

В. В. ГОДОВАН

ФАРМАКОЛОГИЯ В РИСУНКАХ И СХЕМАХ

В 2-х томах

Том 2



ОДЕССКИЙ
МЕДУНИВЕРСИТЕТ

В. В. Годован

ФАРМАКОЛОГИЯ В РИСУНКАХ И СХЕМАХ

В 2-х томах

Том 2

*Под редакцией члена-корреспондента
АМН Украины, доктора медицинских наук,
профессора В. И. Кресюна*



Одесса
Одесский медуниверситет
2009

ББК 52.81
Г 59
УДК 615.015

Автор: В. В. Годован

Рецензенты: зав. кафедрой фармакологии Луганского государственного медицинского университета МЗ Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор В. Д. Лукьянчук

зав. кафедрой экспериментальной и клинической фармакологии с клинической иммунологией и аллергологией Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор В. Н. Бобырев

В данном руководстве, состоящем из двух томов, отражены вопросы общей и частной фармакологии, кратко изложена история создания лекарственных средств, представлены современные классификации фармакологических групп, обобщены данные о фармакокинетике, фармакодинамике и фармакотоксикодинамике применяемых в современной медицинской практике лекарств. Материал освещен в интеграции с другими медико-биологическими и клиническими дисциплинами. Особое, уникальное место в издании занимает схематичное изложение механизмов действия лекарственных средств и развивающихся в результате этого эффектов.

Книга представляет интерес для врачей, научных работников, преподавателей вузов, студентов.

*Рекомендовано к изданию Ученым советом
Одесского государственного медицинского университета
Протокол № 1 от 01.09.2008 г.*

© В. В. Годован, 2009

© Одеський державний
медичний університет, 2009

ISBN 978-966-443-019-4

Раздел V
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

Тема 15
**КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.
СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.
НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТониКИ**



СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

(греч. glikis — сладкий) вещества растительного происхождения, состоящие из 2 частей: безазотистой (агликона) и сахаристой (гликона), обладающие кардиотоническим и кардиотрофическим действием, применяемые для лечения сердечной недостаточности



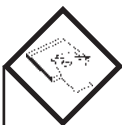
Наперстянка
(*Digitalis*)



Горюцвет
(*Adonis vernalis*)



Ландыш
(*Convallaria*)



ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- 1785 г.** У. УАЙТЕРИНГ ввел в клиническую практику наперстянку
- 1865 г.** Е. В. ПЕЛИКАН исследовал действие строфанта на сердце лягушки
- 1880-е гг.** В клинике С. П. БОТКИНА и лаборатории И. П. ПАВЛОВА были



У. Уайтеринг



С. П. Боткин

детально исследованы и внедрены в клинику другие лекарственные растения, содержащие сердечные гликозиды (СГ) — горицвет (Н. А. Бубнов), ландыш (И. П. Богоявленский), морозник (Н. Я. Чистович)

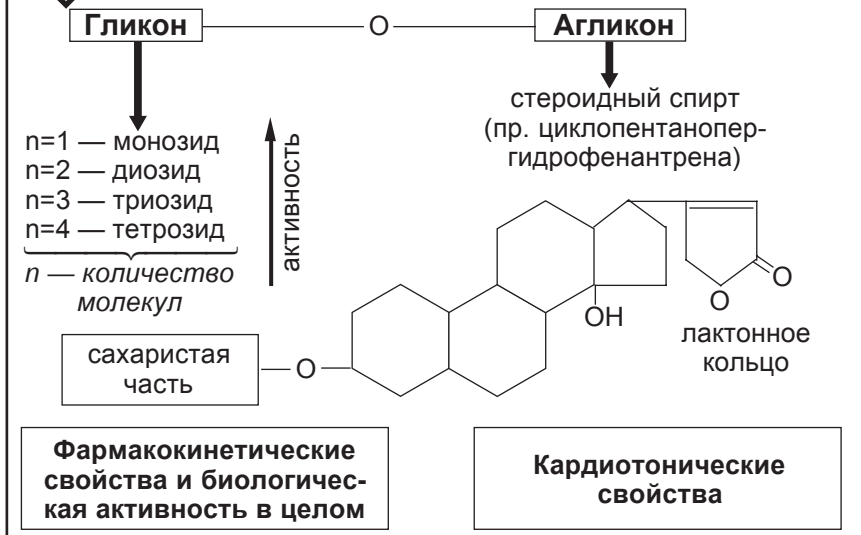


КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- ◆ **Длительного действия с выраженными кумулятивными свойствами препараты:**
 - наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*) — дигитоксин, кордигит, листья
 - наперстянки ржавой (*Digitalis ferruginea*) — дигален-нео
- ◆ **Средней продолжительности действия и средним кумулятивным эффектом препараты:**
 - наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) — дигоксин, целанид, лантозид, медилазид
 - горицвета весеннего (*Adonis vernalis*) — адонизид, настой травы
 - желтушника рассеянного (*Erysimum diffusum*) — кардиовален (комплексный: + адонизид)
- ◆ **Быстро и непродолжительного действия с незначительной кумуляцией препараты:**
 - строфанта (*Strophanthus*) — строфантин К (Комбе)
 - ландыша майского (*Convallaria majalis*) — коргликон, настойка ландыша
 - морского лука (*Seillamarina*) — мепросцилларин



СТРОЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ



ФАРМАКОДИНАМИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Кардиальные эффекты

◆ Влияние на сократительную функцию миокарда:

- «+» инотропное (систолическое) — усиление и укорочение систолы
- «+» тонотропное — ↑ тонуса миокарда

◆ Влияние на сократительную функцию миокарда:

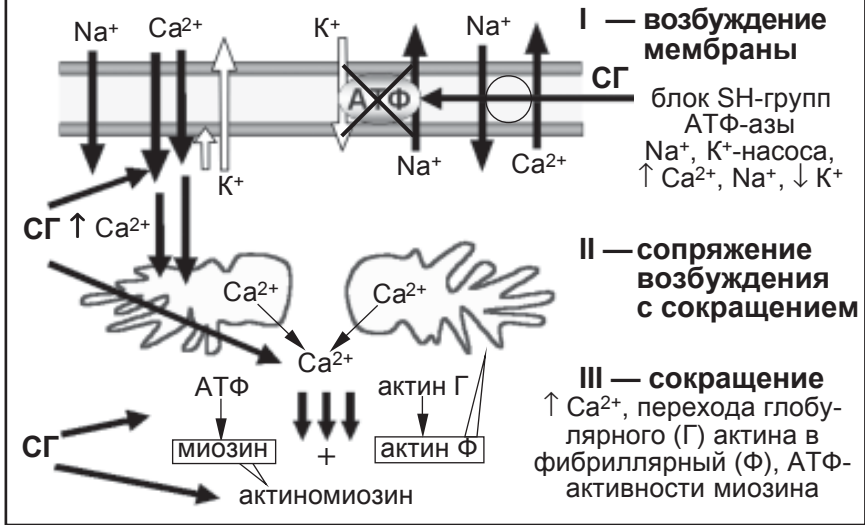
- «-» хронотропное (диастолическое) — ↓ частоты сердечных сокращений
- «-» дромотропное — ↓ проводимости
- «+» батмотропное — ↑ возбудимости



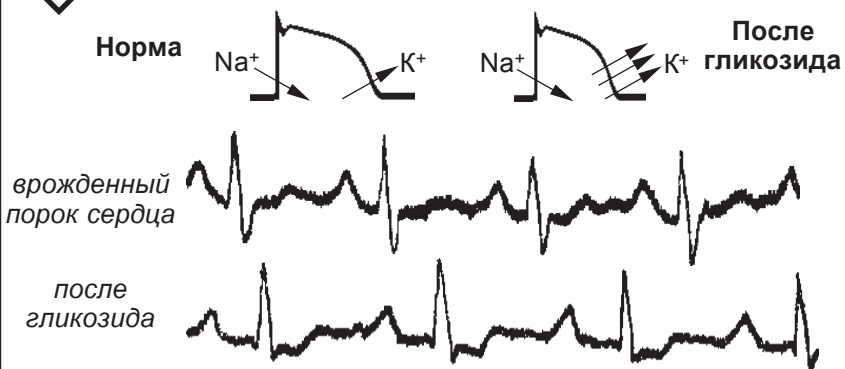
P. S. Эти эффекты характеризуют терапевтическую фазу, но, как правило, последние два эффекта наиболее выражены при передозировке (токсическая фаза) и рассматриваются как нежелательные, за исключением применения «-» дромотропного при наджелудочковых тахикардиях



МЕХАНИЗМ КАРДИОТОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ



ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ



В терапевтических дозах:

- \downarrow зубца Т (ранний признак — \uparrow тканевого обмена), \downarrow ST ниже изоэлектрической линии, \downarrow QRST, \uparrow R (проявления «+» инотропного);
- \uparrow интервалов PP («-» хронотропного)
- \downarrow PQ («-» дромотропного)



ФАРМАКОДИНАМИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Из механизма «+» инотропного эффекта вытекает, что:

- ◆ Ca^{2+} — синергист СГ
- ◆ K^+ и донаторы SH-групп (унитиол и др.) — антагонисты СГ
- «+» тонотропное — ↓ размеров дилатированного сердца
- «-» хронотропное (диастолическое):
 - ✓ ↑ вагусных влияний рефлекторно с барорецепторов синокаротидной зоны и миокарда — «вагальный фактор»
 - ✓ ↓ рефлекторной тахикардии за счет прямого антиадренергического влияния — «экстравагальный фактор»
- Кардиотрофическое: восстановление энергетического, липидного баланса, ↓ потребности в O_2 , стабилизация лизосом, ↓ тканевой гипоксии



ФАРМАКОДИНАМИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Некардиальные эффекты

- ◆ Гемо- и лимфодинамика:
 - ↑ ударного и минутного объема крови
 - АКД ↓↑ (нормализация)
 - ↓ венозного давления (разгрузка венозной части большого круга)
 - ↓ диастолического давления в желудочках, напряжения стенок желудочков, ↑ субэндокардиального кровотока
 - ↓ давления в сосудах малого круга (нормализация газообмена → исчезновение цианоза, одышки, гипоксии тканей, метаболического ацидоза)
 - ↑ общего и мозгового кровообращения
 - ↑ лимфообращения сердца



P. S. В зависимости от дозы — 2-фазность действия: терапевтические дозы — расширение кровеносных и лимфатических сосудов (строфантин) или индифферентность (наперстянка); токсические и высокие дозы — их сужение



ФАРМАКОДИНАМИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Некардиальные эффекты

- ◆ **Почки** — диуретический эффект за счет:
 - ↑ почечного кровотока и клубочковой фильтрации
 - ↓ реабсорбции воды, Na^+ и Cl^- :
 - ✓ ↓ активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы канальцевого эпителия и блокада SH-групп других ферментов энергообеспечения процессов реабсорбции Na^+ и Cl^-
 - ✓ ↓ синтеза и активности альдостерона и антидиуретического гормона
- ◆ **Свертывание крови** — ↓ свертывания крови (коргликон), ↑ свертывания крови (наперстянка, строфантин)
- ◆ **ЦНС** — седация (препараты ландыша, горьцвета)



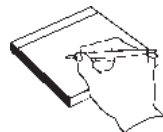
ФАРМАКОКИНЕТИКА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

| Показатели | Группа наперстянки | Группа строфанта |
|------------------------|---|--|
| Всасывание в ЖКТ | 70–96 % (неполярные липофильные), возможна инактивация микрофлорой — 10 % | 3–8 % (полярные водорастворимые) |
| Путь введения | Энтеральный, в/в (30–50 мин) | в/в! (через 2–5 мин) |
| Связь с белками | Прочная (20–97 %) | Слабая (10–20 %) |
| Распределение | Равномерное, медленное проникновение в миокард | Равномерное, быстрое проникновение в миокард |
| Коэффициент элиминации | 7–20 %, энтеропеченочный путь! | 40 % |
| $T_{1/2}$ | Дигоксин — 40 ч дигитоксин — 168 ч | 20–25 ч |
| Кумуляция | Выраженная! | Слабая |



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- ◆ **Острая сердечная недостаточность** (коргликон, строфантин К, дигоксин в/в, разведение только *на растворе натрия хлорида!*)
- ◆ **Хроническая сердечная недостаточность:** декомпенсированные пороки сердца, кардиосклероз, перегрузка миокарда при артериальной гипертензии (АГ) и др. (для перорального приема, см. далее тактику назначения)
- ◆ **Профилактика сердечной недостаточности**
- ◆ **Наджелудочковые (!) тахикардические нарушения ритма сердца и проводимости:** пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий (мерцательная аритмия), трепетание предсердий
- ◆ **Полная атриовентрикулярная блокада, не обусловленная интоксикацией СГ**



ТАКТИКА ДОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Принципы дигитализации

- **Фаза насыщения** (введение оптимальной насыщающей или полной индивидуальной дозы, то есть дозы, введенной парентерально или внутрь, приводящей к достижению оптимального терапевтического эффекта у конкретного больного):
 - ✓ *быстрая* (в течение 1 сут 100 % полной дозы)
 - ✓ *средняя* (3–4 сут; в 1-е сутки — 1/2 полной дозы)
 - ✓ *медленная* (5–7 сут; в 1-е сутки — 1/4 полной дозы)
- **Фаза поддерживающей терапии** (годами): поддерживающая доза = полная доза × коэффициент элиминации (%) / 100 %

Показатели терапевтического уровня дигитализации

- Смена тахикардии нормокардией
- Переход тахисистолической формы мерцательной аритмии в брадисистолическую, исчезновение дефицита пульса
- ↓ клинических признаков недостаточности кровообращения (одышки, цианоза, отеков, ↑ суточного диуреза), ↓ размера печени



ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Противопоказания к назначению

- Интоксикация СГ
- Индивидуальная непереносимость СГ
- Патологические состояния, при которых нежелателен «+» инотропный эффект (расслаивающая аневризма аорты, гипертрофическая обструктивная миокардиопатия и др.)

