сонливость, нарушение движений, мышечная слабость, поэтому эти препараты нельзя применять в амбулаторной практике для лечения лиц, работа которых связана с большими физическими нагрузками (кузнецы, шахтеры) или требует повышенного внимания (водители транспорта, монтажники-высотники);
- ✓ у некоторых больных могут вызвать падение АД (особенно у пожилых), нарушение функции печени, почек, агранулоцитоз.

Производное пропандиола мепротан по химической структуре схож с барбитуратами,

поэтому, кроме транквилизирующего, обладает сильным снотворным и противосудорожным действиями. Он не имеет существенных преимуществ перед бензодиазепинами.

Производное дифенилметана амизил по механизму действия является центральным холиноблокатором. Транквилизирующее действие его сочетается с атропиноподобным, поэтому в основном используется при подготовке больного к операции.

Буспирон является одним из новых транквилизаторов, существенно отличающихся от остальных препаратов отсутствием снотворного, мышечно-расслабляющего и противосудорожного эффектов. Поэтому он относится к разряду дневных транквилизаторов, то есть может быть использован в амбулаторной практике для применения больными в течение дня, а не только на ночь, как рекомендуются бензодиазепины. Препарат в меньшей степени вызывает пристрастие, не потенцирует эффекты средств, угнетающих ЦНС. Эффект препарата развивается медленно и достигает максимума в течение недели.

Из других дневных транквилизаторов вы должны знать препарат мебикар. По химической структуре он является производным бициклических бисмочевин. Изучен и внедрен препарат сотрудниками нашей кафедры фармакологии. Препарат обладает прекрасным транквилизирующим эффектом, не оказывая снотворного и мышечнорасслабляющего действия, не вызывает каких-либо значительных побочных эффектов (горький вкус - тошнота). Есть свидетельства благоприятного действия препарата на трофику миокарда при включении его в комплексную терапию стенокардии. Выпускается в таблетках по 0,3, разовая доза - 0,6 (две таблетки), в сутки можно принимать до 4-5 граммов.

Седативные средства

До появления транквилизаторов это были средства терапии неврозов. В настоящее время, вследствие низкой эффективности, седативные препараты практически утратили свое значение и имеют в основном исторический интерес.

Седативным эффектом обладают:

- ✓ бромиды (бромид натрия, бромид калия),
- ✓ снотворные в малых дозах,
- ✓ препараты валерианы и пустырника (настои, настойки, экстракты).

Механизм действия седативных препаратов на примере бромидов был изучен в лаборатории академика И.П. Павлова, который установил, что главным в действии бромидов является повышение тормозных процессов в ЦНС. Эффект препаратов не стабилен, он зависит от типа высшей нервной деятельности человека. При длительном применении бромиды кумулируют в организме - бромизм - кожные высыпания, раздражение слизистых, отечность носа, слезотечение, насморк. Лечение - отмена бромидов и назначение хлоридов, являющихся антагонистами этих препаратов. Седативные средства растительного происхождения малотоксичны и могут применяться длительно без каких-либо серьезных побочных эффектов.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды являются активными действующими веществами листьев наперстянки, семян строфанта, плодов ландыша. Сердечные гликозиды применяются в течение уже нескольких веков в медицине, причем раньше их использовали для лечения самых разных болезней, например туберкулеза, сифилиса, эпилепсии и проч. В 1785 г. английский ботаник Уильям Уайтеринг впервые описал благоприятное влияние настоя травы наперстянки на состояние женщины, больной сердечной астмой. Это вызвало поистине бум применения сердечных гликозидов, однако очень скоро выяснилось, что сердечные гликозиды являются опасными веществами и при небольшой передозировке могут стать причиной сильнейшей отравлений. В результате этого интерес к этим препаратам быстро угас, и лишь через 150 лет после открытия Уайтеринга произошло второе рождение сердечных гликозидов, которые в настоящее время являются одними из основных средств лечения сердечной недостаточности.

Главными симптомами сердечной недостаточности являются одышка особенно сильная при физической нагрузке, отеки на нижних конечностях, тахикардия, увеличение размеров сердца, слабость. Применение сердечных гликозидов приводит к постепенному исчезновению всех этих симптомов.

В структуре сердечных гликозидов выделяют две основные части:

- сахаристая часть (гликон), представляющая собой цепочку сахаров, которых может быть от

одного до четырех,

- несахаристая часть (агликон), в которую входит стероидный фрагмент и лактонное кольцо.

Сахара, входящие в структуру сердечных гликозидов, определяют их водо- и липидорастворимость и поэтому существенно влияют на скорость развития и длительность действия препаратов. В свою очередь, агликон ответственен за весь спектр эффектов сердечных гликозидов, включая их сердечные эффекты. Таким образом, можно заключить, что гликон определяет кинетику, а агликон - фармакодинамику сердечных гликозидов.

Основными эффектами сердечных гликозидов на сердце являются

- ✓ повышение силы сердечных сокращений,
- ✓ брадикардия,
- ✓ затруднение атриовентрикулярной проводимости.

Важнейшим из этих эффектов является первый, заключающийся в том, что увеличивается как скорость сокращения миокарда, так и максимальная частота сокращения (положительное инотропное действие). Механизм этого состоит в следующем. Сердечные гликозиды оказывают угнетающее действие на активность Na^+/K^+ -АТФазы - фермента, играющего на поверхности роль Na^+/K^+ насоса. В результате этого концентрация внутриклеточного натрия возрастает, что, в свою очередь, приводит к повышению внутриклеточного кальция. Повышенное количество кальция внутри клетки и ответственно за повышение сократимости миокарда. В результате сердечный выброс увеличивается, повышается эффективность сердечной деятельности, нормализуется кровообращение по малому и большому кругу, образуются одышка и отеки. Очень важно при этом, что, сердечные гликозиды не повышают потребности миокарда в кислороде. Сердечные гликозиды вызывают урежение сердечных сокращений. Этот эффект связан с их активирующим влиянием на центр блуждающего нерва в ЦНС как непосредственно, так и в результате стимуляции рецепторов в дуге аорты повышенным сердечным выбросом. Снижение сердечных сокращений, сочетающееся с положительным инотропным действием, обеспечивает сердцу наиболее эффективный режим работы и отдыха. Далее, сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость, вплоть до атриовентрикулярной блокады, при этом повышает автоматизм и возбудимость миокарда. Это особенно выражено бывает при токсических дозах препаратов. Этот эффект сердечных гликозидов рассматривается как побочное действие, однако имеет и самостоятельное токсическое значение, обуславливающее применение этих препаратов. антиаритмических при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях, фибрилляциях предсердий. Следует отметить, что влияние сердечных гликозидов на атриовентрикулярную проводимость усиливается при снижении концентрации ионов калия в крови. Это важно помнить, поскольку при сочетании сердечных гликозидов с калийнесберегающими диуретиками токсичность сердечных гликозидов значительно усиливается. Если суммировать все эффекты сердечных гликозидов на электрокардиограмме, то будет происходить повышение и укорочение интервала QRS (положительное инотропное действие), увеличение интервала RR (брадикардия, влияние блуждающего нерва) и увеличение интервала PQ (замедление атриовентрикулярной проводимости).

Из внесердечных эффектов сердечных гликозидов важнейшими являются:

- ✓ повышение диуреза за счет улучшения почечного кровотока и угнетения активности Na^+/K^+ -АТФазы в почках,
- ✓ снижение общего периферического сопротивления сосудов и повышение периферического кровообращения,

В результате этих эффектов уменьшается объем циркулирующей крови, снимаются отеки и застой в малом круге кровообращения, нормализуется поступление питательных веществ и кислорода в периферические ткани.

Важнейшими с клинической точки зрения сердечными гликозидами в настоящее время являются дигитоксин, дигоксин и строфантин. Они проявляют все вышеописанные эффекты и различаются лишь фармакокинетическими показателями. Строфантин применяется только внутривенно, это препарат экстренной терапии острой сердечной недостаточности. Эффект его развивается относительно быстро (около 60 минут), но длится относительно недолго (до 3 дней). Дигитоксин применяют внутрь, максимальный эффект его развивается через 10-12 часов и длится до 3 недель. Дигоксин имеет промежуточные показатели. Большая часть дигоксина

выводится почками в неизменном виде, тогда как основная часть введенного в организм строфантина и дигитоксина подвергается метаболизму в печени. Характерной особенностью сердечных гликозидов является их способность к материальной кумуляции, особенно сильная - у дигитоксина. Это учитывают при назначении сердечных гликозидов при лечении хронической сердечной недостаточности. Курс лечения таких больных, как правило, состоит из насыщающей терапии, во время которой больному дают терапевтическую дозу препарата несколько раз в день, и поддерживающей терапии, когда бывает достаточно однократного в день введения препарата для поддержания терапевтических концентраций препарата в крови.

Характерными побочными эффектами действия сердечных гликозидов являются нарушения сердечного ритма, анорексия (отказ от пищи), тошнота, рвота (в основном центрального происхождения), нарушения цветного зрения, светобоязнь. Диспепсические расстройства являются, как правило, первыми признаками токсического действия сердечных гликозидов. При отравлении сердечными гликозидами все вызываемые ими эффекты, описанные выше, проявляются с большей интенсивностью и сочетаются еще с возбуждением ЦНС по типу острого психоза. В тяжелых случаях смерть наступает от нарушения сердечной деятельности (полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков, трепетание предсердий).

При появлении признаков передозировки следует немедленно отменить назначение сердечных гликозидов и, кроме общепринятых мероприятий по удалению невсосавшегося и всосавшегося яда из желудочно-кишечного тракта, назначить антагонисты эффектов сердечных гликозидов - препараты калия, унитиол (донор сульфгидрильных групп), препараты связывающих кальций (цитрат натрия, ЭДТА, трилон Б), антиаритмические препараты (лидокаин, дифенин), атропин.

Поскольку сердечные гликозиды являются высокотоксичными соединениями, в настоящее время ведется интенсивный поиск так называемых негликозидных кардиотонических средств. Ряд препаратов подобного действия уже внедрен в клиническую практику. Например, препарат дофамин, являясь предшественником норадреналина, способен опосредованно стимулировать постсинаптические адренорецепторы, причем в терапевтических концентрациях у него проявляется относительная селективность к бета-1-адренорецепторам сердца. Другой препарат, применяемый с целью повышения сократимости миокарда, - добутамин, является селективным бета-1-адреномиметиком. К сожалению, оба препарата имеют существенные побочные эффекты - тахикардия, провоцирование аритмий, гипертензия и повышение потребления миокардом кислорода. Подобных побочных эффектов лишены сходные друг с другом по химической структуре и фармакологическим эффектам препараты амринон и милренон. Отличительными чертами их является то, что первый используется в основном внутривенно и действует кратковременно, второй может применяться внутрь и действует дольше. Это новые препараты, поэтому их клиническая значимость должна быть уточнена более длительным опытом их применения. Однако уже сейчас ясно, что и они не лишены недостатков, в частности вызывают расстройства со стороны ЖКТ и системы крови.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

По электрофизиологическим свойствам клетки сердца подразделяются на два типа - проводящие клетки и сократительные клетки. Первый тип клетки обеспечивает генерирование и согласованное распространение импульса по всем отделам сердца, а второй обеспечивает собственно сократимость сердечной мышцы. Проводящие клетки составляют так называемую проводящую систему, состоящую из синоатриального узла, правого предсердия, атриовентрикулярного узла, пучка Гисса и волокон Пуркинье. Нормальным водителем ритма сердца (то есть генератором импульсов) является синоатриальный узел, от которого импульсы вначале достигают предсердий, которые, сокращаясь, наполняют кровью желудочки. Далее по атриовентрикулярному узлу импульсы передаются на пучок Гисса и волокна Пуркинье, которые вызывают сокращение желудочков и изгнание крови в аорту и легочную артерию. В норме синоатриальный узел обеспечивает сокращения миокарда с частотой 60-100 ударов в минуту.

Импульсы, достигающие сократительных клеток, вызывают на их мембране потенциал действия, который имеет своеобразный вид в сердце. В нем выделяют пять фаз, характеризующих различные электрофизиологические процессы и движения ионов Na^+ , K^+ и

Ca^{2+} . С фармакологической точки зрения важно иметь понятие об эффективном рефрактерном периоде, включающем в себя фазы ноль, один и два. Во время эффективного рефрактерного периода клетка не может сокращаться в ответ на поступающие к ней импульсы.

Под аритмией миокарда принято подразумевать нарушения нормального ритма сокращений сердечной мышцы. Аритмии миокарда могут быть самостоятельной патологией, однако чаще всего сопровождаются другими заболеваниями сердца. Так, например, аритмии наблюдаются при стенокардии в 50% случаев, при инфаркте миокарда - в 80% случаев. Клинически выделяют аритмии по месту происхождения (желудочковые и наджелудочковые) и по тому, снижается или повышается число сердечных сокращений (тахикардия или брадикардия). Аритмии возникают в результате либо появления эктопического (ненормального) очага возбуждения, либо нарушения проведения импульсов, либо сочетания двух этих причин.

Антиаритмические средства принято делить на четыре основных класса, которые обозначаются соответствующими римскими цифрами.

Класс I - средства, блокирующие натриевые каналы, они же еще называются стабилизаторы клеточных мембран. К препаратам этого класса относятся хинидин, новокаинамид, лидокаин и некоторые другие. Препараты этого класса действуют в основном на сократительные клетки миокарда, уменьшая их возбудимость. Однако они могут угнетающе влиять и на проводящую систему сердца.

Препараты **класса II** угнетают симпатические влияния на сердце, представлены они преимущественно бета-адреноблокаторами (анаприлин, метопролол, талинолол). Известно, что стимуляция бета-1-адренорецепторов сердца приводит к повышению автоматизма синоатриального узла. Бета-адреноблокаторы устраняют это действие. Кроме того, многие бета-адреноблокаторы повышают эффективный рефрактерный период и оказывают мембраностабилизирующее действие. Далее, эти средства препятствуют аритмогенному действию адреналина на сердце, что особенно часто бывает при инфаркте миокарда.

В III классе антиаритмических средств в настоящее время мало препаратов, а классическим представителем является амиодарон (кордарон). Антиаритмическое действие его связано с удлинением эффективного рефрактерного периода. Особенностью препарата является большая длительность развития эффекта - обычно около недели. Препарат обладает некоторым альфа- и бета-адреноблокирующим действием, является слабым антагонистом кальциевых каналов. Особенно благоприятно использование препарата при ишемической болезни сердца, поскольку он уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Препараты **IV класса** представлены блокаторами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин). Антиаритмическое действие этих препаратов связано преимущественно с их влиянием на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, где они уменьшают число возникающих импульсов и угнетают проведение импульсов, соответственно. Кроме того, уменьшение поступления кальция в клетку снижает ее сократимость, что, видимо, тоже играет роль в проявлении антиаритмического эффекта препаратов.

Эта классификация не включает в себя ряд препаратов, обладающих четким влиянием на ритм сердечных сокращений, например атропин или сердечные гликозиды. Связано это с тем, что эти препараты имеют другие, более специфические для них показания к применению, однако забывать об их антиаритмическом эффекте не следует.

Общим побочным эффектом для большинства антиаритмических препаратов является их способность снижать сократимость миокарда, что в тяжелых случаях может привести к сердечной недостаточности. В настоящее время ведутся интенсивные научные разработки в этой области. Из внедренных достижений можно отметить появление бета-адреноблокаторов, сочетающих в себе эффект симпатомиметиков, в результате чего эти средства не оказывают кардиодепрессивного действия.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), или стенокардия, это заболевание сердца, основным симптомом которого являются приступы сильной боли в области сердца и/или в левой лопатке и руке. От латинского названия болезни *Angina pectoris* - грудная жаба, произошло название группы лекарственных препаратов, используемых для лечения стенокардии.

Классификация антиангинальных средств

- I. Органические нитраты и нитриты
нитроглицерин
препараты нитроглицерина пролонгированного действия (нитронг, сустак)
изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, амилнитрит
- II. Блокаторы кальциевых каналов
нифедипин, нитроглицерин, дилтиазем, верапамил
- III. Бета-адреноблокаторы
пропранолол, метопролол, атенолол, талинолол
- IV. Коронарорасширяющие средства миотропного действия
дипиридамол, папаверин, но-шпа

Особенностью миокарда является то, что, получая всего лишь 4% крови сердечного выброса, миокард в норме потребляет 11% всего кислорода, поступающего с кровью в органы. При этом кровоснабжение его обеспечивается преимущественно во время диастолы. Соответственно, учащение работы сердца (при физических нагрузках) приводит к укорочению диастолы и к ухудшению кровоснабжения. Таким образом, миокард уже в физиологических условиях относительно его потребностей является одним из наиболее плохо кровоснабжаемых тканей организма. Кроме того, миокард имеет небольшой гемодинамический резерв, поскольку даже в покое потребляет V^* кислорода, поступающего к нему с кровью, тогда как другие органы — не более половины. Видимо, подобное сочетание факторов определяет высокую частоту проявлений ишемических нарушений миокарда относительно других органов.

Непосредственной причиной приступов стенокардии является нарушение кровоснабжения миокарда по коронарным артериям. Основными этиологическими факторами нарушения коронарного кровоснабжения миокарда являются атеросклеротическая окклюзия коронарных сосудов (подавляющее большинство случаев) и спазм коронарных сосудов. Приступ стенокардии, как правило, возникает при повышенной сердечной деятельности при стрессе или физической нагрузке (стенокардия напряжения), однако в более тяжелых случаях может произойти и в покое (стенокардия покоя). В большинстве случаев приступы стенокардии не сопровождаются необратимыми изменениями миокарда (т.е. инфарктом миокарда), но вероятность развития инфаркта у подобных больных очень высока.

Итак, основной этиологический фактор развития ишемической болезни сердца - это системный атеросклероз, приводящий к закупорке коронарных артерий и в результате этого - к нарушению коронарного кровообращения. При этом методами рентгеновской ангиографии установлено, что закупорка просвета коронарных сосудов на 50% не отражается на кровоснабжении миокарда, что свидетельствует о существовании мощной ауторегуляторной шунтирующей системы. При закупорке коронарного сосуда на 75% возникает стенокардия напряжения, а при 90% и выше - возникает стенокардия покоя.

Основным патофизиологическим следствием нарушения коронарного кровообращения и непосредственной причиной развития приступа стенокардии является несоответствие количества необходимого миокарду кислорода тому количеству кислорода, которое поступает с кровью по коронарным артериям, что обычно бывает при повышенной потребности миокарда в кислороде. Факторами, повышающими потребность миокарда в кислороде, являются повышение силы и/или частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, что обычно сопровождается стрессом или физической нагрузкой.

Антиангинальные средства устраняют это несоответствие посредством двух основных механизмов действия:

1. повышения доставки кислорода вследствие интенсификации коронарного кровообращения за счет расширения коронарных сосудов;
2. понижения потребности миокарда в кислороде вследствие снижения работы сердца за счет расширения периферических сосудов и/или прямого действия на миокард.

Первый механизм имеют миотропные коронарорасширяющие средства (папаверин, но-шпа, дипиридамол). Антиангинальное действие их довольно слабое из-за низкой реактивности пораженных атеросклерозом артерий. Применяют их чаще всего при начальных стадиях стенокардии и при стенокардии у молодых пациентов, у которых болезнь, как правило, связана

со спазмом коронарных артерий.

Наиболее эффективным препаратом этой группы является дипиридамола, который на здоровых добровольцах вызывает хороший коронарорасширяющий эффект. Механизм этого эффекта связан с угнетением фермента аденозиндезаминаза, в результате чего снижается распад важного эндогенного сосудорасширяющего агента аденозина. Однако у больных ИБС дипиридамола вызывает синдром обкрадывания, то есть перераспределение коронарного кровообращения в пользу здоровых, неишемизированных зон. Это происходит в результате того, что в зонах ишемии аденозина, играющего роль ауторегулятора коронарного кровоснабжения, и без того много, и его количество практически не увеличивается при введении дипиридамола. Однако в зонах, не подверженных ишемии, под действием дипиридамола количество аденозина повышается существенно выше, что приводит к расширению сосудов в этих зонах, а значит к большему притоку крови к ним за счет ишемизированных участков. Дипиридамола поэтому не применяют для лечения ИБС, связанной с атеросклерозом. Иногда используют провокационную пробу с назначением дипиридамола для диагностики скрытой коронарной недостаточности у пилотов, космонавтов и др. Следует отметить, что дипиридамола имеет выраженный антиагрегантный эффект, который находит более широкое применение, чем антиангинальный.

Таким образом, наиболее эффективными антиангинальными средствами в настоящее время являются препараты, которые, запуская разные механизмы, в конечном итоге, снижают потребность миокарда в кислороде. Преимущественно так действуют органические нитраты, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы.

Нитроглицерин является основным представителем большой группы нитратов и нитритов. На использовании нитроглицерина в качестве взрывчатого вещества (динамит) создал свой значительный капитал основатель самой престижной премии в мире науки Альфред Нобель, столетие Нобелевской премии отмечала мировая общественность в начале декабря 2001 года. Применению нитроглицерина в медицине тоже более ста лет, однако следует признать, что, несмотря на свой возраст, препарат до сих пор является основным средством экстренной терапии острого приступа стенокардии.

При приеме внутрь нитроглицерин на 90-95% разрушается печеночными редуктазами уже при первом прохождении через печень. Поэтому для экстренной терапии принимают его под язык в виде быстро рассасывающихся таблеток или спиртового раствора, а для более длительного эффекта - в виде мази, трансбукальных или трансдермальных аппликаций, или внутрь в микрокапсулированном виде (нитронг, сустак). Кроме того, для быстрого эффекта можно использовать вдыхание паров амилнитрита (разбивается стеклянная ампула с раствором) или принимать подъязычную лекарственную форму изосорбида динитрата (нитро-сорбида). Для более длительного эффекта могут быть использованы таблетки изосорбида динитрата или мононитрата, или жевательные пластины, пропитанные ими.

Нитроглицерин быстро всасывается из подъязычной области и уже через 2-3 минуты оказывает свое действие. Однако эффект его длится не более 30 минут.

Антиангинальное действие нитроглицерина складывается из следующих компонентов:

- ✓ расширение периферических вен и уменьшение венозного возврата - снижение преднагрузки на сердце;
- ✓ расширение периферических артерий и снижение общего периферического сопротивления сосудов - снижение постнагрузки;
- ✓ расширение коронарных сосудов и перераспределение коронарного кровообращения в пользу ишемизированных зон (не у всех больных).

Таким образом, все это вместе приводит к тому, что под действием нитроглицерина снижается венозное и артериальное давление, сердце начинает работать в режиме меньших нагрузок, поэтому снижается его работа, уменьшается метаболизм, а, следовательно, и потребность миокарда в кислороде.

Глубинный механизм вазодилаторного действия нитроглицерина связан с высвобождением из его молекулы оксида азота II (NO), который стимулирует образование цГМФ, который препятствует фосфорилированию легких цепей миозина и снижает концентрацию внутриклеточных ионов кальция. Оксид азота является сильным эндогенным релаксантом гладкой мускулатуры сосудов, выделяющийся из эндотелия. Он способен

расслабить и гладкие мышцы других органов и тканей (бронхи, ЖКТ, МПС), однако, вследствие своего кратковременного эффекта, это не имеет существенного клинического значения.

Из побочных эффектов нитроглицерина следует отметить падение артериального давления (ортостатический коллапс!), головную боль, повышение внутриглазного и внутричерепного давления. Считается, что эти эффекты характерны для первых нескольких приемов препарата, а в последующем исчезают, при этом антиангинальный эффект не снижается. Часто в результате вызванного нитроглицерином снижения артериального давления стимулируются рефлексы с участием барорецепторов и гормонов по восстановлению АД, в результате чего может возникнуть тахикардия и повышение сократительной активности сердца. Гормонообусловленная задержка жидкости может стать существенной при применении длительно действующих нитратов.

Вследствие того что нитроглицерин действует очень кратковременно, разработаны его препараты продленного действия. Таблетки для приема внутрь суставов и нитронг содержат микрокапсулы нитроглицерина, которые постепенно растворяются в ЖКТ и, всасываясь, обеспечивают постоянную концентрацию препарата в крови. Тринитролонг представляет собой пластину, содержащую нитроглицерин, которую закрепляют на десне или внутренней стороне щеки, что обеспечивает действие на 3-4 часа. Нитродерм является трансдермальной терапевтической системой, закрепляется на внутренней стороне плеча, длительность эффекта зависит от используемой площади, обычно это 6-8 часов. Недостатком всех этих средств является то, что они все менее эффективны, чем нитроглицерин для приема под язык, и то, что к ним довольно быстро возникает привыкание (толерантность, нечувствительность), которое распространяется на всю группу нитратов. Профилактикой этой толерантности является правильный режим дозирования длительно действующих нитратов с установлением в течение каждого дня, по крайней мере, 8-часового безнитратного периода.

Более 200 лет тому назад стало ясно, что ионы кальция необходимы для мышечного сокращения, однако механизм проникновения ионов кальция в клетку стал понятен много позже, а реальное использование этих знаний стало возможным с появлением примерно 30 лет назад первых препаратов из группы антагонистов (блокаторов) кальциевых каналов. К этим препаратам относятся такие препараты как нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил и др. Препараты непосредственно связываются с потенциалзависимыми кальциевыми каналами преимущественно трех типов - L, T и N, препятствуя поступлению ионов кальция внутрь клетки. В результате выраженного замедления трансмембранного кальциевого тока происходит расслабление гладких мышц и уменьшение сократимости миокарда (равномерно во всех отделах), снижение активности синусного водителя ритма и уменьшение скорости проведения импульса в атриовентрикулярном узле. Все гладкомышечные структуры расслабляются под действием блокаторов кальциевых каналов, однако наиболее чувствительными являются гладкие мышцы сосудов. Среди них в большей степени расслабляются артериолы, а не вены, в связи с чем ортостатическая гипотензия не является типичным побочным эффектом.

Все блокаторы кальциевых каналов дозозависимо снижают сократимость миокарда и сердечный выброс, то есть обладают кардиодепрессивным действием. В суммарный кардиодепрессивный эффект верапамила вносит вклад умеренная блокада натриевых каналов. Верапамил и дилтиазем эффективно блокируют рецепторы кальциевых каналов проводящей системы сердца (в частности, атрио-вентрикулярного узла), что не характерно для нифедипина и других дигидропериридиновых блокаторов кальциевых каналов. При этом дигидропиридины блокируют кальциевые каналы гладких мышц сосудов в значительно меньших концентрациях, чем необходимы для блокады рецепторов миокарда, что объясняет их значительно меньшую кардиодепрессивность. Поэтому в качестве антиангинальных средств чаще всего из этой группы используются дегидроперидиновые производные (нифедипин, никардипин). Верапамил (изоптин) является эффективным антиаритмическим препаратом.