Факторы, способствующие интоксикации СГ

- ✓ Малая широта терапевтического действия
- ✓ Непереносимость СГ вследствие тяжелого поражения миокарда
- ✓ Гипокалиемия
- ✓ Гиперкальциемия
- ✓ Гипомагниемия
- ✓ Почечная и печеночная недостаточность
- ✓ Одновременное применение некоторых ЛС
- ✓ Пожилой и старческий возраст



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

| Показатели | Взаимодействующий компонент | Итог |
|--------------------|--|------|
| Всасывание в ЖКТ | Адсорбенты, слабительные | ↓ |
| | Антихолинергические | ↑ |
| «+» инотропный | Инсулин, Ca ²⁺ | ↑ |
| | Анаприлин, верапамил, резерпин | ↓ |
| «-» дромотропный | Анаприлин, новокаинамид, резерпин, хинидин | ↑ |
| Почечная экскреция | Гипотензивные | ↓ |
| Метаболизм | Фенобарбитал, бутадиион, дифенин | ↑ |
| Толерантность | Глюкокортикоиды, салицилаты; O ₂ | ↑ |
| Токсичность | Дифенин, фторотан | ↓ |
| Аритмогенность | Дифенин, лидокаин, анаприлин | ↓ |
| | Адренергические, стимуляторы ЦНС, салуретики | ↑ |



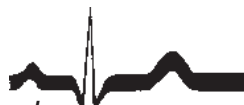
ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

- ◆ **«-» дромotropное** — угнетение AV-проводимости (↓ PQ, выпадение QRS):
 - ↑ дефицит K^+ в клетке
 - ↓ вход Na^+ в клетку
 - ↑ тонуса *n. vagus*
 - избыточная инактивация SH-групп
- ◆ **«+» батmotropное** — изменение проводимости и автоматизма ⇒ гетеротопные очаги (около 20 видов аритмий, особенно желудочковые)



Кардиальные симптомы (50–90 %)

- ✓ Начало — брадикардия с экстрасистолией
- ✓ Сменяется тахикардией с резким ↑ АКД
- ✓ Затем тахиаритмия, чаще желудочковая, вплоть до трепетания желудочков и смерти!



ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

Внекардиальные симптомы

- ◆ **Со стороны ЖКТ (75–90 %):** анорексия, рвота (↑ дофамина в триггерной зоне рвотного центра), спазм кишечника, диарея (↑ тонуса *n. vagus*), некроз кишечника (спазм сосудов брыжейки) — как правило, возникают первыми до кардиальных симптомов!
- ◆ **Неврологические (30–90 %):** ксантопсия (видение предметов в желто-зеленых цветах — 95 %), головная боль, гипосомния, боль по ходу тройничного и лицевого нерва, невриты, парестезии; депрессия, нарушения речи, потеря сознания
- ◆ **Другие (редкие)** — бронхоспазм, аллергия, тромбоцитопения, гинекомастия, местнораздражающее действие





ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

- При начальной — **снижение дозы**; при выраженной — **отмена препаратов** и применение активированного угля (50–100 г) или холестирамин (4–8 г)
- **Калийсодержащие препараты** (панангин, поляризующая смесь — раствор калия хлорида в 5 % растворе глюкозы с инсулином и аскорбиновой кислотой)
- **Донаторы SH-групп** (унитиол, метионин, ацетилцистеин)
- **Комплексоны** (ЭДТА, цитрат натрия)
- **Антиаритмические** (лидокаин, пропранолол, фенитоин, верапамил)
- **Антиангинальные**
- **Аскорбиновая, пантотеновая кислоты**
- При тяжелом отравлении — **дигибайнд** (антитела к наперстянке)



НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТониКИ

Классификация

- ◆ **Симпатомиметические средства*** — дофамин, добутамин и др.
- ◆ **Ингибиторы фосфодиэстеразы*** — амринон, милринон
- ◆ **Метаболические препараты** — глюкагон, рибоксин, неон, кислота глутаминовая и др.
- ◆ **Разные*** — сульмазол, веснаринон, левосимендан

*Показания к применению

- Кардиогенный шок (*дофамин, добутамин*)
- Тяжелая хроническая СН III–IV классов, не поддающаяся гликозидной терапии (*добутамин, милринон и др.*)





ХАРАКТЕРИСТИКА НЕГЛИКОЗИДНЫХ КАРДИОТониКОВ

| Препарат | Механизм действия | Эффекты | Побочные эффекты |
|-----------|--|--|--|
| Дофамин | Агонист α -, β_1 -, D-рецепторов | «+» ино-, хроно-, \uparrow диурез, коронар- ный кровоток | \uparrow ЧСС, \uparrow АКД, тремор |
| Добутамин | Агонист β_1 - рецепторов | (+) ино-, хроно- | \uparrow ЧСС, аритмии, \uparrow АКД и др. |
| Амрион | Блокада фосфоди- эстеразы | «+» ино-, сосудорас- ширяющий | \downarrow АКД, \uparrow ЧСС, \uparrow температуры тела, аритмия, тромбо- цитопения и др. |
| Милрион | То же | То же | \downarrow АКД, аритмия, гипокалиемия |

Тема 16

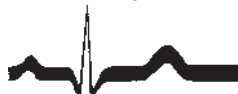
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



АРИТМИИ

Процессы деполяризации миокарда, аномальные:

- ◆ по месту возникновения импульсов (любой несинусовый ритм)
- ◆ их частоте ($<$ или $>$ 60–90 в минуту)
- ◆ регулярности (неправильный)
- ◆ характеру проведения

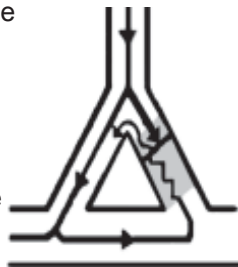


Виды

- Тахикардии
- Брадикардии
- Наджелудочковые
- Желудочковые

Патогенез

- ◆ **Нарушение образования импульса** — автоматизма синоатриального (СА) узла, патологический автоматизм (эктопические очаги), ранние и поздние деполяризации
- ◆ **Нарушение проводимости** — простая физиологическая рефрактерность, ее удлинение, ↓ потенциала покоя, затухающее проведение импульса, повторный вход волны возбуждения (re-entry), нарушение межклеточного электротонического взаимодействия и др.





КЛАССИФИКАЦИЯ АРИТМИЙ

I. Нарушение образования импульса

- A. Нарушения автоматизма СА-узла (нотопные аритмии): *синусовая тахикардия; синусовая брадикардия; синусовая аритмия*; синдром слабости синусового узла
- B. Эктопические (гетеротопные) ритмы, обусловленные преобладанием автоматизма эктопических центров: медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы; ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальные тахикардии), миграция суправентрикулярного водителя ритма
- C. Эктопические (гетеротопные) ритмы, преимущественно обусловленные механизмом повторного входа волны возбуждения (re-entry):
- ✓ *экстрасистолия* (предсердная, из АВ-соединения, желудочковая)
 - ✓ *пароксизмальная тахикардия* (предсердная, из АВ-соединения, желудочковая)
 - ✓ трепетание предсердий
 - ✓ мерцание (фибрилляция) предсердий — *мерцательная аритмия*
 - ✓ трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков

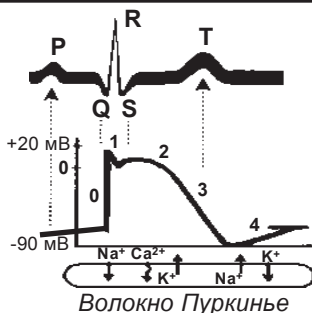
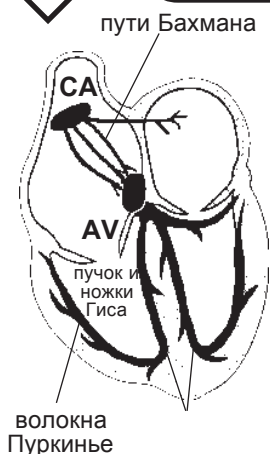
II. Нарушение проводимости: блокады (полные и неполные) — синоатриальная; межпредсердная; атриовентрикулярная I, II, III степеней; внутрижелудочковые; асистолия желудочков; синдромы преждевременного возбуждения желудочков: Вольфа — Паркинсона — Уайта (WPW); укороченного интервала P-Q(R) (CLC)

III. Комбинированные нарушения ритма

P. S. Курсивом выделены наиболее встречаемые в клинической практике виды



ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА



P — деполяризация предсердий; **QRS** — деполяризация желудочков (внутрижелудочковое проведение); **T** — реполяризация желудочков; **PR** — время проведения от предсердий к желудочкам; **QT** — длительность потенциала действия в желудочках



АРИТМИИ

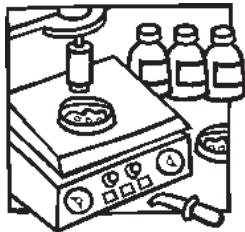
Подходы к фармакотерапии

- ◆ **Этиотропные** — устранение:
 - нейрогенных и эндокринных нарушений (*угнетающие ЦНС, антитиреоидные*)
 - воспалительных явлений в миокарде (*НПВС, глюкокортикоиды*)
 - острого или хронического кислородного голодания миокарда (*ангиопротекторы, коронарорасширяющие и др.*)
- ◆ **Патогенетические** — устранение нарушений:
 - обмена электролитов в фазах сердечного цикла и сопутствующих изменений автоматизма и возбудимости (*мембраностабилизирующие, блокаторы Ca^{2+} - и K^+ -каналов, препараты калия*)
 - нервной регуляции сердечной деятельности (проводимости) при тахикардиях (*бета-адреноблокаторы*), брадикардиях (*M-холиноблокаторы, бета-адреномиметики*)



ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ

- ◆ Эффективность противоаритмических средств (ПАС) при различных видах аритмий
- ◆ Отсутствие отрицательных влияний на сократимость сердца, коронарный кровоток и гемодинамику (особенно при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности)
- ◆ Большая широта терапевтического действия (!)
- ◆ Возможность длительного применения (годами)
- ◆ Продолжительный антиаритмический эффект (не менее 12–24 ч)





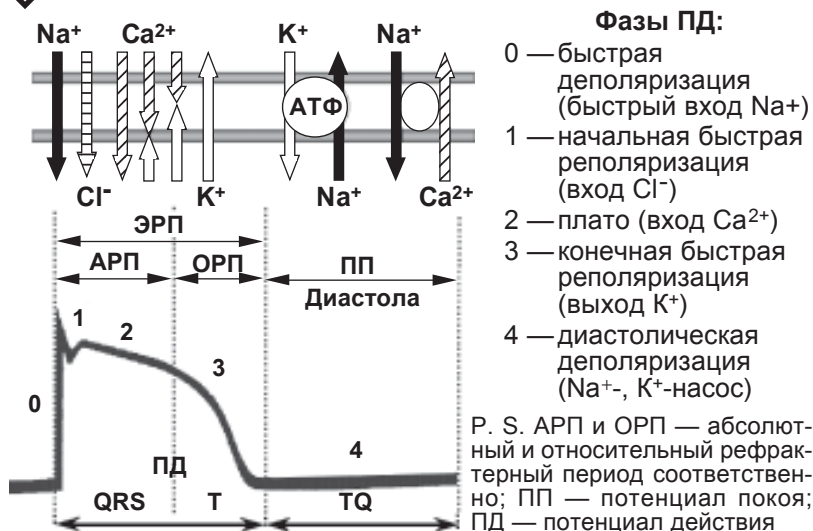
КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

При тахикардических нарушениях:

- ◆ **I класс** — **блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие):**
 - IA — удлиняющие эффективный рефрактерный период (ЭРП): хинидин, новокаинамид, дизопирамид и др.
 - IB — укорачивающие ЭРП: лидокаин, мексилетин, дифенин и др.
 - IC — различно влияющие на ЭРП: пропафенон
- ◆ **II класс** — **β -адреноблокаторы:** пропранолол, атенолол, метопролол и др.
- ◆ **III класс** — **блокаторы калиевых каналов:** амиодарон, соталол, бретилий
- ◆ **IV класс** — **блокаторы кальциевых каналов:** верапамил, галлопамил, дилтиазем
- ◆ **V класс** — **нормализующие обмен электролитов:** панангин, калия хлорид и др.



ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА





I КЛАСС — БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ (мембраностабилизирующие)

Подгруппы

IA — хинидин, новокаинамид, дизопирамид, этмозин и др.

IB — лидокаин, мексилетин, дифенин и др.

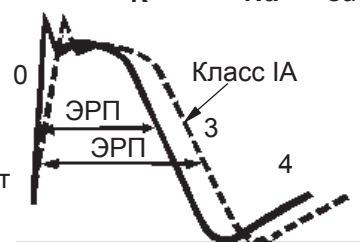
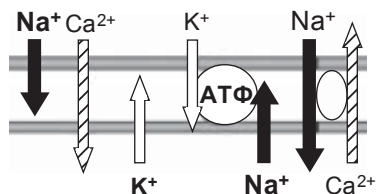
IC — пропafenон, этацизин и др.

| Подгруппы | ↓ скорости быстрой деполяризации | Длительность потенциала действия |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------|
| IA | ++ | ↑ |
| IB | + | ↓ |
| IC | +++ | — |



ПОДГРУППА IA (хинидиноподобные)

- ✓ Блокируют Na^+ -каналы и замедляют деполяризацию (фаза 0 — возбудимость, фаза 4 — автоматизм)



- ✓ Блокируют K^+ -каналы и замедляют реполяризацию (фаза 3)
- ✓ ⇒ ↑ ПД и ↑ ЭРП

- ↓ автоматизм, возбудимость и проводимость
- ваготическое действие на СА- и АВ-узлы



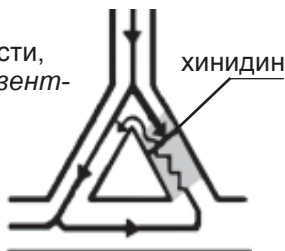
ПОДГРУППА IA (хинидиноподобные)

◆ На SA-узел: ↓ автоматизма, ↑ ваготического действия
⇒ незначительная тахикардия

◆ На AV-узел: ↓ автоматизма и проводимости,
↑ ваготического действия ⇒ при суправентрикулярных тахикардиях

◆ На волокна Пуркинье:

- ↓ автоматизма и возбудимости ⇒ при тахикардиях и экстрасистолиях
- ↑ ЭРП ⇒ при тахикардиях вследствие циркуляции возбуждения по замкнутым цепям
- ↓ проводимости ⇒ при аритмиях по типу reentry (перевод однонаправленного блока в полный)



ПОДГРУППА IA

Хинидин

- ◆ «-» инотропное действие
- ◆ Расширение периферических сосудов (α-адренолитическое действие)
- ◆ ↓ АКД (↓ сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов)

Показания к назначению

- ◆ Мерцательная аритмия предсердий
- ◆ Желудочковая и наджелудочковая пароксизмальная тахикардия
- ◆ Предсердные и желудочковые экстрасистолы

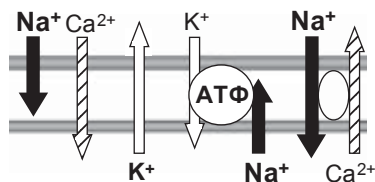
Нежелательные эффекты

- ◆ ↓ силы сокращений, ↓ АКД, нарушение AV-проводимости, аритмогенное действие
- ◆ Нарушение слуха, зрения, диспепсия, аллергические реакции и др.