Группа бета-адреноблокаторов вам уже хорошо знакома, к ним относятся пропранолол (анаприлин), метопролол, атенолол. Антиангинальный эффект бета-адреноблокаторов проявляется вследствие того, что они блокируют симпатические влияния на сердце и предупреждают эффект циркулирующего в крови адреналина. Вследствие этого бета-адреноблокаторы предупреждают вызываемые стрессом или физической нагрузкой тахикардию, повышение сердечной сократимости и подъем артериального давления. Таким образом, бета-

адреноблокаторы снижают потребность миокарда в кислороде. Многочисленными исследованиями было установлено, что применение бета-адреноблокаторов больными стенокардией существенно снижает у них риск развития инфаркта миокарда, то есть они обладают не только лечебным, но и профилактическим действием. Из группы бета-адреноблокаторов в качестве антиангинальных препаратов предпочитают кардиоселективные бета-1-адреноблокаторы - метапролол, атенолол, которые в отличие от анаприлина не вызывают бронхоспазм, повышение тонуса миометрии и гладких мышц сосудов поперечно-полосатой мускулатуры. Сочетание бета-адреноблокаторов с препаратами нитроглицерина или блокаторами кальциевых каналов (нифедипин) предупреждает тахикардию, вызываемую этими группами препаратов.

В заключение хотелось бы сказать несколько слов по поводу препарата валидол, представляющего собой 25% раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты. Считается, что при нанесении под язык валидол, раздражая холодовые рецепторы дна полости рта, рефлекторно расширяет коронарные сосуды и оказывает антиангинальное действие. Этот рефлекс действительно отмечается у некоторых людей в молодом возрасте, однако после 45-50 лет он исчезает, особенно быстро у людей с атеросклерозом коронарных артерий. Поэтому следует признать, что валидол кроме дезодорирующего и определенного психотерапевтического не имеет никакой доказанной антиангинальной клинической эффективности, и его применение в нашей стране обусловлено привычками определенного контингента пациентов и косностью ряда практикующих врачей.

Принципы терапии острого инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда является наиболее грозным осложнением ишемической болезни сердца, угрожающим жизни больного. В комплекс лечебных мероприятий острого инфаркта миокарда входит назначение анальгетиков (морфин, промедол) или закиси азота, нитроглицерина в виде внутривенных капельных вливаний, антиаритмических средств (лидокаин), антикоагулянтов (гепарин), средств поддержания нормального АД (адреномиметики или адреноблокаторы по показаниям), других противошоковых агентов (глюкокортикоиды).

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

По статистическим расчетам, примерно у 15% процентов всей популяции людей артериальное давление (АД) таково, что оно требует лекарственной коррекции, хотя это зависит от возраста, национальности, образования и ряда других факторов. Стабильновысокое АД повреждает сосуды почек, сердца, мозга и ведет к повышению риска почечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта.

В то же время, правильная лекарственная коррекция АД значительно снижает заболеваемость и последующую смертность.

Диагностика гипертонической болезни базируется на многократно повторенных стабильно высоких показателях АД. При этом лишь в 10-15% случаев можно выявить истинную причину повышения АД - это, например, стеноз почечных артерий, феохромоцитома, первичный альдостеронизм и т.д. В подавляющем же большинстве случаев имеет место так называемая эссенциальная гипертония, когда одной определенной причины выявить не удается.

АД в норме прямо пропорционально работе сердце, общему периферическому сопротивлению сосудов (ОПСС) и объему циркулирующей крови (ОЦК). Соответственно, в создании и поддержании АД участвуют четыре основных звена: сердце (ударный и минутный объемы), артериолы и капилляры (создают ОПСС), посткапиллярные венулы (емкостные сосуды, определяют емкость кровеносного русла) и почки (определяют объем циркулирующей крови).

Антигипертензивные вещества действуют на одно или больше звеньев, контролируемых АД. Все эти препараты можно разделить на 4 большие группы:

- диуретики, снижающие АД за счет уменьшения количества натрия в организме и снижения ОЦК, а также, возможно, некоторыми иными механизмами;
- средства, снижающие симпатическую импульсацию на периферию, которые снижают АД за счет снижения ОПСС, угнетения работы сердца и увеличения емкости кровеносного русла (расширения венул);
- вазодилататоры, снижают артериальное давление за счет расслабления гладких

мышц сосудов, таким образом, снижая ОПСС и в некоторой степени повышая емкость кровеносного русла;

- средства, блокирующие синтез или эффекты ангиотензина, снижающие АД за счет уменьшения ОПСС и в некоторой степени объема циркулирующей крови.

Диуретики

Давно известно, что снижение потребления натрия с пищей способно снизить повышенное артериальное давление и даже оказать профилактическое действие на повышение АД. Антигипертензивное действие диуретиков также связывают в основном с выведением избыточных количеств натрия из организма. При введении диуретиков первоначально АД снижается за счет снижения объема циркулирующей крови и в некоторой степени - работы сердца, ОПСС может несколько возрасти. Через 6-8 недель работа сердца нормализуется, тогда как ОПСС заметно снижается. Это приводит к тому, что АД снижается в среднем на 10-15 мм рт. ст., и этого бывает достаточно при умеренных гипертониях. В более тяжелых случаях диуретики комбинируют с другими антигипертензивными средствами.

При умеренных гипертониях используются обычно тиазидные диуретики. Более сильные диуретики (например, влияющие на петлю Генле) используются при тяжелых гипертониях, сопровождающихся сердечной недостаточностью или циррозом. Калийсберегающие диуретики показаны особенно больным, принимающим сердечные гликозиды.

Побочным действием большинства диуретиков (кроме калийсберегающих) является снижение уровня калия в организме. Хотя умеренная гипокалиемия обычно хорошо переносится больными, она может превратиться в большую проблему у лиц, принимающих сердечные гликозиды, склонных к аритмиям, и при остром инфаркте миокарда. Профилактикой этого осложнения может быть не только прием калия с пищей, но и ограничение приема натрия.

Средства, угнетающие функцию симпатической нервной системы

Это самая многочисленная группа антигипертензивных препаратов. По точкам приложения эти вещества делятся на:

- ✓ средства, влияющие на вазомоторные центры в ЦНС (клофелин, метилдофа),
- ✓ ганглиоблокаторы (гигроний, пирилен),
- ✓ симпатолитики (октадин, резерпин),
- ✓ периферические альфа-1-адреноблокаторы (празозин),
- ✓ бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол).

Большинство из этих препаратов вам хорошо знакомо из предыдущих разделов фармакологии, поэтому мы дадим здесь лишь общую характеристику групп.

Клофелин и метилдофа снижают симпатическую импульсацию из ЦНС на периферию. Этот эффект обусловлен их активирующим влиянием на пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, которые запускают механизм отрицательной обратной связи и уменьшают количество выделяющегося норадреналина. С другой стороны, они способны возбуждать постсинаптические альфа-2-адренорецепторы в ЦНС, что приводит к угнетению активности соответствующих нейронов.

Антигипертензивный эффект метилдофы обусловлен в основном снижением ОПСС при некотором снижении работы сердца. Обычно метилдофа используется для лечения умеренных гипертоний, достоинством препарата является то, что эффект, достигая максимума через 4-6 часов после приема через рот, держится до 24 часов, то есть в большинстве случаев прием раз в сутки бывает достаточен.

Клофелин вызывает снижение АД за счет снижения сердечного выброса и расслабления емкостных сосудов, снижение ОПСС тоже происходит, но имеет меньшее значение. Препарат часто вызывает побочные эффекты в виде сухости рта и сильного седативного действия. Часто первые приемы препарата вызывают преходящее повышение АД.

Ганглиоблокаторы исторически были одними из первых действительно эффективных средств лечения гипертонической болезни. Однако в настоящее время с этой целью они практически не применяются вследствие их низкой селективности. Из-за блокады не только симпатических, но и парасимпатических ганглиев ганглиоблокаторы вызывают запоры, задержку мочи, сухость во рту, нарушают эрекцию.

Симпатолитики (октадин и резерпин) предупреждают выброс норадреналина из нервного

окончания. В результате этого снижается тонизирующее влияние симпатической нервной системы, сосуды расслабляются, ОПСС падает, АД снижается. Антигипертензивный эффект октадина достигает максимума через 10-12 дней, резерпина - через 5-7 дней. Частым побочным эффектом этих препаратов является диарея, а у резерпина еще и усугубление язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Альфа-адреноблокаторы понижают АД за счет блокирования альфа-1-адренорецепторов на артериолах и венах, и, вследствие этого, снижается ОПСС и повышается емкость сосудистого русла. Из группы альфа-адреноблокаторов для лечения гипертонической болезни предпочитают использовать селективные альфа-1-адреноблокаторы, например празозин. Не влияя на пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, празозин не нарушает механизма отрицательной обратной связи в синапсе, следовательно не вызывает излишнего выхода норадреналина в синаптическую щель, а значит - не вызывает тахикардии. Празозин чаще всего назначают в комбинации с диуретиками, так как без них он вызывает задержку солей и жидкости в организме.

Анаприлин, блокатор бета-адренорецепторов, широко используется для снижения артериального давления при умеренной гипертонии. При тяжелых гипертониях он особенно полезен для профилактики рефлекторной тахикардии, вызываемой лечением вазодилататорами. Анаприлин при начальном введении больному снижает артериальное давление преимущественно за счет снижения сердечного выброса, сопровождаемого заметной брадикардией. С продолжением терапии сердечный выброс постепенно возвращается к нормальным цифрам, а АД остается сниженным, что связывают преимущественно с угнетением синтеза ренина в почках. Считается, что анаприлин также снижает симпатическую им-пульсацию из ЦНС на периферию. Анаприлин особенно эффективен при повышенном содержании ренина в сыворотке крови, однако стабильный антигипертензивный эффект проявляется и при нормальном или даже сниженном содержании ренина. Главное побочное действие анаприлина связано с провоцированием бронхоспазма в связи с угнетением бета-2-адренорецепторов гладких мышц бронхов. Этого побочного эффекта лишены селективные бета-1-адреноблокаторы типа метопролол и атенолол, которые являются препаратами выбора при сочетании гипертонии и бронхиальной астмы. Далее, при длительном лечении анаприлином и резкой отмене может проявиться синдром отмены в виде нервозности, тахикардии, повышения АД, иногда частых приступов стенокардии.

Вазодилататоры

В эту группу объединяются препараты, оказывающие свое действие не через взаимодействие с определенными рецепторами, а непосредственно с механизмами сокращения в гладких мышцах сосудов. Здесь можно выделить следующие группы:

- ✓ пероральные вазодилататоры (гидралазин и миноксидил), используемые для длительного амбулаторного лечения гипертонической болезни,
- ✓ парентеральные вазодилататоры (нитропруссид натрия, диазоксид, магния сульфат), используемые для снятия гипертонических кризов,
- ✓ блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), которые могут использоваться в обоих случаях,
- ✓ папаверин и дибазол, которые чаще всего используются для купирования гипертонического криза, но в комбинации с другими средствами могут применяться и перорально для амбулаторного лечения больных.

Механизм действия вазодилататоров различен. Например, миноксидил и диазоксид активируют калиевые каналы, гиперполяризуют мембрану и за счет этого затрудняют сокращение гладких мышц сосудов. Натрия нитропруссид стимулирует образование цГМФ за счет высвобождения из своей молекулы сильного вазодилатора оксида азота. Блокаторы кальциевых каналов препятствуют проникновению кальция внутрь клетки, что снижает сократительные возможности гладких мышц. Сульфат магния также имеет кальциевый механизм - ионы магния замещают ионы кальция внутри клетки. Механизм действия некоторых препаратов (гидралазин, дибазол) до конца не изучен.

Все вазодилататоры расслабляют периферические сосуды и, в связи с этим, снижают ОПСС, а некоторые (натрия нитропруссид) и повышают емкость сосудистого русла. При этом все они запускают компенсаторный механизм повышения АД, опосредуемый преимущественно

барорецепторами и симпатической нервной системой, с вовлечением также ренина, ангиотензина, альдостерона. Поэтому рациональная терапия должна сочетать вазодилататоры с другими анти-гипертензивными средствами, например диуретиками или блокаторами симпатических влияний.

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов

Почки участвуют в регуляции АД не только за счет прямого влияния на ОЦК. Снижение почечного кровотока, симпатическая стимуляция или уменьшение поступления натрия вызывает выделение ренина из коркового слоя почек. Ренин приводит к высвобождению ангиотензина-I, который в легких под действием ангиотензинпревращающего фермента превращается в ангиотензин-II, который обладает выраженной сосудосуживающей активностью за счет возбуждения ангиотензиновых рецепторов в гладких мышцах сосудов. Ангиотензин-II, кроме прессорного действия на сосуды, стимулирует выброс альдостерона из коркового слоя надпочечников и, тем самым, задерживает натрий и воду в организме и, следовательно, повышает ОЦК. Все это вместе вызывает повышение АД. Таким образом, ангиотензин-II может быть причиной повышения АД при стенозе почечных артерий, при некоторых заболеваниях почек, а также при эссенциальной гипертензии после приема диуретиков и ограничения потребления натрия.

Выделяют две группы антагонистов действия ангиотензина-II:

- ✓ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),
- ✓ блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Ингибиторы АПФ предупреждают образование ангиотензина-II из ангиотензина-I. Кроме того, эти препараты угнетают разрушение брадикининов, которые сами или через стимулирование синтеза простагландинов вызывают вазодилатацию, а следовательно, снижение ОПСС. В результате, АД снижается. В отличие от вазодилататоров, ингибиторы АПФ не вызывают рефлекторной компенсаторной стимуляции симпатической нервной системы и, соответственно, могут безопасно использоваться лицами, страдающими стенокардией. Из ингибиторов АПФ чаще всего используется препарат каптоприл. Другой представитель этой группы - эналаприл - является пролекарством, то есть неактивным веществом, из которого в результате метаболизма в печени образуется активный метаболит (эналаприлат), являющийся ингибитором АПФ. Интересно отметить, что, хотя ингибиторы АПФ наиболее эффективны при повышении уровня ренина в сыворотке крови, они проявляют свой эффект и при его нормальных показателях. Побочными действиями препаратов могут быть резкая гипотония при первых введениях, острая почечная недостаточность и гиперкалиемия.

К современным антагонистам ангиотензиновых рецепторов относится препарат лозартан, который устраняет все эффекты ангиотензина-II - сосудосуживающее, альдостеронстимулирующее и симпатомиметическое. В связи с этим лозартан снижает АД за счет снижения ОПСС и повышения диуреза. Кроме того, препарат оказывает благоприятное действие при сердечной недостаточности и стенокардии, поскольку снижает постнагрузку на сердце.

Принципы терапии гипертонического криза

Несмотря на огромное число больных гипертонической болезнью, количество случаев гипертонических кризов относительно невелико. Спровоцированы они бывают, чаще всего, резкой отменой приема длительно используемого анти-гипертензивного средства. Однако в связи с тем, что острое повышение АД является серьезной угрозой для жизни больного, своевременное лечение этого состояния является очень важным. Общими принципами являются быстрое лечение без чрезмерного понижения АД, при контроле поступающей и выделяемой жидкости. Желательно постоянное мониторирование АД в палате интенсивной терапии. Парентеральное введение антигипертензивных средств является обязательным в начале терапии для быстрого купирования криза, однако при достижении контролируемого уровня АД переключение на пероральные средства является желательным для мягкого и длительного снижения АД. Препаратами выбора для парентеральной терапии криза являются нитропруссид натрия, магния сульфат, диазоксид, в последующем желательными пероральными средствами являются каптоприл, празозин, нифедипин.

БРОНХОДИЛЯТОРЫ

Бронходилататоры являются средствами, расширяющими просвет бронхов и бронхиол, и используются для терапии бронхообструктивного синдрома, который является основным клиническим проявлением бронхиальной астмы. Бронхообструктивный синдром характеризуется приступами экспираторной одышки, то есть затрудненного выдоха, вследствие бронхоспазма и гиперсекреции бронхиальных желез. Бронходилататоры не являются единственными средствами лечения бронхиальной астмы - наряду с ними используются противовоспалительные средства, глюкокортикоидные гормоны, муколитики и отхаркивающие препараты. Однако бронходилататоры используются наиболее часто из всех этих препаратов.

К бронходилататорам относят следующие группы препаратов:

- ✓ стимуляторы бета-адренорецепторов,
- ✓ М-холиноблокаторы (группа атропина),
- ✓ препараты миотропного действия (пуриновые производные).

Аэрозольный метод введения бронходилататоров имеет ряд преимуществ. Препарат поступает непосредственно в бронхи, минуя систему кровообращения. При этом не происходит инактивации и разрушения препарата в печени. Это позволяет достигать значительной местной концентрации лекарственного препарата при небольшой дозе и уменьшить его токсические влияния. Лечебный эффект при аэрозольном введении достигается очень быстро. Однако у тяжелобольных с ослабленной мощностью вдоха или при выраженной обструкции бронхов накопившейся слизи затруднен контакт аэрозоля со слизистой оболочкой бронхов. В таких случаях рекомендуют назначать препараты парентерально.

Бета-адреномиметики

Стимуляторы бета-адренорецепторов являются одними из наиболее мощных бронходилататоров. По средству адренергическим рецепторам эти препараты можно разделить на следующие группы:

- ✓ средства, стимулирующие альфа- и бета-адренорецепторы бронхов (адреналин, эфедрин и препараты, куда он входит, - антасман, солутан),
- ✓ средства, стимулирующие бета-1- и бета-2-адренорецепторы (изопроterenол),
- ✓ средства, селективно стимулирующие бета-2-адренорецепторы (сальбутамол, орципреналин, фенотерол).

Ткань легкого содержит 25% бета-1- и 75% бета-2-адренорецепторов. В связи с этим становится ясно, что наиболее предпочтительными средствами являются препараты последней группы, селективно стимулирующие бета-2-адренорецепторы и не имеющие многочисленных побочных эффектов, характерных для препаратов первых двух групп.

Орципреналин (алупент, астмопент) исторически один из первых селективных бета-2-адреномиметиков. Используется в виде аэрозоля, в таблетках и парентерально, действие его проявляется уже на первых минутах и длится до 3-5 часов. Из побочных эффектов характерны тремор и тахикардия, являющаяся следствием его некоторого влияния на бета-1-адренорецепторы сердца.

Сальбутамол - селективный бета-2-адреномиметик, выпускается в виде карманных ингаляторов по 200 доз и в таблетках. Используется для профилактики и купирования приступов бронхиальной астмы, при применении внутрь эффект сохраняется до 4-6 часов.

Фенотерол (беротек). Отличительными особенностями препарата являются большая продолжительность бронхолитического действия (7-8 часов), высокая эффективность при минимальной токсичности. Фенотерол купирует приступы бронхиальной астмы (легкие, средней тяжести и тяжелые) через 3-5 минут после ингаляции, эффект достигает максимума через 30-40 минут. Выпускается в виде дозированного аэрозоля и порошка для ингаляций. Для купирования острого приступа удушья достаточно 1-2 вдохов.

М-холиноблокаторы

Листья дурмана, действующим веществом которых является алкалоид атропин, использовались для лечения астмы сотни лет назад. Интерес к антихолинергическим препаратам возрос в самое последнее время в связи с уточнением патофизиологической роли парасимпатической нервной системы в развитии бронхообструктивных состояний. В частности,

было установлено, что холинергические нервы и рецепторы преобладают в крупных бронхах и их количество уменьшается по направлению к периферии. М-холиноблокаторы вызывают выраженное и стойкое расширение бронхов продолжительностью 6-8 часов и дают меньше побочных реакций, чем адреномиметики. Препараты проявляют более пролонгированное защитное действие при бронхоспазме, вызванном неспецифическим раздражителем, эффективны у больных с ночными приступами удушья. Эффективность антихолинергических средств не снижается в течение многих лет регулярного применения, в то время как чувствительность бронхиального дерева к бета-2-адреномиметикам со временем снижается.

Трентал - отечественный М-холинолитик, выпускается в аэрозольных алюминиевых баллонах (дозированные ингаляторы) по 300 разовых доз. Из побочных эффектов возможна сухость во рту, першение в горле, легкие нарушения аккомодации. В этих случаях уменьшают дозу или увеличивают время между ингаляциями. Препарат можно сочетать с другими бронхорасширяющими средствами. Трентал противопоказан при глаукоме и беременности.

Атровент (ипратропиум бромид) - бронходилатирующий эффект атровента развивается медленно, в связи с чем он рекомендуется для профилактического применения, а не для купирования приступов.

Препараты миотропного действия

Теofilлин является эффективным ингибитором фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению цАМФ в клетке и лежит в основе его расслабляющего действия на гладкие мышцы. Однако препарат является практически нерастворимым в воде соединением, что наряду с относительно низкой эффективностью ограничивает его применение в качестве спазмолитического средства. Применяют его, как правило, как слабое мочегонное средство и в качестве бронхолитика.

Более часто из препаратов этой группы используется эуфиллин (аминофиллин), представляющий собой смесь теofilлина с этилендиамином в отношении 4 : 1, и это придает водорастворимость этому комплексу. Кроме того, этилендиамин повышает спазмолитическое действие теofilлина. Препарат расслабляет бронхиальные мышцы, расширяет коронарные сосуды миокарда, повышает почечный кровоток. Применяют эуфиллин главным образом при бронхиальной астме с явлениями застойной недостаточности в малом кругу кровообращения, а также для снижения внутричерепного давления и для улучшения мозгового кровообращения при инсультах. Вводят препарат, как правило, внутривенно, иногда внутримышечно, но не подкожно, так как он вызывает раздражение тканей. Применение эуфиллина противопоказано при гипотонии и нарушениях сердечного ритма.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

Диуретиками называется группа лекарственных препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на выведение мочи из организма. Процесс образования мочи происходит в почках. Физиологический смысл этого процесса заключается в очищении крови от конечных продуктов метаболизма и ненужных организму веществ. Моча образуется в результате нескольких последовательных этапов: вначале в почечных клубочках фильтруется вся жидкая часть плазмы крови, кроме высокомолекулярных белков и липидов. Это так называемая первичная моча, которой в сутки образуется до 200 литров. В последующем, проходя через канальцы почек и собирательные трубочки, большая часть первичной мочи подвергается реабсорбции (обратному всасыванию), и, в итоге, выводится из организма лишь 1,5-2,0 литра мочи в сутки, в которой в основном находятся вещества, не представляющие ценности для организма. В процессах реабсорбции основную роль играют движения ионов - натрия, калия, хлора и других, а вода играет пассивную роль и движется вслед за ними.

Мочеобразование в организме регулируется вазопрессином, который является гормоном задней доли гипофиза, и минералкортикоидом альдостероном, который синтезируется в коре надпочечников. Оба этих гормона в конечном итоге уменьшают количество образующейся мочи и тем самым приводят к задержке жидкости в организме.

Современные мочегонные средства, таким образом, могут иметь два основных механизма действия - они могут влиять либо непосредственно на процессы мочеобразования в почках, либо на гормональную регуляцию мочеобразования; кроме того, имеются еще так называемые

осмотические диуретики, которые повышают осмотическое давление первичной мочи и тем самым препятствуют ее реабсорбции.

С клинической точки зрения мочегонные средства можно классифицировать на три группы:

- ✓ мочегонные экстренного действия (фуросемид, этакриновая кислота, маннит),
- ✓ мочегонные средней скорости и длительности действия (дихлотиазид, амилорид, триамтерен),
- ✓ мочегонные медленно длительного действия (спиронолактон).

Фуросемид (лазикс) повышает диурез за счет угнетения активной реабсорбции ионов хлора, что сопровождается пассивным угнетением реабсорбции натрия и калия, вследствие чего происходит усиленное выведение из организма воды и солей. Кроме прямого, фуросемид обладает еще и косвенным мочегонным эффектом, происходящим за счет усиления почечного кровотока. Фуросемид увеличивает емкость вен большого круга кровообращения, вследствие чего уменьшает венозный возврат крови к сердцу и снижает преднагрузку на сердце. Этот эффект позволяет использовать препарат при острой сердечной недостаточности. Кроме того, препарат применяют при отеке легких, мозга, при острых отравлениях водорастворимыми ядами. Часто препарат используют для форсированного диуреза - метод экстренного выведения шлаков (ядов) из организма путем назначения сильнодействующих диуретиков в сочетании с приемом большого количества жидкости.

Маннит является многоатомным спиртом, при внутривенном введении которого повышается осмотическое давление плазмы крови, что приводит к притягиванию в кровеносное русло избыточной (в основном, внеклеточной) жидкости из отечных тканей. В результате этого объем циркулирующей крови повышается, поэтому препарат нельзя использовать при сердечной недостаточности и при гипертонической болезни. Маннит фильтруется в клубочках, но обратной реабсорбции не подвергается, поэтому осмотическое давление первичной мочи остается повышенным, в результате чего значительно повышается диурез. Прием маннита приводит к относительно равномерной потере всех ионов, но в меньшей степени, чем фуросемид. Применяют маннит при отеках мозга, токсических отеках легких, для форсированного диуреза при отравлении ароматическими ядами.

Дихлотиазид (гипотиазид) является классическим представителем тиазид-ных диуретиков. Он угнетает реабсорбцию натрия, повышает выведение калия и магния и уменьшает выведение кальция с мочой. Вследствие этого умеренно повышается диурез, снижается ОЦК, уменьшается артериальное давление. Кроме того, дихлотиазид уменьшает чувствительность стенок сосудов к сосудосуживающим агентам, что тоже имеет значение в гипотензивном эффекте препарата. Основное показание к применению тиазидных мочегонных - это артериальная гипертония, при которой они, как правило, являются обязательным компонентом комбинированной терапии.

Основным побочным эффектом фуросемида, гипотиазиды и в меньшей степени маннита является гипокалиемия, то есть снижение количества ионов калия в крови, что приводит к нарушению сердечной деятельности, мышечной слабости, диспепсическим явлениям, вялости, сонливости. Профилактикой этого является одновременное назначение с этими мочегонными препаратов калия (аспракам, панангин) или сочетание этих диуретиков с калийсберегающими мочегонными.

Калийсберегающими диуретиками являются триамтерен, амилорид, спиронолактон. Собственный мочегонный эффект у этих препаратов слабый и в основном они используются для профилактики гипокалиемии при применении тиазидных диуретиков. Спинонолактон является антагонистом альдостероновых рецепторов, поэтому препятствует секреции калия и способствует выведению натрия и воды с мочой. Эффект спиронолактона наступает через несколько дней с начала его курсового применения. Специфическим побочным действием калийсберегающих диуретиков является гиперкалиемия при их самостоятельном применении. Спинонолактон, кроме того, может угнетать выработку собственных половых гормонов, вызывая гинекомастию (увеличение грудной железы) у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Средства, влияющие на сокращения матки, подразделяются на следующие группы:

- ✓ средства, стимулирующие ритмические сокращения матки (окситоцин, питуитрин, простагландины),
- ✓ средства, повышающие тонус матки (алкалоиды и препараты спорыньи),
- ✓ средства, угнетающие ритмические сокращения матки (бета-2-адреномиметики, средства для наркоза и магния сульфат),
- ✓ средства, понижающие тонус шейки матки (атропина сульфат, простагландины).