ПОДГРУППА IB (лидокаин)

- ✓ Блокируют Na^+ -каналы и замедляют деполяризацию (фаза 0 — возбудимость, фаза 4 — автоматизм)



- ✓ ↑ проницаемость для K^+ и ⇒ ускоряют реполяризацию (фаза 3)



- ✓ ⇒ ↓ ПД и ↓ ЭРП

- ↓ автоматизм, возбудимость и проводимость (меньше, чем группа IA)
- на AV-узел слабое угнетающее действие



ПОДГРУППА IB

Показания к назначению

- ◆ Желудочковые тахикардии и экстрасистолии, в частности, при инфаркте миокарда (*лидокаин — 2 % раствор в/в капельно, 10 % раствор в/м; мексилетин — в/в, перорально*), кардиоверсии
- ◆ Аритмии, вызванные сердечными гликозидами (*дифенин, лидокаин*)



Нежелательные эффекты

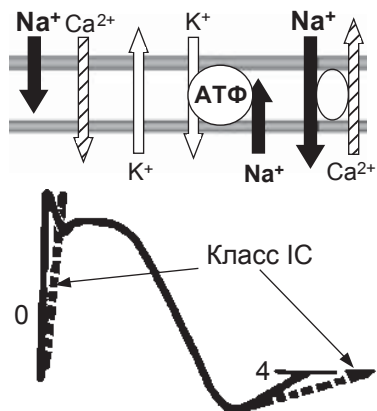
- ◆ **Аритмогенное действие** (нарушение AV-проводимости и др.)
- ◆ **Неврологические** (парестезии, тремор, нарушение слуха, судороги)



ПОДГРУППА IC (пропафенон)

- ✓ **Блокируют Na⁺-каналы** и значительно замедляют быструю деполяризацию (фаза 0 — возбудимость, фаза 4 — автоматизм)

- ↓ автоматизм, возбудимость и проводимость
- ↓ AV-проводимость
- **Выраженная аритмогенность (10–15 %)**



Показания к назначению

Желудочковые и, в меньшей степени, предсердные тахикардии и экстрасистолы при неэффективности других ПАС



II класс — БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ◆ **Неселективные ($\beta_1 + \beta_2$):** пропранолол (анаприлин), надолол, тимолол
- ◆ **Селективные (β_1):** атенолол, метопролол, бисопролол, ацебутолол, целипролол
- ◆ **С внутренней симпатомиметической активностью:** окспренолол, пиндолол

Действие на сердце

- ↓ автоматизма СА-узла
- ↓ автоматизма и проводимости AV-узла
- ↓ автоматизма волокон Пуркинье
- «-» ино- и хронотропный эффекты
- ↓ потребности миокарда в кислороде



Показания к применению

- Наджелудочковые тахикардии и экстрасистолы
- Желудочковые экстрасистолы, связанные с повышением автоматизма



III класс — БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ (амиодарон)

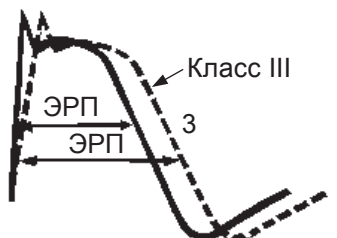
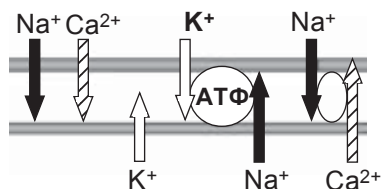
✓ Блокируют K^+ -каналы
и ↓ реполяризацию
(фаза 3)

✓ ⇒ ↑ ПД и ↑ ЭРП

✓ Блокируют Na^+ - и Ca^{2+} -каналы

✓ β-адренолитическое действие

*По действию их можно также
отнести к IA, II и IV классам*



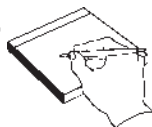
- «-» ино-, хронотропный эффекты
- ↓ AV-проводимости



III класс — БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ (амиодарон)

Показания к назначению

- ◆ Различные формы тахикардий и экстрасистолии, в том числе аритмии, устойчивые к другим ПАС
- ◆ ИБС (см. тему 17)



Нежелательные эффекты

- **Аритмогенное действие** (нарушение AV-проводимости, ↓ ЧСС и др.), гипотензия
- **При длительном приеме (кумулярует, $T_{1/2}$ до 100 дней!):**
 - ✓ неврологические нарушения (тремор, атаксия, парестезии)
 - ✓ гипо-, гиперфункции щитовидной железы
 - ✓ фиброзные изменения в легких
 - ✓ нарушения функции печени, обстипация
 - ✓ желтовато-коричневые отложения в роговице глаза, нарушение зрения
 - ✓ фотодерматит (серо-голубое окрашивание), фотосенсибилизация и др.



IV класс — БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ◆ **I тип (кардиотропные)** — производные фенилалкиламина: верапамил (финоптин), галлопамил и др.
- ◆ **II тип (вазотропные)** — производные дигидропиридина:
I генерации — нифедипин (фенигидин, кордафен, коринфар),
II генерации — амлодипин, нимодипин, исрадипин, никардипин и др.
- ◆ **III тип (смешанные)** — производные бензотиазина: дилтиазем

Механизм действия

Блокада потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа (сердечная мышца, гладкая мускулатура сосудов, а также бронхов, ЖКТ, матки)



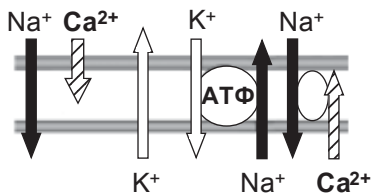
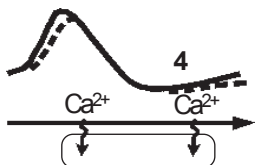
ТИПЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

| Тип | Локализация | Функция | Блокаторы |
|----------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| L _m | Кардиомиоциты, гладкие мышцы | Сокращение | Верапамил дилтиазем нифедипин |
| L _n | Нейроны | ? | ω-Конотоксин |
| T _m | СА- и AV-узлы | Деполаризация мембраны | Мибефрадил |
| T _n | Нейроны головного мозга | ? | Циннаризин, флюнаризин |
| N | Нейроны | Выделение медиаторов | Амилорид |
| P | Клетки Пуркинье мозжечка | ? | A-аперта |
| R | Эндотелий сосудов | Секреция NO и эндотелина-1 | Испрадин |

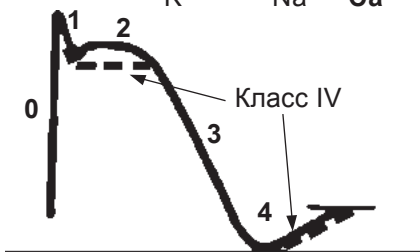
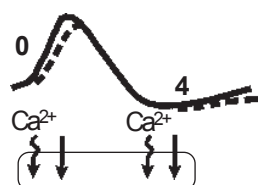


IV класс — БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (верапамил)

✓ ↓ автоматизм СА-узла (фаза 4)



✓ ↓ проводимость (фаза 0) и автоматизм (фаза 4) AV-узла



блокируя Ca^{2+} -каналы волокон Пуркинью, несколько ↓ их автоматизм



ФАРМАКОДИНАМИКА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

◆ Сердце (верапамил, дилтиазем):

- «-» ино- и хронотропный эффекты, ↓ сердечного выброса
- ↓ потребности миокарда в кислороде
- ↓ автоматизма в СА-узле, автоматизма и проводимости в AV-узле
- кардиозащитное действие



◆ Гладкая мускулатура: расслабление ⇒

- ↓ АКД (артерии > вены)
- ↓ спазм коронарных артерий
- ↓ мозговой вазоспазм и последствия инсульта (нимодипин, циннаризин)
- ↓ бронхоспазм, тонус ЖКТ, матки и др.



◆ Кровь: антиагрегация, ↓ холестерина



ФАРМАКОКИНЕТИКА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

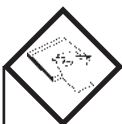
Всасывание: при приеме внутрь начало действия через 20–30 мин, но некоторые (амлодипин, фелодипин) медленно поступают в кровь (начало действия через 2–5 ч); при в/в — через 1–3 мин; сублингвально (нифедипин, амлодипин) — до 15 мин

Биодоступность: выраженный эффект «первого прохождения» (13–70 %)

Связь с белками: 70–98 %

Биотрансформация: в печени активно метаболизируются

Выведение: преимущественно почками, $T_{1/2}$ верапамила — 6 ч; дилтиазема — 3–4 ч; нифедипина — 4 ч; исрадипина — 8 ч; фелодипина — 11–16 ч; амлодипина — 30–50 ч



БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Показания к назначению

- ◆ Наджелудочковые экстрасистолии и тахикардии, особенно по механизму reentry (*верапамил, дилтиазем*)
- ◆ ИБС (см. тему 17)
- ◆ Артериальные гипертензии (см. тему 19)
- ◆ Нарушения мозгового кровообращения, мигрень (*нимодипин, циннаризин*)
- ◆ Нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно (*амлодипин*)



Нежелательные эффекты

- **Верапамил, дилтиазем:** аритмогенность (брадикардии, AV-блок и др.), сердечная недостаточность, отеки на голенях и лодыжках
- **Вазотропные:** гипотензия; тахикардия (*нифедипин*), при выраженном атеросклерозе — «синдром коронарного обкрадывания»
- Покраснение лица, головокружение, головная боль, нарушение зрения, гиперплазия десен, нарушения функции ЖКТ, печени, кашель, одышка и др.



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

I. Влияние на сердце

- *Рефрактерный период* (\uparrow невосприимчивости)
- *Автоматизм* (\downarrow диастолы, деполяризации, порога возбуждения)
- *Проводимость* (\uparrow P-R, \uparrow R-R)
- *Возбудимость* (\downarrow)
- *Сократимость* (\downarrow)



II. Влияние на эфферентную иннервацию

- *При тахикардических нарушениях*
(\downarrow симпатической и \uparrow холинергической иннервации)
- *При брадикардических нарушениях*
(\downarrow холинергической и \uparrow симпатической иннервации)



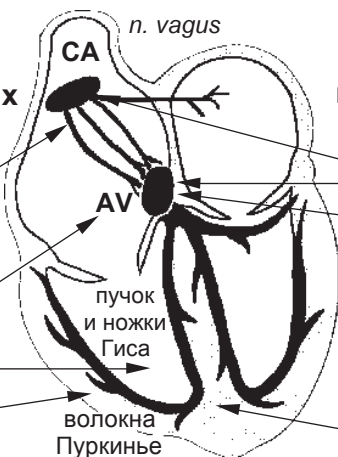
НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

При
наджелудочковых
и желудочковых
аритмиях:

хинидино-
подобные

бета-адрено-
блокаторы

амиодарон



При
наджелудочковых
аритмиях:

верапамил
сердечные
гликозиды

При
желудочковых
аритмиях:

лидокаин
дифенин

Тема 17

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Грудная жаба (*angina pectoris*) — это болезнь, которой можно страдать 30 секунд или 30 и более лет

Фрайдберг



КЛАССИФИКАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

1. **Внезапная коронарная смерть** (МКБ-Х — 146.1)
2. **Стенокардия** (МКБ-Х — 120.0): *стабильная стенокардия напряжения* (I, II, III, IV функциональный класс — ФК); к III, IV ФК относят и стенокардию покоя (малых напряжений); *вазоспастическая стенокардия* (спонтанная, Принцметала); *нестабильная стенокардия* (выявленная впервые до 28 сут; прогрессирующая; ранняя постинфарктная)
3. **Острый инфаркт миокарда** (ОИМ; МКБ-Х — 121.0) с указанием даты возникновения, локализации, осложнений: *при наличии зубца Q* (трансмуральный); *без зубца Q* (мелкоочаговый); *субэндокардиальный*; *неопределенный*; *рецидивирующий* (от 3 до 28 сут); *повторный* (до 28 сут); *острая коронарная недостаточность*
4. **Кардиосклероз (с указанием стадии СН и вида аритмии):** *очаговый* (МКБ-Х — 125.2) (постинфарктный; не обусловленный ИМ); *диффузный* (МКБ-Х — 125.0)
5. **Безболевая форма ИБС** (МКБ-Х — 125.6)



АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

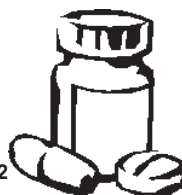
Препараты, способные тем или иным путем ликвидировать конфликт между обеспечением миокарда O_2 и его потреблением

Этиопатогенез ИБС

- **Метаболический фактор** — стресс, нагрузки, интоксикация
- **Сосудистый фактор** — атеросклероз и др.
- **Нервно-спастический фактор** — «занозы в вегетативной нервной системе» (холецистит, язвенная болезнь, остеохондроз и др.)
- **Миокардиальный и гемодинамический** — очаговые и диффузные поражения миокарда
- **Кровяной** — ухудшение реологии крови

в результате:

- ⇒ увеличение потребности миокарда в O_2
- ⇒ уменьшение его доставки к миокарду



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Уменьшающие потребность миокарда в O_2 и улучшающие его кровоснабжение**
 - *Нитровазодилаторы*: нитраты (нитроглицерин и его пролонгированные формы) и сиднонимины (молсидомин)
 - *Блокаторы Ca^{2+} -каналов*: верапамил
 - *Активаторы* (никорандил) и *блокаторы* (амиодарон) K^+ -каналов
- ◆ **Уменьшающие потребность миокарда в O_2 :**
 β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол)
- ◆ **Улучшающие доставку O_2 к миокарду (коронаролитики):**
миотропного (дипиридамол, папаверин и др.)
и рефлекторного действия (валидол)
- ◆ **Повышающие резистентность миокарда к гипоксии:**
антигипоксанты, антиоксиданты, анаболические и др.

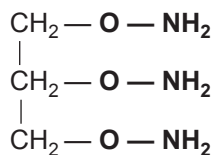


НИТРАТЫ

- ◆ **Нитроглицерин и его пролонгированные формы:** сустак-мите (форте), нитродерм, тринитролонг, нитро-мак и др.
- ◆ **Изосорбида динитрат** (изо-мак, изокет, нитросорбид и др.)
- ◆ **Изосорбида моонитрат** (изомонат, оликард и др.)

Физико-химические свойства

- Простые эфиры азотной кислоты, содержащие $\text{O}-\text{NO}_2$
- Хорошо растворимы в спирте, эфире, хлороформе
- Таблетки нитроглицерина нестабильны (1–2 месяца) \Rightarrow хранение в плотно закрытой стеклянной упаковке (!)



ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НИТРАТОВ

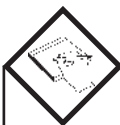
- 1846 г.** Асканио СОБРЕРО синтезировал нитроглицерин
- 1847 г.** Константин ГЕРИНГ получил таблетки нитроглицерина и определил терапевтические дозы
- 1857 г.** Томас БРУНТОН применил ингаляционно амилнитрит при грудных болях при стенокардии
- 1879 г.** Уильям МЭРРИЛ предложил сублингвальное применение нитроглицерина для купирования приступов стенокардии



А. Собrero



А. Нобель



ФАРМАКОКИНЕТИКА НИТРАТОВ

Введение: нитроглицерин — сублингвальное (*только сидя!*), его пролонгированные формы — трансдермальное, трансбуккальное (≈ 8 ч), изосорбида моно- и динитрат — пероральное

Биодоступность: у нитроглицерина при пероральном приеме — 10–20 % (*порог «первого прохождения»*) — инактивация с помощью нитратредуктазы)

Пик концентрации: нитроглицерина — 2 мин, следы через 15–20 мин; $T_{1/2}$ пролонгированных форм и изосорбида моно- и динитрата — 1–3–8 ч

Биотрансформация: в печени, конъюгируя с глюкуроновой кислотой, *нитроглицерин* → *динитрат* → *мононитраты* (активные метаболиты)

Выведение: почками, преимущественно в виде глюкуронидов денитрованных метаболитов



ФАРМАКОДИНАМИКА НИТРАТОВ

Гемодинамические эффекты нитратов аналогичны действию эндотелиального сосудорасширяющего фактора — окиси азота (NO)

Физиологическая роль NO

- Взаимодействует с гуанилатциклазой, гемоглобином, вызывает деструкцию ДНК, блокирует синтез нуклеиновых кислот и АТФ, инактивирует ферменты дыхательной цепи митохондрий и др.
- ↓ АКД, улучшает кровоснабжение органов
- ↓ агрегацию тромбоцитов
- Медиаторная функция через нитроксидергические нейроны на периферии (↓ тонуса сосудов, регуляция моторики и секреции ЖКТ), в ЦНС (процессы долгосрочной памяти, узнавания и др.)
- NO макрофагов оказывает токсическое действие на бактерии, вирусы, опухолевые клетки, ↓ пролиферацию лимфоцитов и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ

НИТРАТЫ

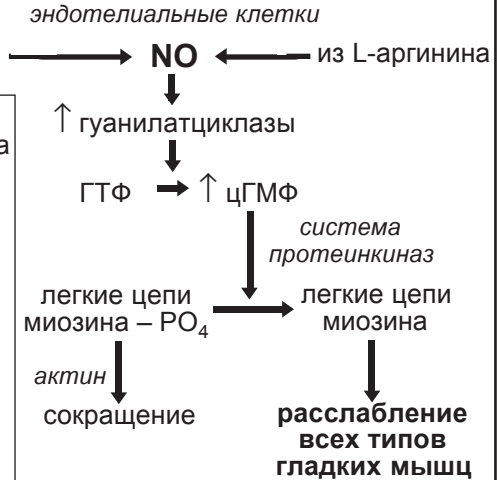
при восстановлении
в нитриты с участием
SH-групп глутатиона

также:

- ↑ продукцию простаглицлина
- ↓ сосудодвигательный центр (клофелиновый механизм)

В результате:

- ✓ сосудорасширяющее действие
- ✓ расслабление бронхов, ЖКТ, матки, мочевыводящей системы
- ✓ антиагрегантное действие



НИТРАТЫ

Расширение периферических артерий (↓ преднагрузки)

↓ общего периферического сопротивления

↓ ударного объема левого желудочка

↓ АКД

↓ сопротивления току крови



Расширение периферических вен (↓ преднагрузки)

↓ венозного возврата к сердцу

↓ объема крови и конечного диастолического давления в левом желудочке

↓ размера сердца и напряжения стенки миокарда

↓ работы сердца

↓ потребности миокарда в O₂

Расширение крупных коронарных артерий

↓ центральных коронаросужающих рефлексов

↓ диастолического напряжения стенки

↑ коронарного кровотока

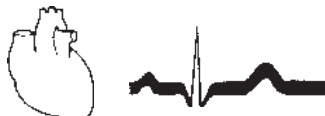
↑ кровоснабжения ишемизированных участков

антиангинальный эффект



АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НИТРАТОВ

- ◆ **Расширение вен** большого круга кровообращения ⇒ депонирование крови в венозных сосудах и ↓ венозного давления (↓ *преднагрузки*), а также ↓ сопротивления коронарных сосудов с ↑ в них кровотока во время диастолы ⇒ ↓ потребности миокарда в O_2 + улучшение коронарного кровотока
- ◆ **Расширение артерий** большого круга кровообращения и ↓ АКД (↓ *постнагрузки*) ⇒ ↓ работы сердца и потребности миокарда в O_2
- ◆ **Расширение крупных коронарных артерий** ⇒ перераспределение кровотока к ишемизированным участкам миокарда



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ НИТРАТОВ

- ◆ **ИБС:** стенокардия (*острый приступ* — 1–2 таблетки по 0,0005 г нитроглицерина; *с целью профилактики* — пролонгированные формы, изосорбида моно- и динитрат), ОИМ
- ◆ **Хроническая сердечная недостаточность**

| Препарат | Путь введения | Начало, мин | Продолжительность | Применение при ИБС | |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|--------------------|------|
| | | | | Приступ | Курс |
| Нитроглицерин (табл., капс., р-р) | Под язык | 1–2 | 10–30 мин | + | - |
| Нитродерм (пластырь) | На кожу | 15–30 | До 24 ч | - | + |
| Изосорбида динитрат | Под язык, внутрь | 3–10 20–60 | 1–12 ч | ± | + |
| Изосорбида моонитрат | Внутрь | 30 мин – 2 ч | 4–14 ч | - | + |



НИТРАТЫ

Критерии эффективности

- ◆ Легкая головная боль, ↑ ЧСС на 7–10 в минуту, ↓ САД на 10–15 %,
- ◆ ↓ количества приступов, ↑ толерантности к физнагрузке, исчезновение ишемии на ЭКГ

Нежелательные эффекты

- Ортостатическая гипотония
- Рефлекторная тахикардия (предупреждение β-адрено-блокаторами)
- Пульсирующие головные боли (расширение вен мозговых оболочек), ↑ внутричерепного давления, покраснение лица и шеи
- Развитие толерантности (болезнь «понедельника»)
- Синдромы «раннего отрицательного последействия» (разовая доза) и «отдачи»
- Местнораздражающее действие
- Редко метгемоглобинемия (чаще нитриты), ↑ внутриглазного давления



ТОЛЕРАНТНОСТЬ К НИТРАТАМ

Причины

- ◆ Нарушение восстановления нитратов вследствие истощения ресурсов глутатиона в эндотелии сосудов
- ◆ Ускоренная инактивации цГМФ фосфодиэстеразой (ФДЭ)
- ◆ Рефлекторная активация симпатической нервной системы
- ◆ Ухудшение почечного кровотока с ростом объема циркулирующей крови



Методы предупреждения

- ↑ дозы препаратов (временный эффект)
- Назначают нитраты средней продолжительности перед ожидаемой физнагрузкой с интервалом 10–12 ч
- Чередуют с блокаторами кальциевых каналов
- Корректоры — донаторы SH-групп (унифиол, АЦЦ), ингибиторы АПФ (каптоприл), диуретики

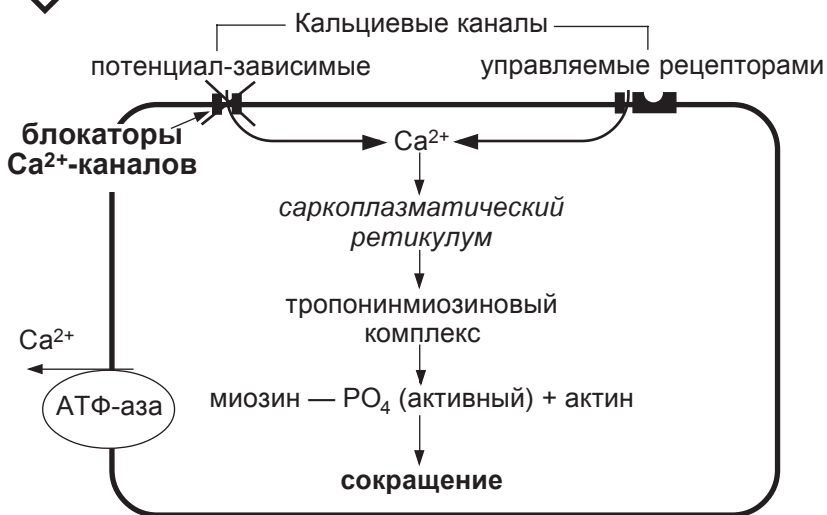


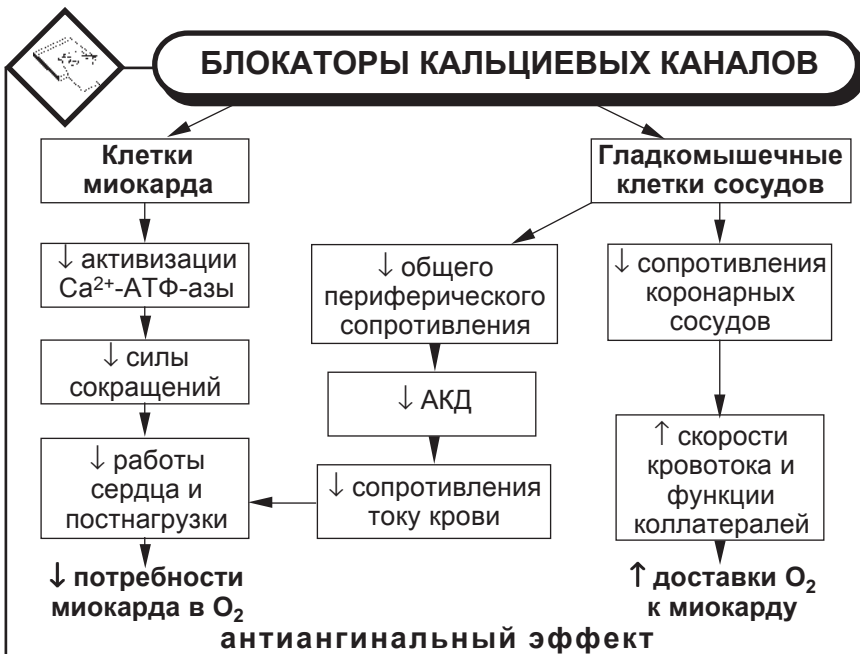
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ◆ **I тип (кардиотропные)** — производные фенилалкиламина: верапамил и др.
- ◆ **II тип (вазотропные)** — производные дигидропиридина:
 - I генерации — нифедипин (фенигидин, кордафен, коринфар)
 - II генерации — амлодипин, нимодипин, исрадипин, никардипин и др.
- ◆ **III тип (смешанные)** — производные бензотиазина: дилтиазем



МИОКАРД





ФАРМАКОДИНАМИКА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ◆ **Сердце** (верапамил, дилтиазем):
 - «-» ино- и хронотропный эффекты, ↓ сердечного выброса
 - ↓ потребности миокарда в кислороде
 - ↓ автоматизма в СА-узле, автоматизма и проводимости в АВ-узле
 - кардиозащитное действие
- ◆ **Гладкая мускулатура:** расслабление ⇒
 - ↓ АКД (артерии > вены)
 - ↓ спазм коронарных артерий
 - ↓ мозговой вазоспазм и последствия инсульта (нимодипин, циннаризин)
 - ↓ бронхоспазм, тонус ЖКТ, матки и др.
- ◆ **Кровь:** антиагрегация, ↓ холестерина



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

| Показатель | Верапамил | Нифедипин |
|---------------------|-----------|-----------|
| Коронарный кровоток | ↑ | ↑↑ |
| АКД | ↓ | ↓↓ |
| ЧСС | ↓ | ↑ |
| AV-проводимость | ↓ | — |



БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Показания к назначению

- ◆ ИБС
- ◆ Наджелудочковые экстрасистолии и тахикардии (*верапамил, дилтиазем*)
- ◆ Артериальные гипертензии
- ◆ Нарушения мозгового кровообращения, мигрень (*нимодипин, циннаризин*)
- ◆ Нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно (*амлодипин*)



Нежелательные эффекты

- **Верапамил, дилтиазем:** аритмогенность (брадикардии, AV-блок и др.), сердечная недостаточность, отеки на голенях и лодыжках
- **Вазотропные:** гипотензия; тахикардия (*нифедипин*), при выраженном атеросклерозе — «синдром коронарного обкрадывания»
- Покраснение лица, головокружение, головная боль, нарушение зрения, гиперплазия десен, нарушения ЖКТ, печени, кашель, одышка и др.



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Никорандил (никотинамида нитрат)

открытие K^+ -каналов

выход K^+ из клетки

гиперполяризация

потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы не открываются

↓ поступление Ca^{2+} в клетку

↓ тонус гладких мышц

- ✓ расширение коронарных сосудов
- ✓ расширение периферических артерий и вен со ↓ АКД, пред- и постнагрузки

+ кардиозащитное, антиагрегантное действие



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Показания к назначению

- ◆ ИБС: вазоспастическая и стабильная стенокардии (никорандил)
- ◆ Артериальные гипертензии, устойчивые к лечению другими ЛС (другие представители этой группы — миноксидил, диазоксид)



Нежелательные эффекты

- Ухудшение течения аритмий, вызванных круговой волной возбуждения (reentry)
- Как у нитратов — головная боль, головокружение, ортостатическая гипотензия, умеренная рефлекторная тахикардия
- Диспепсия





БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амиодарон, соталол

- ◆ Блокада K^+ -каналов
- ◆ Блокада Na^+ - и Ca^{2+} -каналов
- ◆ β - и α -адренолитическое действие (без полной блокады)
- ⇒
- «-» хроно-, дромо-, батмотропные эффекты
- Сохранение энергетических ресурсов миокарда (\uparrow креатининсульфата, аденозина и гликогена)
- \downarrow потребности миокарда в O_2
- \downarrow периферического сосудистого сопротивления и АКД (умеренное)
- Расширение коронарных сосудов



БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амиодарон

Показания к назначению

- ◆ ИБС: стенокардии
- ◆ Тахикардии (см. тему 16)

Нежелательные эффекты

- **Аритмогенное действие** (нарушение AV-проводимости, \downarrow ЧСС и др.), гипотензия
- **При длительном приеме (кумулярует, $T_{1/2}$ до 100 дней!):**
 - ✓ неврологические нарушения (тремор, атаксия, парестезии)
 - ✓ гипо-, гиперфункции щитовидной железы
 - ✓ фиброзные изменения в легких
 - ✓ нарушения функции печени, обстипация
 - ✓ желтовато-коричневые отложения в роговице глаза, нарушение зрения
 - ✓ фотодерматит (серо-голубое окрашивание), фотосенсибилизация и др.



БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

- ◆ **Неселективные ($\beta_1 + \beta_2$):** пропранолол (анаприлин), надолол, тимолол
- ◆ **Селективные (β_1):** ателолол, метопролол, бисопролол, ацебутолол, целипролол
- ◆ **С внутренней симпатомиметической активностью:** окспренолол, пиндолол

I. Антиангинальное действие — ↓ потребности миокарда в кислороде

- ↓ симпатических влияний ⇒ ↓ ЧСС, силы сокращения и АКД
- ↑ длительности диастолической перфузии
- Улучшение перфузии субэндокардиального слоя и миокарда в целом
- Перераспределение кровотока к ишемизированным участкам миокарда, коллатеральное кровообращение
- Ограничение микрососудистых поражений миокарда



БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

II. Кардиопротективное действие

- ◆ ↓ липолиза с ограничением времени окисления СЖК ⇒ стабилизация клеточных и лизосомальных мембран
- ◆ Антиоксидантные свойства
- ◆ Облегчает диссоциацию оксигемоглобина
- ◆ Освобождает простагландин из эндотелия сосудов ⇒ антиагрегантное действие

III. Стресс-протективное действие

Показания к применению

- ИБС при преобладании нервно-метаболического фактора в патогенезе



УЛУЧШАЮЩИЕ ДОСТАВКУ O₂ К МИОКАРДУ (коронаролитики)

◆ Миотропного действия (вазодилаторы):

- **ингибиторы ФДЭ** — производные *изохинолина*: дротаверин (но-шпа), папаверин; *разных химических групп*: карбокромен (интенкордин)
- **аденозинергические и ингибиторы ФДЭ** — дипиридамо́л (курантил), лидофлазин и др.
- **антагонисты аденозиновых (пуриновых) рецепторов и ингибиторы ФДЭ** — производные *пурина (метилксантина)*: теофиллин, аминофиллин (эуфиллин) и др.*

◆ Рефлекторного действия — валидол (25–30 % раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты)

* К метилксантинам относятся также теобромин, кофеин, пентоксифиллин (трентал) и др. (см. тему 20)



КОРОНАРОЛИТИКИ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

◆ Аденозинергические (дипиридамо́л)

- Ингибиторы аденозиндезаминазы и обратного захвата аденозина ⇒ ↑ уровень аденозина:
 - ✓ в миокарде ⇒ *коронаролитическое действие* (аденозин выделяется при гипоксии и расширяет коронарные сосуды)
 - ✓ в эритроцитах и эндотелиальных клетках ⇒ *антиагрегантное* (+ ↑ цАМФ за счет ингибирования ФДЭ и потенцирование действия простаглицлина)

◆ Антагонисты аденозиновых рецепторов и ингибиторы ФДЭ (см. тему 20)

- ↑ уровень внутриклеточной цАМФ ⇒ вазодилаторное действие на коронарные сосуды и другие многочисленные эффекты, в т. ч. и нежелательные



КОРОНАРОЛИТИКИ

Показания к применению

◆ Ограничены:

- ✓ склеротическими изменениями коронарных артерий
- ✓ «феноменом обкрадывания»: расширение мелких артерий, прекапилляров и улучшение кровотока в здоровых тканях, а не в ишемизированных, где резерв их расширения уже исчерпан (*дипиридамо́л, карбокроме́н, др.*)
- ✓ кардиостимуляцией с ↑ потребности миокарда в O₂ (*ингибиторы ФДЭ*)

◆ Индивидуальны, в частности:

- стабильная стенокардия легкой степени (*дипиридамо́л*)
- ИБС, сопряженная со ↓ сократительной активностью миокарда и др. (*ингибиторы ФДЭ*)
- для диагностики зон с пониженной перфузией при коронарографии (*дипиридамо́л*)



ПОВЫШАЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИОКАРДА К ГИПОКСИИ

- ◆ **Антигипоксанты** — триметазидин (*предуктал*), милдронат, АТФ-лонг, фосфаден, неотон, кокарбоксилаза, рибофлавин, аскорбиновая, никотиновая кислота и др.
- ◆ **Антиоксиданты** — токоферол, дибунол, эссенциале и др.
- ◆ **Анаболические** — *стероидные* (*ретаболил, неробол*), *нестероидные* (*рибоксин (инозин), калия оротат*)
- ◆ **Нормализующие обмен электролитов** — панангин (*аспаркам*)



ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

- **Устранение болевого синдрома** — наркотические анальгетики
- **Предупреждение и лечение тромбообразования** — антикоагулянты, фибринолитики, антиагреганты
- **Устранение страха, эмоционального возбуждения** — нейролептики, транквилизаторы
- **Устранение нарушений ритма** — антиаритмические
- **Ограничение некроза** — нитраты
- **Устранение нарушений электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия (КЩР)** — гидрокарбонат натрия, панангин и др.
- **Восстановление сократительной активности миокарда** — сердечные гликозиды
- **Борьба с гипотонией** — адреномиметики, analeптики, кровозаменители
- **Предупреждение рвоты** — нейролептики



Тема 18
**ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.
КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.
УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

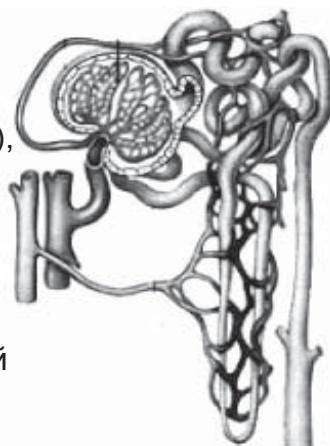


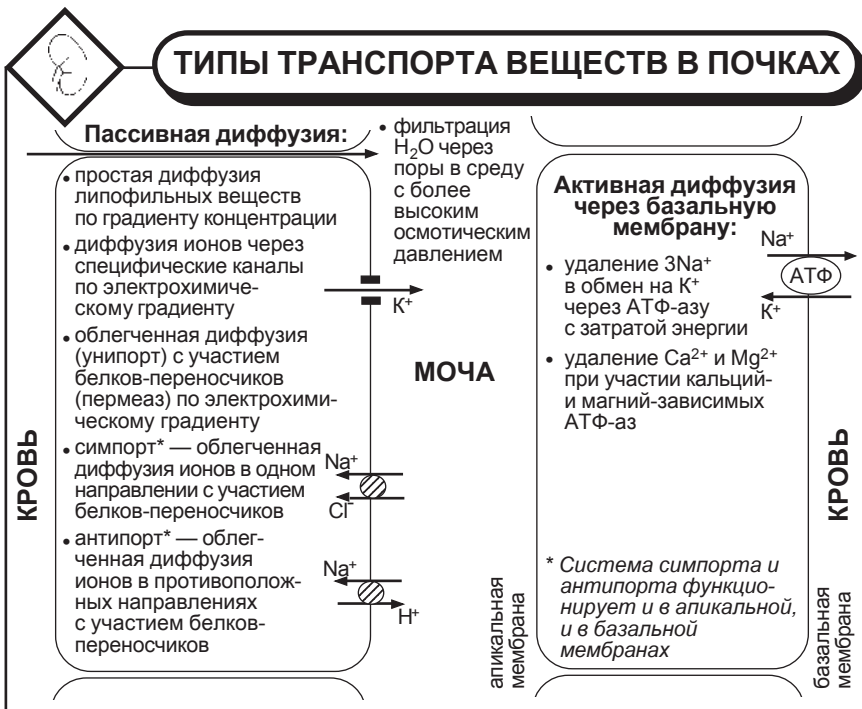
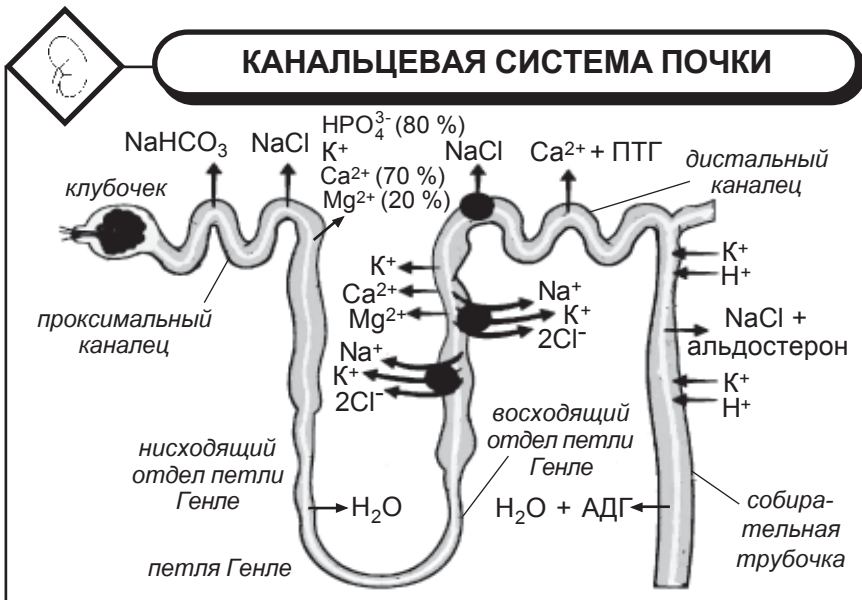
ДИУРЕТИКИ

Вещества растительной, неорганической природы и синтетические, увеличивающие диурез

путем:

- ◆ **усиления фильтрации**
(образования первичной мочи),
- ◆ **торможения процессов реабсорбции электролитов**
(прежде всего Na^+ и Cl^-)
и воды в канальцах почек (образования вторичной мочи)







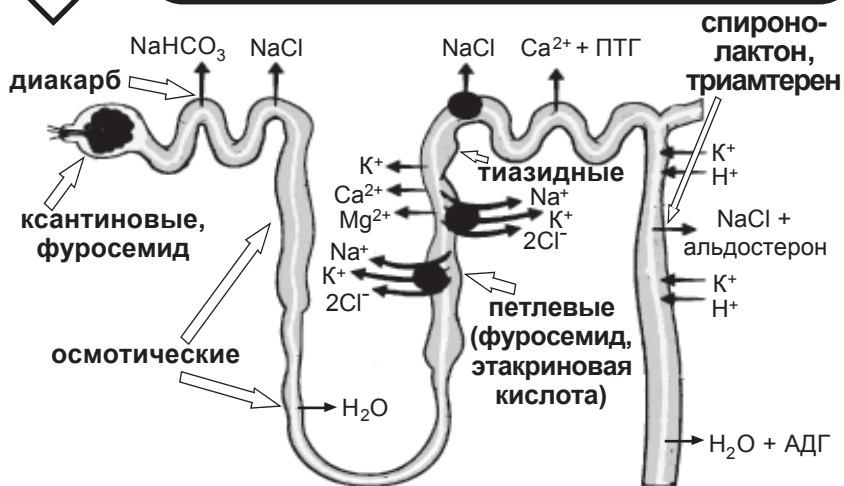
КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

По химической структуре и механизмам

- ◆ Тормозящие транспорт натрия из просвета канальца в клетку (апикально):
 - антагонисты альдостерона — спиронолактон (верошпирон)
 - блокаторы натриевых каналов — триамтерен
- ◆ Тормозящие транспорт натрия из клетки через базальную мембрану:
 - ингибиторы карбоангидразы — диакарб
 - петлевые — фуросемид, буфенокс, ксипамид, торасемид, этакриновая кислота и др.
 - сульфонамиды тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (оксодолин, клопамид и др.)
- ◆ Действующие на всем протяжении канальцев
 - осмотические — маннитол, мочевины
 - ацидифирующие — аммония хлорид
- ◆ Изменяющие кровоснабжение почек: ксантины — аминофиллин, теофиллин
- ◆ Растительного происхождения
- ◆ Комбинированные — модуретик, триампру



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ





КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

По локализации действия в нефроне

- ◆ ↑ **фильтрацию преимущественно в клубочках** — *ксантиновые*
- ◆ ↓ **реабсорбцию преимущественно:**
 - ✓ в проксимальных извитых канальцах — *ингибиторы карбоангидразы*
 - ✓ в проксимальных канальцах, нисходящем отделе петли Генле — *осмотические*
 - ✓ в восходящем отделе петли Генле — *сильнодействующие (ингибиторы симпорта $3Na^+ - K^+ - Cl^-$) фуросемид, этакриновая кислота*
 - ✓ в дистальных канальцах (*ингибиторы симпорта $3Na^+ - Cl^-$) — тиазидные, тиазидоподобные*
 - ✓ в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках — *калийсберегающие*

По характеру действия

- ◆ **Гидруретики** (вызывающие преимущественно водный диурез): *осмотические*
- ◆ **Салуретики** (первично тормозящие реабсорбцию натрия и хлора) — *петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, ингибиторы карбоангидразы*



КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

По силе действия (экскреции натрия, %)

- ◆ **Сильнодействующие:** *петлевые (15–25 %) — фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буфенокс (бринальдикс), ксипамид, торасемид*
- ◆ **Средней силы:**
 - ✓ *тиазидные и тиазидоподобные (5–10 %) — гидрохлортиазид (гипотиазид), циклометиазид (навидрекс), клопамид, индапамид*
 - ✓ *осмотические (5–8 %) — маннитол*
- ◆ **Слабого действия (3–5 %):**
 - ✓ *калийсберегающие — спиронолактон, триамтерен, амилорид*
 - ✓ *ингибиторы карбоангидразы — диакарб (ацетазоламид, диамокс)*
 - ✓ *разные — ксантиновые, растительные*



КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

По скорости и продолжительности действия

- ◆ **Быстрый и непродолжительный эффект:** петлевые, осмотические
- ◆ **Средней силы и продолжительности:** тиазидные, калийсберегающие (триамтерен), ингибиторы карбоангидразы, ксантиновые
- ◆ **Отсроченного и продолжительного действия:** тиазидоподобные, калийсберегающие (спиронолактон)

По влиянию на кислотно-щелочное равновесие крови

- Вызывающие **выраженный метаболический ацидоз:** ингибиторы карбоангидразы, аммония хлорид
- Приводящие к **умеренному метаболическому ацидозу:** калийсберегающие
- Обуславливающие **умеренный метаболический алкалоз:** сильнодействующие, тиазидные и тиазидоподобные



КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

По влиянию на экскрецию калия*

- **Сильные калийуретики (диурез/калийурез = 1/1):** тиазидные, тиазидоподобные, ингибиторы карбоангидразы
- **Средние калийуретики (диурез/калийурез = 1/0, 75):** сильнодействующие
- **Малые калийуретики (диурез/калийурез = 1/0, 25):** осмотические
- **Калийсберегающие**

* Потеря K^+ во многом обусловлена повышением его секреции по электрохимическому градиенту в конечных отделах дистальных канальцев и собирательных трубочках за счет угнетения диуретиками реабсорбции Na^+ во вышерасположенных отделах нефрона