Окситоцин является гормоном задней доли гипофиза и эффективным маточным средством. Чувствительность к нему матки возрастает с увеличением срока беременности, достигая максимума ко времени родов. Препарат усиливает амплитуду и частоту сокращений матки. В связи с этим основным показанием к назначению окситоцина является слабость родовой деятельности и послеродовые атонические маточные кровотечения. Вводят окситоцин внутривенно капельно.

Окситоцин содержится также в препарате питуитрин, который также имеет в своем составе другой гормон задней доли гипофиза - вазопрессин. В связи с этим питуитрин способен повышать артериальное давление, что может явиться противопоказанием к назначению препарата у рожениц с гипертонией.

В последнее время в акушерской практике широко используются простаг-ландины - динопрост и динопростон. Эти препараты оказывают выраженное влияние на матку, стимулируя ее сократительную активность и расширяя шейку матки. В связи с этим они могут использоваться для родовспоможения, кроме того, они применяются и для проведения медицинских абортов. Препараты оказывают существенное влияние и на другие органы и системы, в частности, могут спровоцировать приступ бронхиальной астмы или язвенной болезни у соответствующих больных.

При преждевременной родовой деятельности или при бурных родах показано применение средств, снижающих сократительную активность матки (токоли-тиков). Таким эффектом обладают бета-2-адреномиметики - фенотерол (партуси-стен) и салбутамол. Механизм их действия связан со стимулированием бета-2-адренорецепторов мускулатуры матки, что ведет к ее расслаблению. Основное показание - угроза прерывания желаемой беременности. Основные побочные эффекты связаны со стимулированием бета-адренорецепторов другой локализации (сердце).

При бурных, стремительных родах, когда имеется опасность сильного повреждения недораскрытых родовых путей, показано использование оксипутирата натрия, который снижает сократительную активность миометрия.

Препараты и алкалоиды спорыньи (эрготамин, эргометрин, эргокристин) не применяются для родовспоможения, так как они могут вызвать асфиксию и гибель плода за счет стойкого повышения тонуса матки. Основное показание к их применению - это маточные кровотечения, в том числе послеродовые. Побочные эффекты препаратов спорыньи связаны с их периферическим альфа-адреномиметическим действием (нарушение трофики тканей вплоть до некрозов) и с влиянием на ЦНС (судороги и психоз).

ГОРМОНЫ

Многие функции нашего организма, помимо нервного контроля, регулируются эндокринными органами, или железами внутренней секреции. Эта регуляция осуществляется путем выработки эндокринными железами специфических химических агентов - гормонов, которые доставляются кровью до органов-мишеней и оказывают свое действие. Основными железами внутренней секреции являются задний отдел гипофиза, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа, яичники у женщин и семенники у мужчин. Функция эндокринных желез также находится под контролем. Непосредственное влияние на функционирование этих желез оказывает передний отдел гипофиза путем выработки так называемых тропных гормонов. В свою очередь, выработка тропных гормонов регулируется гипоталамусом путем выработки так называемых рили-зинг-факторов (статинов и либеринов).

Гормоны щитовидной железы и антитиреоидные вещества

В щитовидной железе вырабатываются два типа гормонов. Первый и основной тип - это

тиреоидные гормоны, имеющие большое значение в регуляции обмена веществ в организме. Ко второму типу относится кальцитонин, который вместе с гормонами паращитовидной железы и витамином D участвует в регуляции обмена кальция и фосфора в организме.

Основными тиреоидными гормонами являются трийодтиронин и тироксин (тетрайодтиронин), в структуре молекулы которых имеется соответственно три или четыре атома йода. Таким образом, для нормального синтеза этих гормонов необходимо постоянное поступление йода в организм. В обычных условиях йода, поступающего с пищей, водой и воздухом бывает вполне достаточно, однако в так называемых эндемичных по йоду территориях, где имеется недостаток этого элемента в природе и к которым относится и наша республика, для профилактики эндемического зоба (разрастания щитовидной железы) необходимо бывает искусственно повысить количество потребляемого населением йода. Обычно это делается йодированием соли.

Тиреоидные гормоны регулируют рост и развитие организма, температуру тела, обмен энергии. Недостаток тиреоидных гормонов у детей может привести к умственному и физическому недоразвитию, у взрослых к нарушению функций многих органов и систем, прежде всего сердечной деятельности, отечности тканей (микседема). С другой стороны, избыток тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз) приводит к характерному симптомокомплексу, называемому Базедова болезнь, - резкое похудание, выпученные глаза, повышение АД, числа сердечных сокращений, аритмии, нарушение трофики периферических тканей (кожа, волосы, ногти).

При недостатке гормонов щитовидной железы используются синтетические аналоги тиреоидных гормонов L-тироксин и трийодтиронин, однако чаще всего используют тиреоидин, представляющий собой смесь тиреоидных гормонов, которую получают из щитовидной железы убойного скота.

При тиреотоксикозе используют антитиреоидные вещества, угнетающие продукцию тиреоидных гормонов. Дийодтирозин структурно очень близок к тиреоидным гормонам, однако не выполняет гормональной роли. Введение его запускает механизм отрицательной обратной связи, и угнетается синтез тирео-тропного гормона в гипофизе. Этот же механизм антитиреоидного действия имеет введение солей йода. Радиоактивный йод действует по-другому - он избирательно накапливается в щитовидной железе и, за счет испускаемых им радиоактивных лучей, вызывает нарушение нормальной структуры клеток щитовидной железы. Еще один препарат этой группы мерказолил оказывает свой эффект за счет нарушения синтеза тиреоидных гормонов непосредственно в самой щитовидной железе.

Гормоны поджелудочной железы

Поджелудочная железа вырабатывает два гормона, оказывающих противоположное действие на углеводный обмен, - инсулин, который способствует утилизации глюкозы периферическими тканями и тем самым снижает содержание глюкозы в крови, и глюкагон, который, наоборот, вызывает повышение количества глюкозы в крови. Поскольку нарушения функции инсулина встречаются много чаще, мы в основном коснемся его.

Дефицит инсулина является основной причиной так называемого инсулин-зависимого сахарного диабета (диабет I типа). Проявлениями сахарного диабета являются повышенный диурез, гипергликемия, глюкозурия, жажда, нарушение трофики тканей, нарушение зрения, кожный зуд и проч. Распространенность диабета очень велика, по разным данным, от 1 до 3% населения страдают этим заболеванием. Однако в 80% случаев регистрируется так называемый инсулинне-зависимый сахарный диабет (диабет II типа), когда собственно дефицита инсулина в организме нет, а нарушена его функция.

Механизм действия инсулина связывают с воздействием на специфические рецепторы на поверхности различных клеток, в частности печени, мышц и жировой ткани, что стимулирует усвоение этими тканями глюкозы из крови. При дефиците инсулина в организме либо вводят его извне (заместительная терапия), либо стимулируют его функцию в организме.

В настоящее время имеется большое число препаратов инсулина, которые могут отличаться по скорости наступления эффекта и длительности действия. Существенным недостатком их, однако, является обязательное парентеральное (чаще подкожное) введение препаратов, поскольку пептидная структура инсулина разрушается кислым содержимым желудка.

Большинство препаратов инсулина получают из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота. В настоящее время методом генной инженерии налажен синтез и человеческого инсулина, однако он стоит много дороже свиного, и поэтому его назначают преимущественно в случаях непереносимости обычного инсулина.

Основным побочным эффектом инсулина является гипокликемия, вплоть до шока, судорог и комы. Профилактикой этого осложнения является правильный режим питания и подбор доз больному. Терапия заключается в даче раствора глюкозы внутрь или введении ее внутривенно. Места инъекций инсулина могут быть поражены липотрофией, то есть склерозирована подкожножировая клетчатка.

Для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета часто используются пероральные сахароснижающие средства. Выделяют три группы сахароснижающих пероральных препаратов:

- производные сульфонилмочевины (бутамид, глибенкламид),
- бигуаниды (глибутид),
- ингибиторы альфа-гликозидазы (акарбоза).

Механизм действия этих препаратов различен. Производные сульфонилмочевины стимулируют выработку собственного инсулина, подавляя секрецию глюкагона, в поджелудочной железе пациента. Бигуаниды повышают утилизацию глюкозы периферическими тканями. Акарбоза угнетает активность фермента альфа-гликозидазы, в результате чего предупреждается расщепление в тонком кишечнике полимеризированных углеводов (крахмала, гликогена) до моносахаров, а следовательно, и их всасывание.

Сахароснижающая эффективность пероральных препаратов существенно ниже, чем инсулина, но при правильной диете применение этих средств позволяет довольно длительно контролировать уровень глюкозы у большой категории больных. Побочным эффектом этих соединений также может быть гипогликемия, но она не носит характер шока и, как правило, бывает при заболеваниях печени или почек, когда элиминация препаратов снижается и поэтому удлиняется их эффект.

Гормоны коры надпочечников

В коре надпочечников синтезируются три группы гормонов - глюкокортикоиды, минералкортикоиды и половые гормоны.

Минералокортикоидные гормоны регулируют водно-солевой обмен в организме. Основным естественным минералокортикоидным гормоном является альдостерон, физиологическая роль которого заключается в задержке ионов натрия и воды в организме и выведении ионов калия. Необходимость введения минералокортикоидов извне появляется при острой или хронической недостаточности функции коры надпочечников. С этой целью чаще всего используют дезоксикортикостерона ацетат. С другой стороны, антагонист альдостерона спиронолактон используется как эффективный калийсберегающий диуретик.

Глюкокортикоидные гормоны играют очень важную роль в организме. Без постоянного поступления глюкокортикоидных гормонов в организм невозможна нормальная работа печени, ЦНС, почек, мышц, системы крови и т.д. Естественными глюкокортикоидными гормонами являются кортизол (гидрокортизон) и кортикостерон.

Механизм действия глюкокортикоидных гормонов связан с проникновением в цитоплазму клетки и воздействием на специфические рецепторы, расположенные на ядре клетки. Это взаимодействие стимулирует синтез специфической РНК, которая, в свою очередь, индуцирует синтез белков и ферментов, опосредующих конкретные эффекты глюкокортикоидных гормонов.

Лечение глюкокортикоидными гормонами может быть заместительным, когда они вводятся в физиологических дозах, и фармакодинамическим, когда вводят дозы, существенно превышающие физиологические. Показанием для заместительной терапии является острая или хроническая надпочечниковая недостаточность. Показаниями для назначения глюкокортикоидных гормонов в высоких дозах являются ревматоидный артрит, ревмокардит, сильная аллергическая реакция, аллергические и воспалительные заболевания кожи, глаз, хронический язвенный колит и др.

Физиологическими эффектами глюкокортикоидных гормонов являются: торможение синтеза и увеличение распада белка в мышцах, коже, жировой ткани, но не в мозге и сердце, а в печени, наоборот, глюкокортикоиды стимулируют синтез белков,

- повышение липолиза (распада жиров), интенсификация синтеза гликогена в печени за счет продуктов белкового и жирового обменов, стимуляция глюконеогенеза (образование глюкозы из неуглеводных продуктов) и торможение процесса утилизации глюкозы периферическими тканями, вследствие этого - гипергликемия,

- повышение синтеза гемоглобина, в результате этого - увеличение числа эритроцитов в периферической крови,

- поддержание нормальной функции сердечно-сосудистой системы за счет потенцирования эффектов катехоламинов (норадреналина и адреналина).

При введении глюкокортикоидных гормонов в фармакодинамических дозах проявляются выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действия, связанные с угнетением миграции лейкоцитов, стабилизацией клеточных мембран, снижением проницаемости капилляров, угнетением синтеза антител.

Глюкокортикоидные гормоны для системного применения можно разделить по длительности действия на три группы:

- короткого действия (до 12 часов) - кортизон и гидрокортизон,
- средней продолжительности действия (до 24-36 часов) - преднизолон, триамцинолон,
- длительного действия (36 часов и выше) - бетаметазон и дексаметазон.

Основным побочным эффектом системного применения глюкокортикоидных гормонов является подавление функции собственных надпочечников. Профилактикой этого является интенсивная, но кратковременная терапия. При необходимости длительной терапии следует проводить постепенную отмену с подключением адренокортикотропного гормона. Из других побочных эффектов могут быть понижение устойчивости к инфекциям, изъязвления желудка, остео-пороз костей, психические расстройства, стероидный диабет.

Имеются препараты глюкокортикоидных гормонов для местной терапии поражений кожи. В этом случае важно обеспечить минимальное резорбтивное действие препарата. Препараты подобного действия, содержащие два атома фтора в своем составе, широко используются в мазях - синофлан, флуцинар, лока-кортен и др.

В последнее время появились ингаляционные лекарственные формы глюкокортикоидных гормонов для лечения бронхиальной астмы. Беклометазон является очень эффективным препаратом подобного применения, который практически не оказывает системного действия. Особенными побочными эффектами его являются дисфония и суперинфекция ротоглоточной области.

Половые гормоны

Контроль над выработкой половых гормонов осуществляют в организме гонадотропины, которые вырабатываются передней долей гипофиза под влиянием гипоталамических релизинг-факторов. К гонадотропинам относятся лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны. У женщин они регулируют циклическую работу яичников, а у мужчин - секрецию андрогенов и сперматогенез.

Женские половые гормоны

Яичники и желтое тело являются основными органами синтеза женских половых гормонов, которые бывают эстрогены и гестагены.

Эстрогены секретируются в яичниках, вызывают развитие вторичных женских половых признаков, оказывают общее анаболическое действие на организм женщины. С наступлением полового созревания яичники начинают циклическую функцию, основным видимым проявлением которой являются менструации. К 45-50 годам менструации исчезают, и наступает менопауза.

Эстрогены применяют для регуляции родовой деятельности, при нарушениях менструального цикла, при остром климактерическом синдроме и др. В настоящее время имеется большое число препаратов-эстрогенов как стероидной структуры (эстрон, эстрадиол), так и синтетических (диэтилстильбестрол, синестрол).

Основными представителями гестагенов являются производные прогестерона, которые синтезируются в желтом теле или в плаценте при беременности. Основным значением гестагенов

является обеспечение благоприятных условий для имплантации яйцеклетки в матке. Соответственно, показаниями для назначения гестагенов являются женское бесплодие, привычные выкидыши, дисменорея.

Естественные женские половые гормоны или их синтетические аналоги входят в состав пероральных противозачаточных препаратов (гормональные контрацептивы). Принцип контрацептивного действия препаратов состоит в торможении секреции гипофизарных гонадотропинов, в результате чего нарушается созревание фолликул и подавляется овуляция. Кроме того, влияя на шейку матки и эндометрий, препараты затрудняют проникновение спермы в матку и ухудшают условия для имплантации яйцеклетки.

Существующие в настоящее время гормональные оральные контрацептивы делятся на две основные группы: комбинированные (эстрогенгестагенные) и гестагенные.

В свою очередь, комбинированные контрацептивы могут быть моно-, двух- и трехфазными, которые отличаются либо постоянным (монофазные), либо изменяющимся (двух- и трехфазные) содержанием эстрогенов в препарате. Важным условием эффективности является строгое соблюдение правильной схемы применения (обычно это 21-дневный прием с перерывом в 7 дней, когда происходит менструация).

Гестагенные препараты делятся на мини-пили (содержат минимальное количество гестагенов), посткоитальные (содержат очень большое количество гестагенов) и длительнодействующие (от 3-5 месяцев до 3 лет) депо-препараты. Эффективность этих препаратов уступает комбинированным, в связи с чем мини-пили, например, используются редко, а пролонгированные препараты рекомендуются обычно женщинам после 35-40 лет.

К настоящему времени накоплен большой опыт применения гормональных контрацептивов в развитых странах, где настороженное, опасливое отношение к этим препаратам сменилось восприятием этих средств как наилучших для фармакологической контрацепции. Этому способствовали:

- оптимизация дозировок гормонов в препаратах (в современных комбинированных контрацептивах количество эстрогенов снижено почти в 100 раз по сравнению с препаратами 15-20-летней давности), в связи с чем существенно снизилась частота побочных эффектов,
- выявление других благоприятных эффектов (нормализация менструального цикла, снижение риска опухоли молочной железы),
- разработка других показаний к применению гормональных контрацептивов (дисменорея, климактерический синдром и даже бесплодие).

Важно отметить, что при отмене препаратов быстро восстанавливается нормальная овуляторная функция и способность к оплодотворению.

Мужские половые гормоны

Мужские половые гормоны синтезируются в яичниках, коре надпочечников и в семенниках у мужчин. Они обладают анаболическим действием на организм человека, а у мужчин определяют развитие и зрелость половых органов, регулируют сперматогенез.

Основным андрогенным гормоном является тестостерон, который может быть использован по следующим показаниям: недоразвитие вторичных половых признаков, импотенция, непреднамеренная кастрация. У женщин применяют тестостерон при раке молочной железы (антиэстрогенный эффект). Анаболическое действие андрогенов позволяет использовать их при выраженном истощении или кахексии у терминально-больных людей. Тестостерон назначают только парентерально (внутримышечно), но есть андрогены для перорального применения - метилтестостерон, которые, однако, уступают по активности тестостерону.

Побочные эффекты у женщин связаны с маскулинизацией (оволосение лица, хриплость голоса, облысение и проч.), у мужчин - угнетение синтеза собственных андрогенов.

Антиандрогены, то есть вещества, угнетающие эффекты мужских половых гормонов, были созданы первично для лечения опухолей простаты, но могут также применяться при юношеских угрях, облысении, гиперсексуальности у мужчин. В группе антиандрогенов выделяют антагонисты рецепторов андрогенов (ципротерон) и ингибиторы 5 α -редуктазы (фермент, превращающий тестостерон в активный продукт) - финастерид. Основной побочный эффект - нарушение нормального сперматогенеза с возможностью развития уродств у плода.

В настоящее время проходят клинические испытания гормональные контрацептивы для мужчин. Некоторые из них, являющиеся комбинацией эстрогенов и гестагенов, снижают потенцию, либидо, вызывает азооспермию, однако могут вызвать феминизацию. Другой препарат подобного действия — госсипол — получают из семян хлопка, он снижает двигательную активность сперматозоидов, уменьшает их количество. Препарат, однако, вызывает много побочных эффектов (диарея, отеки, невриты), а у 20% мужчин — необратимое бесплодие.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибактериальные препараты относятся к этиотропным средствам, которые избирательно подавляют жизнедеятельность микроорганизмов. Достижимое с помощью антибактериальных средств уменьшение числа возбудителей или задержка их размножения облегчает действие защитных сил организма. Для проявления своего действия антибактериальные препараты в большинстве случаев должны проникнуть внутрь клетки, и главным барьером на их пути при этом > является клеточная стенка микроорганизма. По характеру ее строения бактерии делятся на грам-положительные и грам-отрицательные в зависимости от чувствительности к краске Грама. Клеточная стенка грам-положительных бактерий устроена проще и относительно легко проницаема для большинства антибактериальных агентов. Клеточная стенка грам-отрицательных бактерий мною сложнее, в частности имеет большое количество липидов, что служит хорошим барьером для многих антибактериальных препаратов.

Рациональная антибактериальная терапия должна строиться на следующих основных принципах:

1. Правильный выбор антибактериального препарата, основанный на идентификации микроорганизма, проведенного до назначения терапии. При идентификации микроорганизма необходимо использовать антибактериальное средство, имеющее наиболее узкий спектр действия. При этом необходимо оценить чувствительность именно выделенного микроорганизма к именно имеющемуся антибактериальному веществу.

2. При невозможности идентификации проводят эмпирическое лечение чаще всего по принципу зонтика, т.е. назначение препарата широкого спектра, эффективного против большинства наиболее вероятных возбудителей инфекции. Оправданной является комбинированная терапия, обеспечивающая широкий спектр действия, повышающая эффективность одного препарата другим и снижающая риск развития устойчивости микроорганизма к антибактериальному агенту, что особенно важно при эмпирической терапии.

3. Необходимо учитывать факторы, связанные с пациентом, — возраст, локализация инфекции, функции печени и почек, наличие беременности.

4. Путь введения должен быть оптимальным. Пероральный прием препарата допустим при умеренных инфекциях, особенно в амбулаторной практике. Парентеральное введение часто бывает необходимым при острых инфекционных состояниях, требующих экстренной терапии. Поражение некоторых органов требует особых путей введения, например в спинномозговой канал при менингите.

5. Лечение должно быть интенсивным, но не более срока, необходимого для полного излечения.

Идеальное антимикробное средство должно обладать избирательной активностью. Это означает, что оно должно оказывать повреждающее действие по отношению только к микроорганизму, не влияя на макроорганизм. В большинстве случаев избирательность (селективность) действия современных антибиотиков относительна: препараты оказывают повреждающее действие на микроорганизмы в концентрациях, которые в основном безвредны для организма-хозяина. Селективность действия антимикробных средств основана на том, что они ингибируют те биохимические процессы, которые являются жизненно важными для микроорганизмов, но не для макроорганизмов. Для многих антимикробных средств интимный механизм действия окончательно не выяснен.

Антимикробные средства по глубине воздействия на микроорганизм могут оказать бактерицидное или бактериостатическое действие. Бактерицидное действие приводит к гибели микроорганизма, так действуют, например, бета-лактамы, аминогликозиды. Бактериостатическое действие заключается во временном подавлении роста и размножения

микроорганизмов (тетра-циклины, сульфаниламиды).

Клиническая эффективность средств бактериостатического действия зависит от активного участия в уничтожении микроорганизмов собственными защитными механизмами организма-хозяина. Более того, бактериостатический эффект может быть обратим: при отмене препарата микроорганизмы возобновляют свой рост, инфекция вновь дает клинические проявления. Поэтому бактериостатические средства следует применять дольше для обеспечения постоянного терапевтического уровня концентрации препарата в крови.

В случаях тех инфекций, которые не могут быть контролированы только защитными механизмами организма-хозяина (бактериальный эндокардит), необходимо использовать бактерицидные средства, так как при использовании бактериостатических препаратов инфекция возобновляется немедленно после их отмены.

Бактериостатические препараты не следует комбинировать с бактерицидными. Это объясняется тем, что бактерицидные средства эффективны в отношении активно развивающихся микроорганизмов, и замедление их роста и размножения статическими средствами создает устойчивость микроорганизмов к бактерицидным агентам. С другой стороны, сочетание двух бактерицидных агентов, как правило, бывает весьма эффективным.

Однако понятия бактерицидности и бактериостатичности не абсолютны, поскольку очень часто повышение концентрации бактериостатического препарата может дать бактерицидный эффект. В некоторых случаях длительное применение бактериостатических средств может оказать бактерицидное действие по отношению к определенным возбудителям (например, хлорамфеникол по отношению к менингококкам), в то время как бактерицидные средства могут не оказать должного действия (например, пенициллин на энтерококки). Поэтому правильнее говорить о преимущественно бактериостатическом (или бактерицидном) действии препарата в терапевтических дозах.

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики - химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы.

В 1929 году А. Флеминг впервые описал лизис стафилококков на чашечках Петри, загрязненных грибами рода *Penicillium*, а в 1940 году получены первые пенициллины из культуры этих микроорганизмов. По официальным подсчетам, несколько тысяч тонн пенициллинов было введено человечеству за последние сорок лет. Именно с их широким применением связаны разрушительные последствия антибиотикотерапии, в достаточном проценте случаев проводимой не по показаниям. К настоящему времени 1-5% населения большинства развитых стран гиперчувствительны к пенициллинам. С 50-х годов клиники стали местами пролиферации и селекции бета-лактамазапродуцирующих стафилококков, которые в настоящее время преобладают и составляют около 80% всех стафилококковых инфекций. Постоянное развитие резистентности микроорганизмов является основной стимулирующей причиной создания новых и новых антибиотиков, усложнения их классификации.

Классификация антибиотиков

1. Антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо
 - а) пенициллины (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, метициллин, оксациллин, ампициллин, карбоксициллин)
 - б) Цефалоспорины (цефазолин, цефалексин)
 - в) Карбапенемы (имипенем)
 - г) Монобактамы (азтреонам)
2. Макролиды, содержащие макроциклическое лактонное кольцо (эритромицин, олеандомицин, спирамицин, рокситромицин, азитромицин)
3. Тетрациклины, содержащие 4 шестичленный цикла (тетрациклин, метациклин, доксициклин, морфоциклин)
4. Аминогликозиды, содержащие в структуре молекулы аминсахара (гентамицин, канамицин, неомицин, стрептомицин)
5. Полипептиды (полимиксины В, Е, М)
6. Антибиотики разных групп (ванкомицин, фамидин, левомицетин, рифамицин,

линкомицин и др.)

Бета-лактамы антибиотики Пенициллины

Хотя исторически пенициллины были первыми антибиотиками, но до настоящего времени они остаются наиболее широко используемыми препаратами этого класса. Механизм противомикробного действия пенициллинов связан с нарушением образования клеточной стенки.

Выделяют природные (бензилпенициллин и его соли) и полусинтетические пенициллины. В группе полусинтетических антибиотиков, в свою очередь, выделяют:

- пенициллиназоустойчивые препараты с преимущественным влиянием на грам-положительные бактерии (оксациллин),
- препараты широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин),
- препараты широкого спектра действия, эффективные в отношении синегнойной палочки (карбенициллин).

Бензилпенициллин - препарат выбора при инфекциях, вызванных пневмококками, стрептококками, менингококками, бледной трепонемой и стафилококками, не продуцирующими бета-лактамазу. Большинство этих возбудителей чувствительны к бензилпенициллину в суточных дозах 1-10 млн.ЕД. Большинство гонококков характеризуются развитием устойчивости к пенициллинам, в связи с чем в настоящее время они не являются препаратами выбора для лечения неос-ложненной гонореи.

Оксациллин сходен по спектру действия с бензилпенициллином, однако эффективен и в отношении стафилококков, продуцирующих пенициллиназу (бета-лактамазу). В отличие от бензилпенициллина, оксациллин эффективен и при приеме внутрь (кислотоустойчив), а при совместном применении существенно повышает эффективность ампициллина (комбинированный препарат ампиокс). Ампициллин используют в дозах 250-500 мг 4 раза в день, применяют для перорального лечения банальных инфекций мочевыводящей системы, основными возбудителями которых обычно являются грам-отрицательные бактерии, и для лечения смешанных или вторичных инфекций верхних дыхательных путей (синуситы, отиты, бронхиты). Основным отличительным достоинством карбенициллина является его эффективность в отношении синегнойной палочки и протей, и, соответственно, он может использоваться при гнилостных (гангренозных) инфекционных процессах.