По влиянию на экскрецию кальция

- ↑ экскрецию Ca^{2+} (гипокальциемия): *сильнодействующие*
- ↓ экскрецию Ca^{2+} (гиперкальциемия): *тиазидные, тиазидоподобные*



КСАНТИНОВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Аминофиллин (эуфиллин), теофиллин

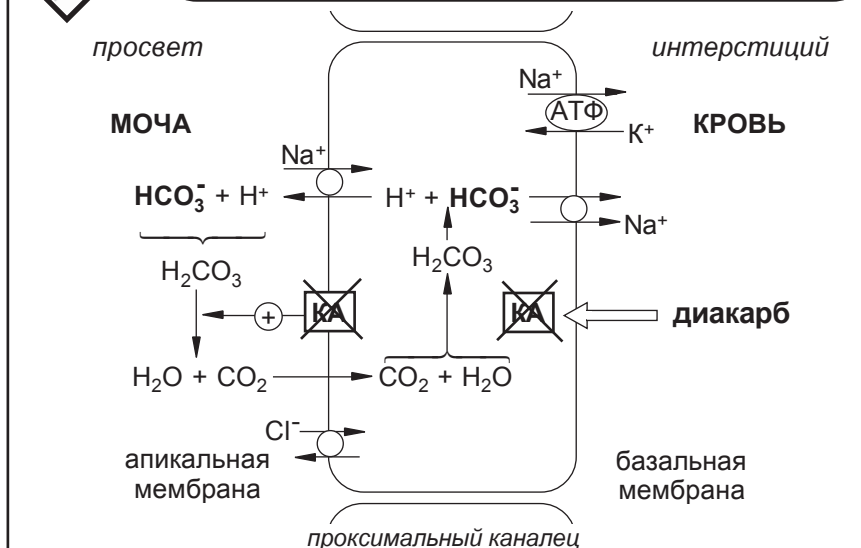
Механизм диуретического действия

- ◆ Улучшение общей и почечной гемодинамики, расширение почечных артериол
- ◆ ↑ почечного кровотока
- ◆ Усиление клубочковой фильтрации
- ◆ Сокращение контакта нефроцитов с мочой, усиление ее тока по системе канальцев
- ◆ ↑ количества функционирующих клубочков
- ◆ ↓ реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и воды в нисходящем отделе петли

Обладают также кардиостимулирующим, сосудорасширяющим, спазмолитическим, бронхолитическим действием (см. тему 20)



ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ





ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Показания к назначению

- Глаукома, глаукоматозный криз
- Гидроцефалия, эпилепсия
- Гипохлоремический алкалоз
- Острая горная болезнь



Нежелательные эффекты

- **Гипокалиемия!** (сонливость, парестезии, паралитическая непроходимость кишечника, нефропатия, аритмии)
- **Гиперхлоремический ацидоз** (*перерыв 3–4 дня в терапии!*)
- **Образование в почках фосфатных камней и цитрата кальция**
- ↓ кислотности желудочного сока
- Аллергия, агранулоцитоз



ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Маннит (маннитол), мочеви́на

Механизм действия

- ↑ кровоснабжение почек (↑ образования сосудорасширяющих факторов — простагландина E_2 , простациклина)
- Хорошо фильтруются в клубочках, но будучи высокополярными веществами, не реабсорбируются в канальцах и ↑ осмотическое давление мочи ⇒ ↓ реабсорбцию воды
- Действуют преимущественно в проксимальных канальцах, нисходящем отделе петли Генле, а также собирательных трубочках
- Умеренно ↑ выведение Na^+ , H^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , фосфатов, может вызывать как алкалоз, так и ацидоз
- **Дегидратирующий эффект:** после в/в введения вначале ↑ осмотическое давление крови («оттягивание жидкости» из тканей, полезное при отеке мозга) ⇒ ↑ ОЦК, снижающее по мере развития мочегонного эффекта



ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Показания к назначению маннита

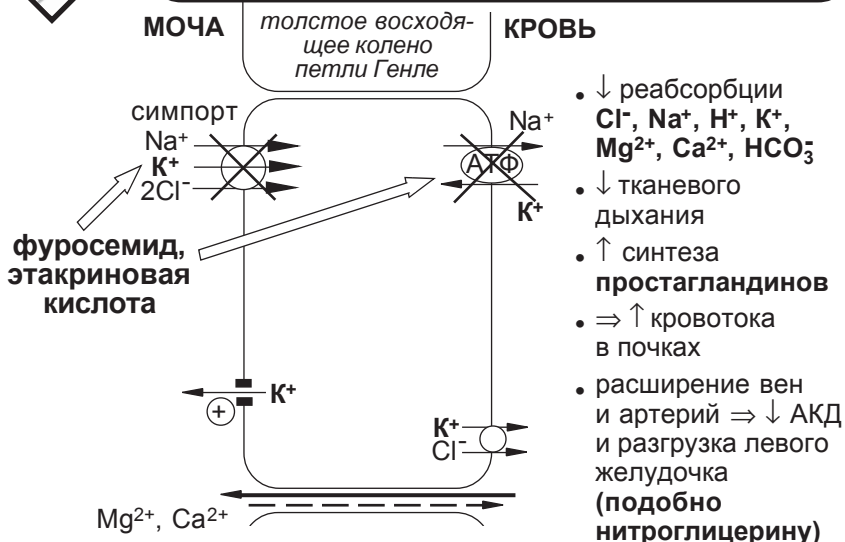
- ◆ Отек мозга (эффект практически моментально — на 60–90 % ↓ внутричерепного давления)
- ◆ Острые отравления (форсированный диурез)
- ◆ Острый некроз почечных канальцев в связи с шоком, инфекциями, гемолитическими реакциями, отравлениями
- ◆ Острый приступ глаукомы

Нежелательные эффекты

- Мочевина, проникающая через тканевые барьеры (в т. ч. ГЭБ), и маннит при травматическом отеке мозга — **феномен «отдачи»** (вторичная гидратация мозга, ↑ внутричерепного давления)
- **Мочевина** — раздражающее действие на вены, некроз при п/к попадании
- **Передозировка** — сильная дегидратация со ↓ АКД, тромбозами, жаждой, галлюцинациями



СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ





ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ

- ◆ Острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность
- ◆ Отек легких, сердечная астма
- ◆ Отек мозга
- ◆ Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
- ◆ Острая и хроническая почечная недостаточность, эклампсия
- ◆ Артериальная гипертензия, гипертонический криз
- ◆ Отравление (форсированный диурез)
- ◆ Глаукоматозный криз
- ◆ Гиперкальциемический криз



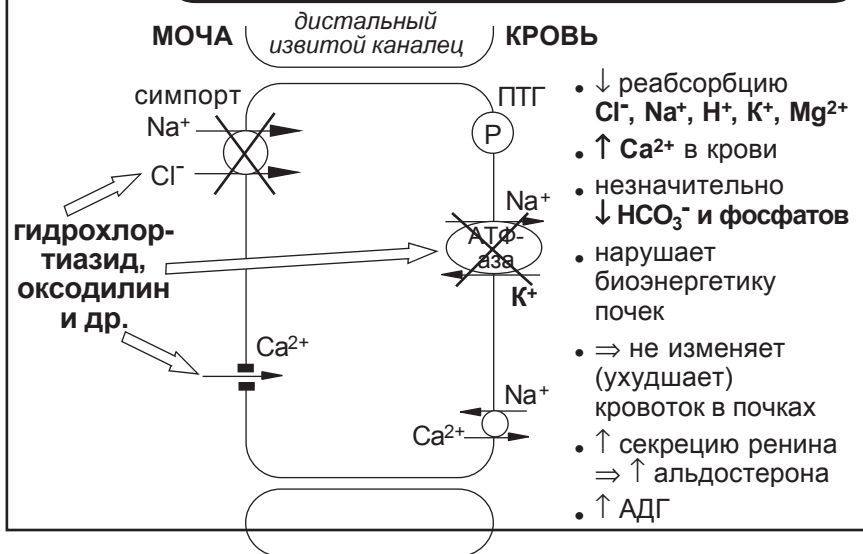
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ

- Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия
- Гипохлоремический алкалоз
- Дегидратация, внезапный профузный диурез (6–10 л)
- Ортостатическая гипотензия
- Гипергликемия
- Ототоксичность (нарушение состава эндолимфы)
- Обострение подагры
- Интерстициальный нефрит, образование фосфатных камней
- Атерогенность
- Острый панкреатит (редко)
- Аллергия, фотосенсибилизация
- Лейкопения, тромбоцитопения





ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

- ◆ Застойная сердечная недостаточность (↓ преднагрузку)
- ◆ Артериальная гипертензия (в комплексной терапии)
- ◆ Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом
- ◆ Нефроз, нефриты (нетяжелые формы)
- ◆ Токсикоз беременных
- ◆ Гипокальциемия (нефролитиаз с гиперкальциемией)
- ◆ Несахарный диабет
- ◆ Субкомпенсированная глаукома
- ◆ Бромизм (↓ связывание с Br)



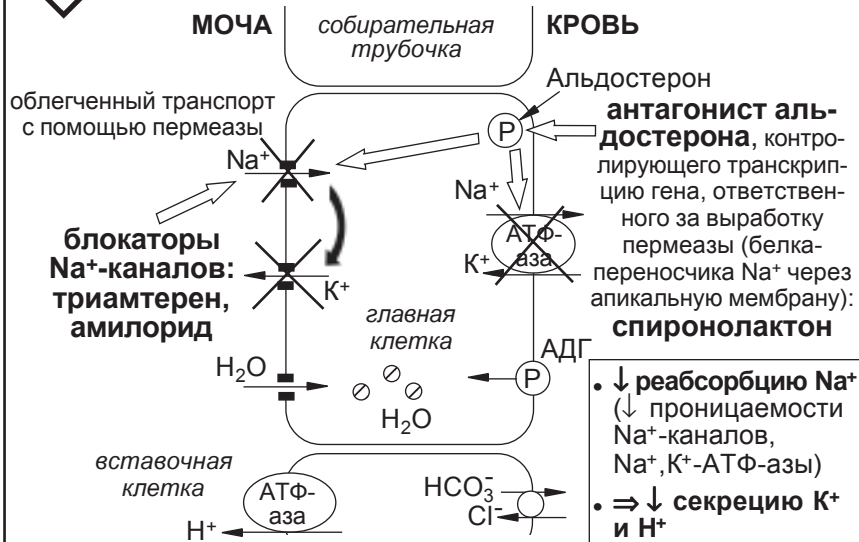


НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

- Гипокалиемиия, гипомагниемия (аритмогенное действие)
- Гипонатриемия (\uparrow АДГ, \uparrow жажды)
- Гиперкальциемия
- Метаболический алкалоз
- Гиперлипидемия (атерогенность)
- Нарушение толерантности к углеводам
- Гиперурикемия
- Ортостатическая гипотензия
- Аллергия, фотосенсибилизация, дерматит, тромбоцитопения
- Анорексия, обострения панкреатита, холецистита
- \downarrow либидо, импотенция
- Усталость, парестезии



КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ





ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ

- ◆ Гипокалиемия
- ◆ Сердечная недостаточность
- ◆ Артериальная гипертензия (в комбинации с тиазидами)
- ◆ Первичный (опухоль и пр.) и вторичный гиперальдостеронизм (сердечная недостаточность, цирроз печени и др.) — *спиронолактон*
- ◆ Отравление литием — *триамтерен, амилорид*



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИХ ДИУРЕТИКОВ

- Гиперкалиемия
- Гипохлоремический ацидоз
- Гинекомастия, импотенция, нарушение менструального цикла (*спиронолактон*)
- Диарея, гастрит, язва желудка с кровотечением (*спиронолактон*)
- Кожная сыпь, тромбоцитопения
- Тремор, атаксия (*спиронолактон*)
- Гипотензия (*триамтерен*)
- Острая почечная недостаточность, нефрит (*триамтерен*)
- Макроцитарная анемия (*триамтерен*)
- Мочекаменная болезнь (*триамтерен*)





МОЧЕГОННЫЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Хвощ полевой — *Equisetum arvense*

Трава содержит: алкалоиды (эквизетин, никотин, 3-метоксипиридин), сапонин эквизетонин, флавоноиды, органические кислоты (аконитовая, яблочная, щавелевая), жирное масло (3–3,5%), эфирное масло, большое количество солей кремниевой кислоты, витамины С, В, каротин, горечи, смолы, дубильные вещества и др.

Настой травы рекомендуется как мочегонное, гипотензивное, противовоспалительное, кровоостанавливающее (при легочных, маточных, почечных, геморроидальных, носовых кровотечениях), способствует выведению шлаков из организма, а также местно как антисептическое и др.



Толокнянка (син. медвежьих ушек) — *Arctostaphylos uva-ursi*

В листьях содержатся основные действующие вещества — фенологликозиды (арбутин, метиларбутин), которые расщепляются в организме на гидрохинон и метилгидрохинон

Как антисептическое и диуретическое средство (↑ фильтрации) входит в состав мочегонных сборов, применяется при заболеваниях почек и мочевыводящих путей (пиелонефриты, мочекаменная болезнь, циститы)



Береза повислая — *Betula pendula*

Почки (*gemmae*) содержат: эфирное масло до 6%, витамин С, сапонины, горечь, дубильные вещества, смолу, виноградный сахар; листья (*folium*): + каротин, никотиновую кислоту, гликозиды, тритерпеновые спирты, инозит. Почки и листья также содержат флавоноиды, обладают фитонцидными свойствами. В коре найден бетуллол (придающий коре белый цвет и предохраняющий от проникновения различных грибов), гликозиды, сапонины, дубильные вещества, эфирные масла. В состав березового сока входят фруктоза и глюкоза, яблочная кислота, белок и неизученное ароматическое вещество

Настой и отвар почек обладают мочегонным, антисептическим, желчегонным, потогонным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием. Настой листьев применяют как мочегонное, при расстройствах нервной системы — как стимулирующее, при почечной колике, желтухе — как противовоспалительное и витаминное средство





МОЧЕГОННЫЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Горицвет весенний — *Adonis vernalis*

Трава содержит: сердечные гликозиды (цимарин, адонитоксин и др.), сапонины, адонидозид, адонилловую кислоту, хиноны, фитостерин и кумарины. По характеру действия на сердце препараты горицвета занимают промежуточное положение между строфантом и наперстянкой

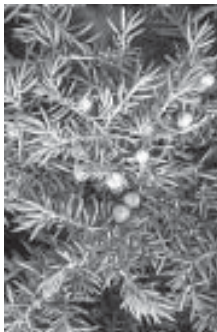
Помимо кардиотонического действия, обладает мочегонным, седативным эффектами



Можжевельник (син. верес) — *Juniperus communis*

Ягоды и иглы содержат эфирное масло (не менее 0,5 % кадинена, камфена), сахара, органические кислоты (яблочную, муравьиную и уксусную), микроэлементы (марганец, железо, медь и алюминий), смолы и другие вещества; хвоя — 266 мг% аскорбиновой кислоты

Применяют как мочегонное средство (чаще в сочетании с калия ацетатом), а также как антимикробное, желчегонное, отхаркивающее, антитоксическое, улучшающее пищеварение, противовоспалительное и др. Обладает сильным инсектицидным действием. Установлено, что летучие вещества можжевельника убивают до 30 % содержащихся в воздухе микроорганизмов.