Пенициллины могут быть защищены от действия бактериальных бета-лактамаз совместным введением с ингибиторами бета-лактамаз, например клавулановой кислотой или сульбактамом. Эти соединения по структуре напоминают бета-лактамы антибиотики, но сами обладают ничтожно малым антимикробным действием. Они эффективно ингибируют бета-лактамазу микроорганизмов, за счет чего защищают гидролизуемые пенициллины от инактивации этими ферментами и тем самым повышают их эффективность.

Несомненно, что пенициллины являются самыми малотоксичными из всех антибиотиков, однако на них чаще, чем на другие антибиотики, возникают аллергические реакции. Обычно это не опасные кожные реакции (сыпь, покраснение, зуд), жизнеугрожающие тяжелые анафилактические реакции встречаются редко (примерно 1 случай на 50000 больных) и обычно при внутривенном введении. Для всех препаратов этой группы характерна перекрестная гиперчувствительность.

Все пенициллины в больших дозах оказывают раздражающее действие на нервную ткань и резко повышают возбудимость нейронов. В связи с этим в настоящее время введение пенициллинов в спинномозговой канал считается неоправданным. В редких случаях при превышении дозы бензилпенициллина больше 20 млн.ЕД в сутки проявляются признаки раздражения мозговых структур.

Раздражающее действие на ЖКТ пенициллинов для приема внутрь проявляется диспепсическими явлениями, в частности тошнотой, рвотой, диареей, наиболее выражено у препаратов широкого спектра действия, поскольку при их применении часто возникает суперинфекция (кандидоз). Раздражающее действие по путям введения проявляется при внутримышечном введении уплотнением, локальной болезненностью, при внутривенном введении - тромбозом вен.

Цефалоспорины

Ядром структуры цефалоспоринов является 7-аминоцефалоспориновая кислота, чрезвычайно схожая с 6-аминопенициллановой кислотой - основой структуры пенициллинов. Такое химическое строение предопределило сходство антимикробных свойств с пенициллинами при устойчивости к действию бета-лактамаз, так же как и антимикробную активность не только по отношению к грамположительным, но и по отношению к грамотрицательным бактериям.

Механизм антимикробного действия полностью аналогичен таковому пенициллинов. Цефалоспорины традиционно подразделяются на "поколения", определяющие основной спектр их антимикробной активности.

Цефалоспорины первого поколения (цефалексин, цефрадин и цефадроксил) очень активны по отношению к грамположительным коккам, включая пневмококки, зеленящий стрептококк, гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк; а также по отношению к грамотрицательным бактериям - кишечной палочке, клебсиелле, протее. Их используют для лечения инфекций мочевыводящих путей, локализованных стафилококковых инфекций, полимикробных локализованных инфекций, абсцессов мягких тканей.

Цефалоспорины второго поколения (цефуроксим, цефамандол) характеризуются более широким спектром действия по отношению к грамотрицательным бактериям и лучше проникают в большинство тканей. Препараты третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) обладают еще более широким спектром действия, но менее эффективны по отношению к грамположительным бактериям; особенностью этой группы является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, высокая эффективность при менингитах. Цефалоспорины четвертого поколения (цефпиром) рассматриваются как антибиотики резерва и используются при инфекциях, вызванных мультирезистентными штаммами бактерий, и при тяжелых персистирующих внутрибольничных инфекциях.

Побочные эффекты. Так же как и к пенициллинам, к цефалоспорином часто проявляется гиперчувствительность во всех вариантах. При этом возможна и перекрестная чувствительность к пенициллинам и цефалоспорином. Кроме того, возможны местное раздражающее действие, гипопротромбинемия и повышенная кровоточивость, связанные с нарушением обмена витамина К, и тетурамподобные реакции (нарушается метаболизм этилового спирта с накоплением чрезвычайно токсичного ацетальдегида).

Карбапенемы

Это новый класс лекарственных препаратов, структурно подобных бета-лактамам антибиотикам. Первым представителем соединений этого класса является имипенем. Препарат характеризуется широким спектром антимикробного действия и высокой активностью по отношению как к грамположительным, грамотрицательным, так и анаэробным микроорганизмам. Имипенем устойчив к действию бета-лактамаз.

Основные показания к применению имипенема в настоящее время уточняются. Его применяют при резистентное™ к имеющимся другим антибиотикам. Синегнойная палочка быстро развивает устойчивость к имипенему, поэтому его необходимо сочетать с аминогликозидами. Такая комбинация является эффективной для лечения лихорадящих больных с нейтропенией. Имипенем должен быть антибиотиком резерва и предназначен только для лечения тяжелых внутри-больничных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония), особенно при устойчивости микробов к другим антибиотикам или при неустановленном возбудителе, у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом.

Эффективность имипенема может быть повышена комбинированием его с Циластатином, который снижает почечную экскрецию его (комбинированный препарат тиенам).

Побочные эффекты проявляются в виде тошноты, рвоты, кожных высыпаний, раздражения по месту введения. У больных с гиперчувствительностью к пенициллинам может быть повышенная чувствительность и к имипенему.

Монобактамы

Представителем этой группы антибиотиков является азтреонам, являющийся высокоэффективным антибиотиком по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы, гемофильная палочка и др.). Применяют его для лечения септических заболеваний, менингитов, инфекций верхних дыхательных и

мочевыводящих путей, вызванных подобной флорой.

Аминогликозиды

Антибиотики этой группы представляют собой водорастворимые соединения, стабильные в растворе и более активные в щелочной среде. Они плохо всасываются при приеме внутрь, поэтому чаще всего используются парентерально. Оказывают бактерицидное действие за счет необратимого ингибирования белкового синтеза на рибосомах микроорганизма после проникновения препарата в микробную клетку. Аминогликозиды эффективны по отношению к большинству грамположительных и многих грамотрицательных бактерий.

Все аминогликозиды действуют только на внеклеточные микроорганизмы, а проникновение их в микробную клетку - это активный транспортный, энерго-, рН- и кислородзависимый процесс. Аминогликозиды эффективны только по отношению к микроорганизмам, осуществляющим на поверхности клетки такой механизм, примером которых является кишечная палочка. Бактерии, не имеющие такого механизма, не чувствительны к аминогликозидам. Это объясняет отсутствие активности аминогликозидов по отношению к анаэробам, отсутствие эффекта аминогликозидов при абсцессах (в полости абсцесса, в участках некроза тканей), инфекциях костей, суставов, мягких тканей, когда имеет место закисление среды обитания микробов, сниженная кислородная обеспеченность, снижение энергетического обмена. Аминогликозиды эффективны там, где нормальные рН, рО₂, достаточная энергообеспеченность - в крови, в почках. Процесс проникновения аминогликозидов в микробную клетку существенно облегчается препаратами, воздействующими на клеточную стенку, например пенициллинами, цефалоспоридами.

Аминогликозиды используются для лечения инфекций, вызванных грам-отрицательными кишечными бактериями (пневмония, бактериальный эндокардит), или при подозрении на сепсис, вызванный грамотрицательными и бактериями, резистентными к другим антибиотикам. Стрептомицин и канамицин являются эффективными противотуберкулезными препаратами.

Побочные эффекты заключаются в том, что все аминогликозиды оказывают ото- и нефротоксическое действие различной степени выраженности. Ототоксичность проявляется сначала снижением слуха (повреждение улитки) относительно высокочастотных звуков или вестибулярными нарушениями (нарушение координации движений, потеря равновесия). Нефротоксическое действие диагностируется по повышению уровня креатинина в крови или снижению клиренса креатинина почками. В очень высоких дозах аминогликозиды оказывают курареподобное действие вплоть до паралича дыхательной мускулатуры.

Тетрациклины

Тетрациклины - это большое семейство антибиотиков, имеющих сходную структуру и механизм действия. Название группы происходит от химической структуры, имеющей четыре конденсированных кольца.

Механизм антибактериального действия связан с угнетением синтеза белка в рибосомах, то есть для достижения его необходимо проникновение препарата внутрь микроорганизма. Все тетрациклины оказывают бактериостатический эффект и обладают широким спектром антибактериального действия. Спектр их действия включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также рикетсии, хламидии и даже амёбы.

К сожалению, в настоящее время многие бактерии выработали устойчивость к этой группе антибиотиков вследствие первоначально неоправданно широкого их использования. Устойчивость, как правило, связана с предупреждением проникновения тетрациклинов внутрь микроорганизма.

Тетрациклины довольно хорошо всасываются из верхних отделов тонкого кишечника, однако одновременный прием молока, продуктов, богатых катионами кальция, железа, марганца или алюминия, а также сильно щелочная среда существенно ослабляют их всасывание. Препараты относительно равномерно распределяются в организме, но плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Однако препараты хорошо проникают через гематоплацентарный барьер и способны связываться с растущими костями и зубами плода. Выводятся в основном желчью и частично почками.

Побочные эффекты - тошнота, рвота, диарея вследствие подавления собственной кишечной флоры. Нарушение развития костей и зубов у детей вследствие связывания ионов кальция. При

длительном применении возможно токсическое действие на печень и почки, а также развитие фотосенсибилизации.

Макролиды

Представителями старого поколения этой группы антибиотиков являются эритромицин и олеандомицин. Они являются антибиотиками узкого спектра, эффективными в основном против грамположительных бактерий, угнетая синтез белка. Препараты плохо растворимы в воде, поэтому используются, как правило, внутрь. Однако таблетка должна быть покрыта оболочкой для защиты от разрушающего действия желудочного сока. Выводится препарат преимущественно почками. Эритромицин является препаратом выбора при дифтерии, а также хламидийных инфекциях дыхательных путей и мочеполовой системы. Кроме того, из-за весьма сходного спектра действия, эта группа препаратов является заменителем пенициллинов при аллергии к ним.

В последние годы внедрены препараты нового поколения из этой группы - спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед). Они являются препаратами широкого спектра, оказывая в основном бактерицидный эффект. Они обладают хорошей биодоступностью при приеме внутрь, хорошо проникают в ткани и специфически накапливаются в местах инфекционно-воспалительного процесса. Применяются при нетяжелых формах инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, отитах, синуситах и т.д.

Макролиды в целом являются малотоксичными препаратами, но в результате раздражающего действия могут вызвать диспепсические явления при приеме внутрь и флебиты при внутривенном введении.

Полимиксины

Эта группа включает антибиотики полипептидной природы эффективные против грамотрицательной флоры. Вследствие выраженной нефротоксичности, все полимиксины кроме В и Е не рекомендуются к применению. Механизм их действия заключается в прилипании к клеточной стенке грамотрицательных микроорганизмов и из-за этого нарушение проницаемости ее для питательных веществ. Грам-положительные бактерии устойчивы к действию полимиксинов, поскольку они не имеют в составе стенки липоидов, необходимых для фиксации этих антибиотиков. Из кишечника они не всасываются, а при парентеральном введении проявляется их сильная нефротоксичность. Поэтому используются они либо местно, либо локально - плевральная полость, суставная полость и др. Выводятся преимущественно почками. Из других побочных эффектов характерны нарушения вестибулярного аппарата и расстройства чувствительности.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Сульфаниламиды являются семейством синтетических антибактериальных препаратов, имеющих в своей структуре сульфаниламидное кольцо. Несмотря на большие достижения в производстве эффективных антибиотиков, сульфаниламиды на сегодня остаются среди наиболее часто используемых антибактериальных агентов. Это связано, прежде всего, с их дешевизной, а также применяемыми в последнее время комбинациями сульфаниламидов с триметопримом.

Механизм антибактериального действия сульфаниламидов заключается в конкурентном антагонизме с парааминобензойной кислотой (ПАБК), которая необходима микроорганизму для синтеза фолиевой кислоты, которая, в свою очередь, необходима для синтеза пуриновых оснований. Блокирование этой метаболической цепочки ведет к прекращению роста и размножения микроорганизма, то есть к бактериостатическому эффекту. При этом, однако, рост и размножение микроорганизма могут быть возобновлены при снижении концентрации сульфаниламидов и повышении концентрации ПАБК.

Сульфаниламиды оказывают свой эффект на большинство грам-положительных и грамотрицательных бактерий. Препаратами выбора эти препараты являются в случае нелеченой инфекции мочевыводящих путей. Кроме того, весьма эффективным является назначение невсасывающихся в кишечнике сульфаниламидов внутрь для временного ингибирования роста кишечной флоры перед операциями на ЖКТ. Однако в настоящее время многие штаммы менингококков, стрептококков, стафилококков, пневмококков и гонококков устойчивы к

действию сульфаниламидов.

Большинство сульфаниламидов принимаются внутрь и, всосавшись, хорошо проникают во все органы и ткани, включая головной и спинной мозг. В печени они подвергаются ацелированию, что делает их неактивными и водорастворимыми. Выводятся ацелированные производные почками. Особенностью фар-макокинетики уросульфана является то, что он не подвергается ацелированию и выводится в активной форме почками, и поэтому особенно эффективен при инфекциях мочевыводящих путей. Характерной отличительной чертой сульфаниламидного препарата фталазол является то, что он практически не всасывается в ЖКТ и оказывает свое антибактериальное действие в просвете кишечника.

Механизм действия сульфаниламидов является причиной особенности клинического применения этих препаратов. Рекомендуется начинать лечение сульфаниламидами с назначения ударной дозы препарата, которая для большинства из них составляет 2 г. Это необходимо для создания в организме сразу высокой концентрации препарата для эффективного антагонизма с ПАБК.

Побочными эффектами являются аллергические и диспепсические явления, фотосенсибилизация, а также нарушения со стороны крови в виде апластической анемии или агранулоцитоз. Довольно часто ацелированные производные сульфаниламидов выпадают в осадок в почках, особенно в нейтральной или кислой среде. Поэтому при лечении этими препаратами рекомендуется принимать щелочные минеральные воды или бикарбонат натрия.

В последнее время с целью повышения эффективности сульфаниламидов широко используется их комбинация с триметопримом (бисептол, бактрим). Триметоприм обладает собственным антибактериальным действием за счет угнетения процесса образования тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой. При этом сочетание его с сульфаниламидными препаратами приводит к значительному синергизму антибактериального действия, которое становится бактерицидным. Эта комбинация бывает весьма эффективной при хронических инфекциях мочеполовой системы. Из побочных эффектов наиболее типичным является нарушение картины периферической крови - мегалобластическая анемия, гранулоцитопения.

ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ

Первым антибактериальным препаратом из группы хинолонов была нали-диксовая кислота (неграм). Она эффективна при инфекциях, вызванных грам-отрицательной флорой, что и отразилось в названии препарата. Показаниями к применению являются в основном инфекции мочевыводящих путей, поскольку, во-первых, препарат в основном выделяется в неизменном виде почками и, во-вторых, инфекции МПС обычно вызываются грам-отрицательными микроорганизмами. Однако к налидиксовой кислоте довольно быстро (несколько дней) развивается привыкание, поэтому в настоящее время потерял свое значение.

Новым поколением эффективных антибактериальных средств среди хинолонов стали их фторпроизводные, которые получили название фторхинолоны. Они характеризуются широким спектром антимикробного действия, высокой бактерицидной активностью и эффективностью по отношению к внутриклеточно расположенным микробам. Препараты имеют высокую биодоступность при приеме внутрь, а некоторые имеют и парентеральные лекарственные формы, хорошо переносятся большинством пациентов.

К препаратам этой группы относятся ципрофлоксацин, пефлоксацин, оф-локсацин и другие. Механизм антибактериального действия препаратов связан с угнетением фермента ДНК-гиразы, которая является катализатором укладки ДНК в суперспираль. Вследствие этого нарушается функция ДНК, а в последующем и РНК микроба. К фторхинолонам чувствительны кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, бруцеллы, клебсиеллы, хламидии, синегнойная палочка. По отношению к стафилококкам и стрептококкам фторхинолоны менее эффективны, практически неэффективны по отношению к анаэробам.

Показаниями к применению фторхинолонов являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кишечные инфекции (брюшной тиф, холера), инфекции мочевыводящих путей, гонорея, менингит, вызванный грам-отрицательной флорой, туберкулез.

Специфическими побочными эффектам являются артропатии (волдыри, трещины и эрозии

на суставных поверхностях, соединительнотканное перерождение хрящевой ткани), артралгии, миалгии, кристаллурия, особенно при сдвиге рН в щелочную сторону, кандидоз ротовой полости или вагинальный. Также возможно развитие диспепсических явлений, сонливости или бессонницы, аллергических реакций. Вследствие высокой вероятности поражения суставов и связок, особенно у развивающегося организма, противопоказаниями к применению препаратов являются беременность, лактация, детский возраст, пожилой возраст. Ионы железа, магния, цинка и висмута образуют с фторхинолонами хелатные соединения и препятствуют их всасыванию, поэтому не следует применять эти препараты с антацидами или с пищей, богатой этими катионами.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Туберкулез считался одним из самых опасных инфекционных заболеваний, которое было абсолютно смертельным примерно до середины 20 века. Однако большие успехи химиотерапии существенно изменили картину распространенности, клиники и исходов туберкулеза. Во многих развитых странах идет неуклонная тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. В то же время в большинстве развивающихся стран заболеваемость либо остается стабильно высокой, либо даже растет.

В нашей стране до 1990 г. шло снижение заболеваемости туберкулезом. Этому способствовали хорошо налаженная система предупреждения, раннего выявления, лечения и реабилитации подобных больных. Однако с развалом СССР и с ухудшением общей экономической ситуации во всех бывших республиках СССР, а ныне независимых государствах, идет бурный рост заболеваемости туберкулезом. В частности, в России заболеваемость туберкулезом по сравнению с 1990 г. возросла в примерно в 3-5 раз, а в отдельных регионах - в 10 и даже 100 раз. Причинами подобного роста заболеваемости являются увеличение числа мигрантов (беженцы, сезонные рабочие, эмигранты), ведение войн, безработица, стрессы, увеличение числа заключенных, ухудшение экологии, плохие жилищные условия, рост алкоголизма и наркомании. Кроме того, большой проблемой в настоящее время является сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, поскольку присоединение любой из этих инфекций к другой приводит к существенному утяжелению процесса с быстрым неблагоприятным исходом.

Причиной заболевания является микобактерия туберкулеза, или туберкулезная палочка, или палочка Коха по имени ее первооткрывателя. Источником заболевания является, как правило, больной туберкулезом, активно выделяющий микобактерию.

Успех в лечении туберкулеза во многом зависит от раннего выявления и интенсивной терапии. С середины нашего столетия и до настоящего времени основным в лечении туберкулеза является химиотерапия.

Согласно международной классификации все противотуберкулезные препараты делятся на три класса по эффективности:

класс А - наиболее эффективные препараты (изониазид и другие производные гидразида изоникотиновой кислоты, антибиотики рифамицин и рифампи-цин),

класс В.— препараты средней эффективности (стрептомицин, этамбутол, этио-намид, циклосерин и др.), - класс С - наименее эффективные препараты (ПАСК и тиацетазон).

Изониазид является самым активным противотуберкулезным препаратом. Механизм антибактериального действия заключается в угнетении синтеза компонентов клеточной стенки микобактерии. При приеме внутрь хорошо всасывается и довольно равномерно распределяется в организме, в том числе проникает и в ЦНС. Он хорошо проникает через мембраны клеток, поэтому эффективен против микобактерий как внеклеточных, так и внутриклеточных. Выводится препарат почками частично в неизменном виде, частично в виде ацетилированных производных. Суточная доза составляет 100-300 мг. Побочные эффекты препарата зависят от длительности терапии и дозы препарата. Основным побочным эффектом является поражение центральной и периферической нервной системы, которое связано с относительным дефицитом пиридоксина при использовании изо-ниазида. Профилактикой и лечением невритов является назначение 10 мг витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорида) на каждые 100 мг изониазида. Другими побочными эффектами могут быть поражение печени, особенно часто у алкоголиков, и аллергические реакции.

Рифампицин - относится к группе антибиотиков. Механизм действия связан с угнетением синтеза РНК в микобактерий. При сочетании с изониазидом дает выраженный бактерицидный эффект. Хорошо всасывается из ЖКТ и равномерно распределяется в организме. Выводится преимущественно желчью. Суточной дозой является 600 мг при совместном приеме с изониазидом. Применение препарата вызывает окрашивание в оранжевый цвет мочи, пота, слюны и слезы, хотя это и неопасно. Из побочных эффектов наблюдаются поражения печени, нарушения кровотока.

Этамбутол - эффективный препарат, однако к нему быстро развивается устойчивость, если он принимается отдельно. Механизм действия не выяснен. Хорошо всасывается из ЖКТ, выводится частично почками, частично желчью.

Обычной терапевтической дозой является 15-20 мг/кг. Типичным побочным эффектом является нарушение цветного зрения, которое при своевременной отмене препарата бесследно проходит.

Стрептомицин - был одним из самых первых действительно эффективных противотуберкулезных препаратов. Он и до сих пор остается важным препаратом в терапии туберкулеза. Главным его показанием к применению являются токсические, угрожающие жизни, формы туберкулеза, особенно менингит, многоочаговый и диссеминированный туберкулез. Обычной дозой является 0,5-1,0 г препарата в/м раз в день. Препарат имеет, как и все аминогликозиды, выраженное токсическое действие на восьмую пару черепно-мозговых нервов, что проявляется нарушениями слуха и вестибулярного аппарата. Нефротоксичность препарата также является существенным фактором, ограничивающим его длительное применение.

Лечение туберкулеза имеет свои особенности, зависящие от давности, формы и тяжести заболевания, а также от сопутствующих заболеваний. Общими принципами терапии первично выявленного туберкулеза являются:

- ✓ комбинированная терапия. Как правило, назначают сразу три противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид), а иногда даже четыре (добавляют стрептомицин или этамбутол). Это необходимо для предупреждения развития устойчивости микобактерии, которая быстро происходит при монотерапии.
- ✓ длительная терапия. Средняя длительность терапии туберкулеза составляет 9-12 месяцев, но иногда может быть и дольше.
- ✓ терапия должна сопровождаться сбалансированным питанием, рациональным режимом физической нагрузки; курс терапии должен быть завершён реабилитацией в санаторно-курортных условиях.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Раковая опухоль характеризуется неконтролируемым размножением клеток, проникновением в ткани и метастазами. В настоящее время насчитывается более ста различных видов раковых опухолей, имеющих характерные особенности, в частности чувствительность к противоопухолевым агентам. Частота, географическое распределение и особенности специфических видов злокачественных опухолей зависят от разнообразных причин, включающих пол, возраст, расу, генетическую предрасположенность и воздействие канцерогенов окружающей среды. Считается, что важнейшим из этих факторов является последний. Химические канцерогены, имеющиеся в сигаретном дыме, а также нитрокрасители и бензины достоверно вызывают развитие опухолей у животных и человека. Кроме того, показано, что причиной опухоли могут быть определенные вирусы. Однако в большинстве случаев конкретную причину появления опухоли идентифицировать не удается.

Следует помнить, что большинство опухолей появляются в результате клонирования одной единственной клетки. Причиной ее неконтролируемого размножения являются ряд последовательных изменений в генетическом аппарате, которые приводят к появлению выраженных агрессивных характеристик этого клона клеток. В результате этого опухолевые клетки начинают проникать в другие окружающие ткани, а также способны переноситься жидкостями организма в другие органы и ткани.

Существуют три основных метода терапии опухолевых заболеваний в настоящее время - хирургический, лучевой и химиотерапия. Применение каждой из них определяется типом и

стадией заболевания. Химиотерапия изолированно применяется лишь для лечения малого числа опухолевых процессов, однако она практически всегда дополняет два других метода лечения.

Эффективность практически всех противоопухолевых агентов связана с влиянием на клеточный цикл размножения, то есть препараты оказывают губительное воздействие на все активно делящиеся клетки. Отсюда следует: 1) клетки опухоли, которые не размножаются в данный момент, не затрагиваются противоопухолевой терапией, однако при благоприятных обстоятельствах они могут перейти в стадию размножения и обусловить ремиссию опухолевого процесса, 2) любые интенсивно делящиеся клетки организма могут быть повреждены противоопухолевыми препаратами.

Поэтому все противоопухолевые средства в большей или меньшей степени вызывают нарушение кроветворения, стерилизацию, замедление роста у детей, ухудшение ранозаживления, выпадение волос и тератогенный эффект. Основными группами противоопухолевых средств являются:

- ✓ алкилирующие агенты;
- ✓ антиметаболиты,
- ✓ противоопухолевые антибиотики,
- ✓ препараты растительного происхождения,
- ✓ гормоны и их антагонисты,
- ✓ разные синтетические агенты.

Алкилирующие препараты - они имеют в своем составе или способны образовывать алкильные группировки, которые способны ковалентно связываться с различными клеточными элементами и, что особенно важно, с ДНК. Алкилируя ДНК, эти препараты препятствуют процессам считывания информации и репликации, что приводит к гибели клетки. Алкилирующие агенты особенно эффективны против делящихся клеток. К этой группе препаратов относятся такие препараты, как циклофосфан, новэмбехин, миелосан, нитрозометилмочевина. Побочными эффектами являются угнетение кроветворения, диспепсические расстройства (рвота, понос).

Антиметаболиты являются антагонистами естественных метаболитов клетки, представляя собой их близкие структурные аналоги. Эта группа включает в себя аналоги пурина (меркаптопурин), пиримидина (фторурацил) и фолиевой кислоты (метотрексат). Механизм их действия связывают с нарушением синтеза жизненно важных для клетки компонентов ДНК и РНК. Меркаптопурин и метотрексат чаще всего используют при опухолях крови, тогда как фторурацил весьма эффективен при солидных опухолях - раке молочной железы, желудка, кишечника.

Противоопухолевые антибиотики - оказывают свое действие не только на микроорганизмы, но и на делящиеся клетки макроорганизма. Механизм их действия связывают с угнетением синтеза нуклеиновых кислот. К ним относятся дактиномицин, оливомин, рубомицин, блеомицин и другие. Кроме типичных для всех противоопухолевых средств побочных эффектов, препараты этой группы способны вызвать кандидоз - поражение дрожжеподобными грибами. Кроме того, они обладают выраженным раздражающим и иммунодепрессивным действием.

Препараты растительного происхождения - представляют собой алкалоиды различных растений. Механизм их действия не до конца выяснен. Винкристин и винбластин используют для парентерального введения, подофиллин может применяться внутрь, а колхамин используется только местно.

Гормоны и их антагонисты - применяются в основном при гормонозависимых опухолях яичников, матки и молочных желез у женщин и раке простаты у мужчин. Принцип лечения состоит в применении гормонов противоположного пола для угнетения стимулирующего влияния на рост опухоли собственных половых гормонов. Например, при раке простаты вводят эстрогены, а при раке молочной железы - андрогены. Другое направление в подобной терапии заключается в создании антагонистов естественных гормонов (антагонист эстрогенных гормонов - тамоксифен, антагонист андрогенных гормонов - флутамид).