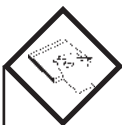


Ортосифон тычиночный (почечный чай) — *Orthosiphon stamineus*

Вечнозеленый полукустарник с ветвистыми стеблями. Листья содержат сапонины, дитерпеновые эфиры (ортосифолы), гликозид ортосифонин, производные кофейной кислоты, флавоноиды (еупаторин, синензетин, скутеллярин, салвигинин), эфирное масло, богаты солями калия

Является сильным мочегонным средством; выводит из организма мочевину, мочевую кислоту, хлориды; нормализует обмен веществ. Применяют при почечнокаменной болезни, холециститах, подагре, атеросклерозе, а также как мягкое антигипертензивное





МОЧЕГОННЫЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Брусника обыкновенная — *Vaccinium vitis-idaea*

Листья содержат до 9 % гликозида арбутина, гидрохинон, урсоловую, винную, галловую, хинную и элаговую кислоты; танин, гиперозид (гиперин), дубильные вещества (2–9 %), фитонциды. В ягодах брусники — сахара (до 10 %), витамин С (15–30 мг%), каротин, органические кислоты: лимонная, яблочная, щавелевая, бензойная, уксусная, глиоксиловая, пировиноградная, оксипировиноградная и др. В семенах обнаружено до 30 % жирного масла, содержащего линолевую и линоленовую кислоты

В виде отваров и чая листья применяются при мочекаменной болезни, циститах, как мочегонное и антисептическое средство; экстракт из листьев обладает более сильными мочегонными свойствами; ягоды в свежем, моченом виде, а также в виде брусничной воды применяются при гастритах с пониженной кислотностью; эффективны при артритах, диарее



Земляника лесная — *Fragaria vesca*

Применяют настой листьев и плодов в качестве диуретического средства; для лечения подагры, желчекаменной и мочекаменной болезни. Плоды, кроме того, используют как витаминное средство, а земляничный лист известен как суррогат чая.

В Англии старые врачи говорят: «В том доме, где едят землянику и чернику, врачу нечего делать»



Василек синий — *Centaurea cyanus*

Цветки содержат гликозиды centaурин, цикориин, цианин, обуславливающий синий цвет, дубильные вещества и др.; в плодах находят алкалоиды

Цветки в виде настоев, отваров и жидкого экстракта усиливают диурез, выведение веществ, участвующих в камнеобразовании (кальций, неорганический фосфор, мочевая кислота), оказывают желчегонное, противомикробное, спазмолитическое действие, обладают некоторой противоопухолевой активностью





МОЧЕГОННЫЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Петрушка кудрявая — *Petroselinum crispum*

Плоды содержат эфирное масло, до 22 % жирного масла (преимущественно глицериды петрозелиновой кислоты); флавоновые гликозиды; листья — эфирное масло, лютеолин, апигенин, каротин, аскорбиновую кислоту; цветки — кверцетин, кемпферол; корни — апигенин

Трава и семена обладают мочегонными свойствами и усиливают выделение солей из организма (наличие в растении эпиола и миристицина).

Применяют при почечных и сердечных заболеваниях, мочекаменной болезни и воспалительных процессах в мочевом пузыре; при болезнях печени, диспепсиях, метеоризме и др.

Грыжник гладкий — *Herniaria glabra*

Трава содержит кумарин и его производные умбеллиферон и герниарин; флавоноиды — кверцетин, рутин, тригликозид кверцетина, арабинозид кверцетина, галактозид кверцетина, рамноглюкозид изорамнетина; тритерпеновый сапонин, твердое эфирное масло и следы алкалоидов

Применяется как мочегонное средство при заболеваниях почек, мочевого пузыря и как вяжущее

Различные сборы трав (примеры): василек (цветки) — 15 г; толокнянка обыкновенная (листья) — 45 г; можжевельник (ягоды) — 15 г. Заливают 1 ст. л. этой смеси 200 мл кипятка, настаивают 20 мин и процеживают. Принимают по 1 ст. л. 3–4 раза в день.

Мочегонный сбор: василёк, толокнянка, грыжник, зверобой, кукурузные рыльца, календула, ромашка, солодка, семя петрушки. Способ приготовления: 2 ст. л. (8–10 г) сбора залить 0,5 л. кипятка, настоять 1,5 ч. По 0,5 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды.

Почечный сбор (при воспалительных заболеваниях почек): берёзовый лист, грыжник, любисток, хвощ, толокнянка, брусника, лист малины, шалфей, цветки бузины, пижма, зверобой, трёхцветная фиалка, золототысячник, череда, лист земляники, корень петрушки. Способ приготовления: 2 ст. л. (8–10 г) сбора залить 0,5 л. кипятка, настоять 1,5 ч. По 0,5 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды.



Зверобой



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ

- ◆ Суточный диурез при лечении не должен превышать 2–2,5 л
- ◆ Рациональный выбор с учетом:
 - выраженности отечного синдрома
 - дисбаланса гемодинамики
 - состояния исходного электролитного баланса
 - особенностей фармакологической характеристики диуретика, его нежелательных эффектов (назначение в первой половине дня!)
 - индивидуальной переносимости
- ◆ «Лекарственные каникулы»
- ◆ Комбинирование диуретиков
- ◆ Сбалансированное питание и питьевой режим
- ◆ В ургентных случаях — в/в введение сильных и быстродействующих диуретиков
- ◆ Контроль и коррекция электролитного и кислотно-щелочного равновесия



ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

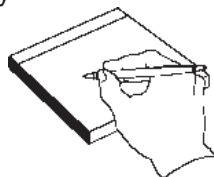
- Кардиотонические
- Синергисты сердечных гликозидов:
 - ✓ *витаминопрепараты* (тиамин, кокарбоксилаза, пиридоксин, никотиновая кислота, токоферол)
 - ✓ *кардиотрофические* (глюкоза, стероидные и нестероидные анаболические средства)
- Диуретики
- Антиаритмические
- Психотропные — нейрорептики, транквилизаторы, психоседативные





ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **Ингибирующие синтез мочевой кислоты:**
 - ✓ угнетающие ксантиноксидазу — *аллопуринол*
 - ✓ с различным механизмом действия — *бензобромарон*
- **Усиливающие выведение мочевой кислоты (урикозурические):**
 - ✓ ↓ реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах — *бензобромарон, пробеницид, антуран, уродан, кебузон*
 - ✓ смещающие pH мочи в щелочную сторону — *уралит, солуран, магурлит*
 - ✓ комбинированные — *алломарон*
- **Усиливающие выведение азотистых шлаков при мочекаменной болезни:**
уролесан, фитолизин, цистенал
- **Применяющиеся при остром приступе подагры:**
НПВС (бутадион, индометацин), колхицин, глюкокортикоиды



Тема 19

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ. ГИПОТЕНЗИВНЫЕ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА



НАРУШЕНИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

- ◆ ↑ системного тонуса — **гипертония**
- ◆ ↓ системного тонуса — **гипотония**
- ◆ Изменение тонуса, вызывающее **нарушение локального (регионарного) кровотока** — мозгового, периферического и др.

Артериальная гипертензия

- **Первичная (эссенциальная) — гипертоническая болезнь:** у 20–40 % больных с пограничной АГ (нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа, диагностируемой на основании трижды зафиксированного в течение 1 нед. ↑ САД до 159 мм рт. ст., ДАД до 94 мм рт. ст., без признаков поражения органов-мишеней (нервная система, сердце, орган зрения, почки)
- **Вторичная — симптоматическая** (сосудистые: сужение почечной артерии в результате болезней почек и др.; первично гуморальные: феохромоцитомы, болезнь Кушинга и др.)

Правильный выбор гипотензивной терапии зависит от знания этиологии, ведущих звеньев патогенеза АГ, являющихся объектом лекарственного воздействия!

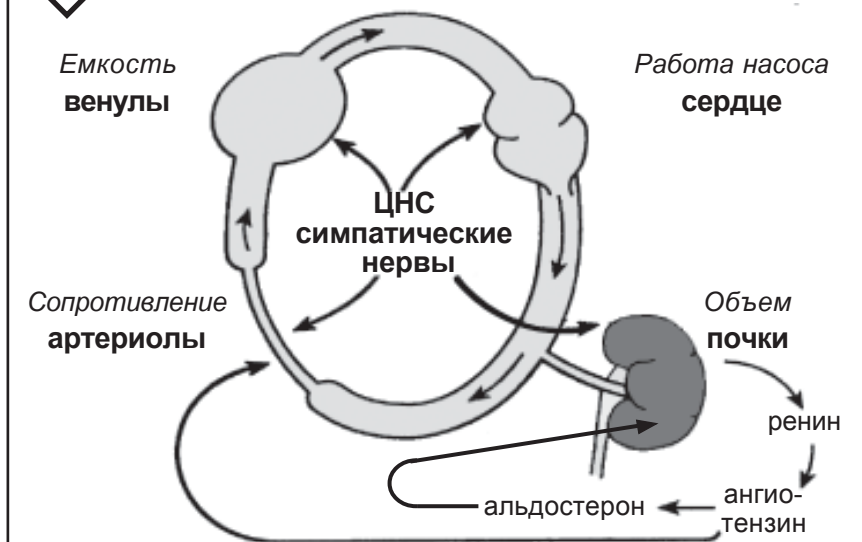


КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

| Стадии | АКД, мм рт. ст. | |
|---|--|---------|
| | САД | ДАД |
| N | 101–139 | 61–89 |
| Пограничная АГ | 140–159 | 90–94 |
| <i>I стадия</i> — легкая (функциональная, транзиторная) | 160–179 | 95–109 |
| | Нет признаков поражения органов-мишеней | |
| <i>II стадия</i> — средняя (начальных органических поражений, лабильная) | 180–199 | 110–119 |
| | Гипертрофия левого желудочка, сужение артерий сетчатки и др. | |
| <i>III стадия</i> — тяжелая (органических поражений, стабильная) | > 220 | > 120 |
| | Нарушения мозгового, коронарного, почечного кровообращения | |

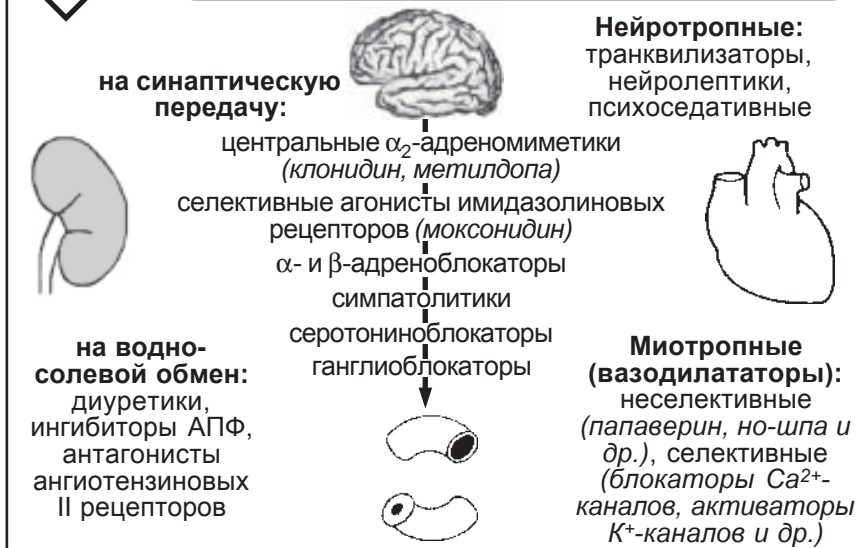


РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ





ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА



ТРЕБОВАНИЯ К ГИПОТЕНЗИВНОМУ СРЕДСТВУ

- ◆ Вызывать стабильное снижение АКД, быть эффективным при приеме внутрь
- ◆ Действовать длительно (24 ч), сохраняя циркадный ритм АКД с нормализацией утреннего уровня
- ◆ Способствовать уменьшению органических поражений (гипертрофии левого желудочка)
- ◆ Не вызывать ортостатической гипотензии
- ◆ Не обладать кардио-, нейродепрессивными свойствами и развитием толерантности к препаратам
- ◆ Не задерживать в организме натрия
- ◆ Не провоцировать подъем АКД после отмены («рикошетная» гипертензия)
- ◆ Улучшать качество жизни больного, предупреждая развитие осложнений и летальность



ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α -АДРЕНОМИМЕТИКИ

Клонидин (клофелин, гемитон), метилдопа, гуанфацин

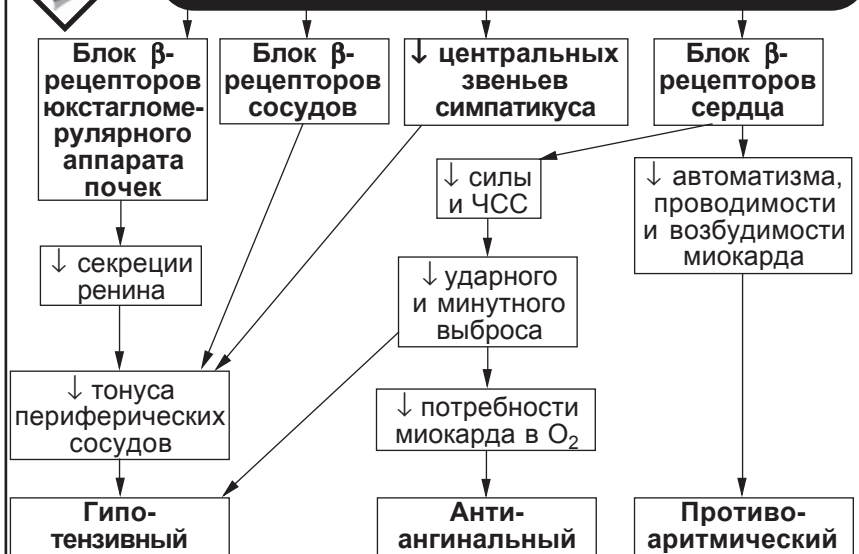
- ↓ артерий и ↓ периферического сопротивления (больше в вертикальном положении)
- ↓ ЧСС и минутный объем крови — МОК (больше в горизонтальном положении)
- Предотвращает гипертрофию левого желудочка и сердечную недостаточность
- ↓ сосудов почек, головного мозга, сердца
- ↓ секреции ренина и активности РАС
- + седативный, ноотропный, обезболивающий, гипотермический эффект

Нежелательные эффекты

- ✓ Сонливость, рвота, запоры, сухость во рту, начальный ↑ АКД (в/в), брадикардия, аритмии и др.
- ✓ Синдром «отдачи», толерантность к терапии, ухудшение течения АГ и качества жизни



β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ





β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Фармакокинетика

- ◆ **Всасывание:** хорошо всасываются, пик концентрации через 1–3 ч
- ◆ **Биодоступность:** «порог первого прохождения»
- ◆ **Распределение** равномерное, липофильные (анаприлин, метопролол и др.) хорошо проникают через ГЭБ
- ◆ **Выведение** с мочой (разный $T_{1/2}$)

Показания к применению

- Артериальные гипертензии
- Ишемическая болезнь сердца
- Тахикардии
- Глаукома — *тимолол*
- Гипертиреоз — *пропранолол*
- Неврологические расстройства (мигрень, алкогольная абстиненция) — *пропранолол*



β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Нежелательные эффекты

- **ССС:** аритмогенное действие (нарушение AV-проводимости, брадикардия и др.), **сердечная недостаточность, гипотензия, отеки** (↓ ренина)
- **Бронхоспазм**
- **Спазм коронарных и периферических сосудов** («перемежающаяся хромота»)
- **Гипогликемия**
- **Нарушения функции щитовидной железы** (↓ трийодтиронина)
- **Атерогенное действие**
- ↓ агрегации тромбоцитов
- ↑ перистальтики кишечника
- Сокращение беременной матки
- Десенситизация рецепторов
- Синдром «отдачи» с ↑ ишемии миокарда





МИОТРОПНЫЕ (ВАЗОДИЛАТАТОРЫ)

- ◆ **Артериальные:** апрессин (гидралазин), активаторы калиевых каналов, вазотропные блокаторы кальциевых каналов и др.
- ◆ **Артериальные и венозные:** папаверин, дротаверин (но-шпа), α -адреноблокаторы, ганглиоблокаторы, нитраты (нитропруссид натрия) и др.



Большинство миотропных — это средства купирования гипертонического криза и вспомогательной терапии в комплексном лечении АГ!



ВАЗОДИЛАТАТОРЫ





МИОТРОПНЫЕ (ВАЗОДИЛАТАТОРЫ)

◆ Неселективные (см. тему 20)

- *Ингибиторы ФДЭ:*
 - ✓ производные изохинолина — папаверин, но-шпа (дротаверин)
 - ✓ + *антагонисты аденозиновых рецепторов:* производные ксантина — теофиллин, аминофиллин (эуфиллин)
- *Смешанного механизма действия* — апрессин (гидралазин), дибазол, кислота никотиновая и ее производные и др.



◆ Селективные

- *Блокаторы кальциевых каналов* — нифедипин, дилтиазем
- *Активаторы калиевых каналов* — миноксидил, диазоксид
- *Донаторы оксида азота* — нитропруссид натрия



МИОТРОПНЫЕ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Апрессин (гидралазин)

◆ Фармакодинамика:

- расширяет артериолы за счет высвобождения окиси азота (не вызывая ортостатических явлений)
- расширяет артерии сердца, мозга, почек

◆ Фармакокинетика:

хорошо всасывается (90 %), но «порог первого прохождения», особенно у быстрых ацетилаторов (15 %); в крови связывается с кетокислотами, образуя гидразоны

◆ Показания:

внутри для лечения мягкой и умеренной АГ (эффект через 45 мин), сердечной недостаточности (↓ постнагрузки) в комплексе с резерпином (адельфан) + гидрохлортиазидом (адельфан-эзидрекс), + в/м (через 20–30 мин), в/в

◆ Нежелательные эффекты:

- *гемодинамические:* гипотензия, тошнота, отеки, тахикардия рефлекторная, покраснение лица, синдром «коронарного обкрадывания»
- *иммунологические* реакции по типу системной красной волчанки
- *гиповитаминоз В₆* (гидразон): полиневрит, парестезии, тромбоцитопения
- *привыкание, при отмене* — исходное высокое АКД



БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

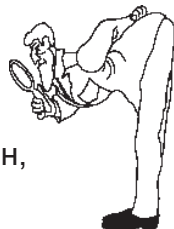
◆ **I тип (кардиотропные)** — производные фенилалкиламина: верапамил и др.

◆ **II тип (вазотропные)** — производные дигидропиридина:

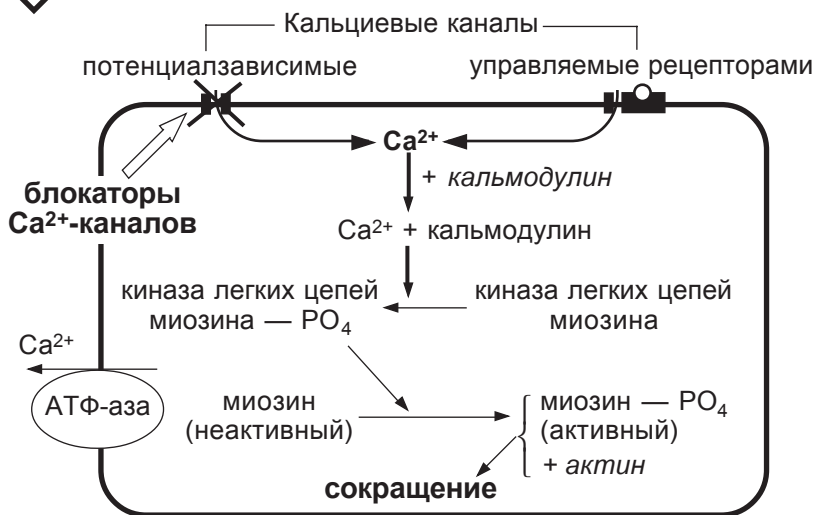
• **I генерации** — нифедипин (фенигидин, кордафен, коринфар)

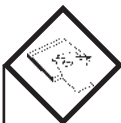
• **II генерации** — амлодипин, нимодипин, исрадипин, никардипин и др.

◆ **III тип (смешанные)** — производные бензотиазина: дилтиазем

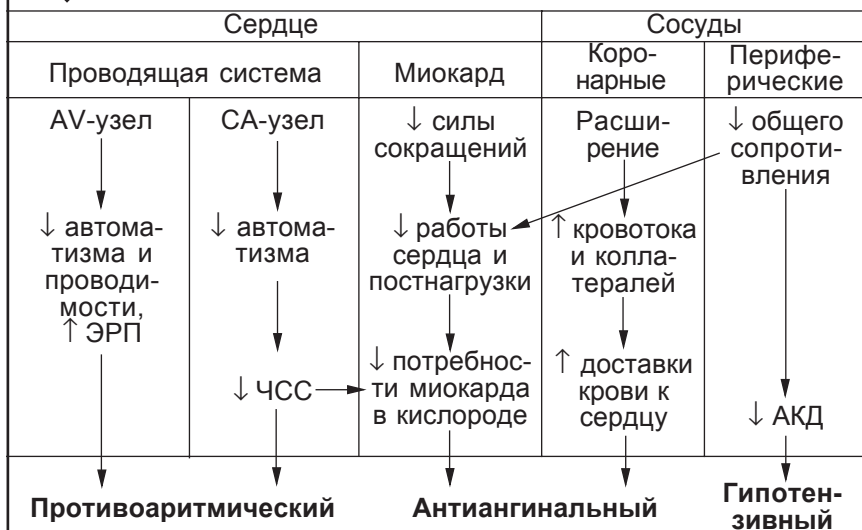


ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ АРТЕРИЙ





БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ



ФАРМАКОДИНАМИКА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

◆ Сердце (верапамил, дилтиазем):

- «-» ино- и хронотропный эффекты, сердечного выброса
- ↓ потребности миокарда в кислороде
- ↓ автоматизма в СА-узле, автоматизма и проводимости в AV-узле
- кардиозащитное действие

◆ Гладкая мускулатура: расслабление ⇒

- ↓ АКД (артерии > вены)
- ↓ спазм коронарных артерий
- ↓ мозговой вазоспазм и последствия инсульта (нимодипин, циннаризин)
- ↓ бронхоспазм, тонус ЖКТ, матки и др.

◆ Кровь: антиагрегация, ↓ холестерина





БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Показания к назначению

- ◆ Артериальные гипертензии
- ◆ Нарушения мозгового кровообращения, мигрень (нимодипин, циннаризин)
- ◆ Нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно (амлодипин)
- ◆ ИБС
- ◆ Наджелудочковые экстрасистолии и тахикардии (верапамил, дилтиазем)

Нежелательные эффекты

- **Верапамил, дилтиазем:** аритмогенность (брадиаритмии, AV-блок и др.), сердечная недостаточность, отеки на голенях и лодыжках
- **Вазотропные:** гипотензия; тахикардия (*нифедипин*), при выраженном атеросклерозе — «синдром коронарного обкрадывания»
- Покраснение лица, головокружение, головная боль, нарушение зрения, гиперплазия десен, нарушения ЖКТ, печени, кашель, одышка и др.



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Миноксидил, диазоксид

Открытие K^+ -каналов

Выход K^+ из клетки

Гиперполяризация

Потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы не открываются

↓ поступление Ca^{2+} в клетку

↓ тонус гладких мышц

Расширение сосудов

↓ АКД



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Показания к назначению

- ◆ Резервные препараты при АГ:
 - ✓ тяжелые формы, устойчивые к лечению другими ЛС (*миноксидил, диазоксид*)
 - ✓ гипертонический криз (*диазоксид*)
- ◆ ИБС: вазоспастическая, стабильная стенокардия (*никорандил*)

Нежелательные эффекты

- Тахикардии с ↑ потребности миокарда в O_2 ⇒ опасность инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии
- Сердечная недостаточность, легочная гипертензия, перикардит, тампонада сердца
- Ортостатическая гипотензия
- Обратимый гипертрихоз ⇒ *миноксидил (ригейн)* при алопеции
- Гипергликемия
- Нарушения периферического, мозгового кровообращения и др.



ДОНАТОРЫ ОКСИДА АЗОТА

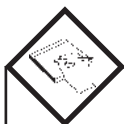
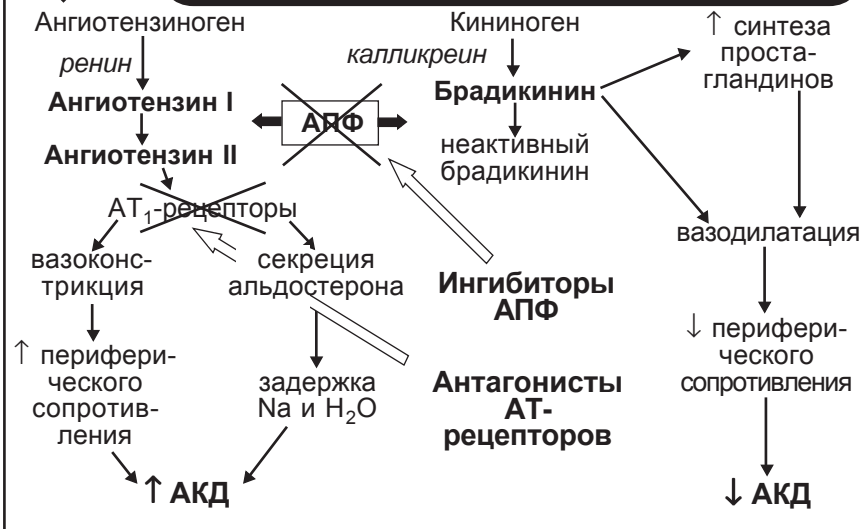
Нежелательные эффекты:

- ✓ ортостатическая гипотензия
- ✓ рефлекторная тахикардия
- ✓ синдром «отдачи»
- ✓ интоксикация метаболитами (цианиды, тиоцианиты)
- ✓ гиповитаминоз B_{12} и др.





СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ



СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

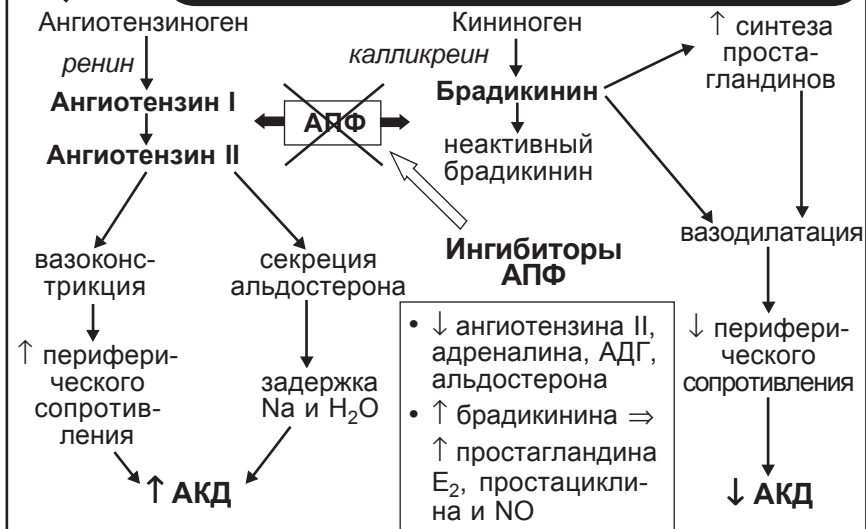
◆ Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента:

- короткого действия (6–12 ч), содержащие сульфгидрильную группу — *каптоприл (капотен)*
- длительного действия (24 ч), содержащие карбоксильную группу — *лизиноприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл и др.*
- сверхдлительного действия (36 ч), содержащие фосфорильную группу — *фозиноприл*

◆ Антагонисты ангиотензиновых II рецепторов: *лозартан, вальсартан и др.*



ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА



ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

В результате ↓ активности плазменной PAC:

- ◆ ↓ артерий и вен (↓ пред- и постнагрузки)
- ◆ ↑ почечного кровотока и клубочковой фильтрации, ↓ гипокалиемии (мочегонное, нефропротекторное)
- ◆ нормализация ЧСС при тахикардии, противоаритмическое действие
- ◆ ↓ коронарных сосудов, ↑ кровоснабжения миокарда
- ◆ ↓ сосудов головного мозга

В результате ↓ активности тканевой PAC:

- ◆ ↓ дилатации и гипертрофии сердца
- ◆ ↑ синтеза АТФ, креатинфосфата, гликогена
- ◆ ангиопротективное действие
- ◆ ↑ восприятия, познавательной деятельности



ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

В результате *метаболических* эффектов:

- ◆ антиагрегатное действие
- ◆ противоатеросклеротическое
- ◆ ↓ ПОЛ (*каптоприл*)
- ◆ ↑ толерантности к глюкозе (*рамиприл*)



Нежелательные эффекты

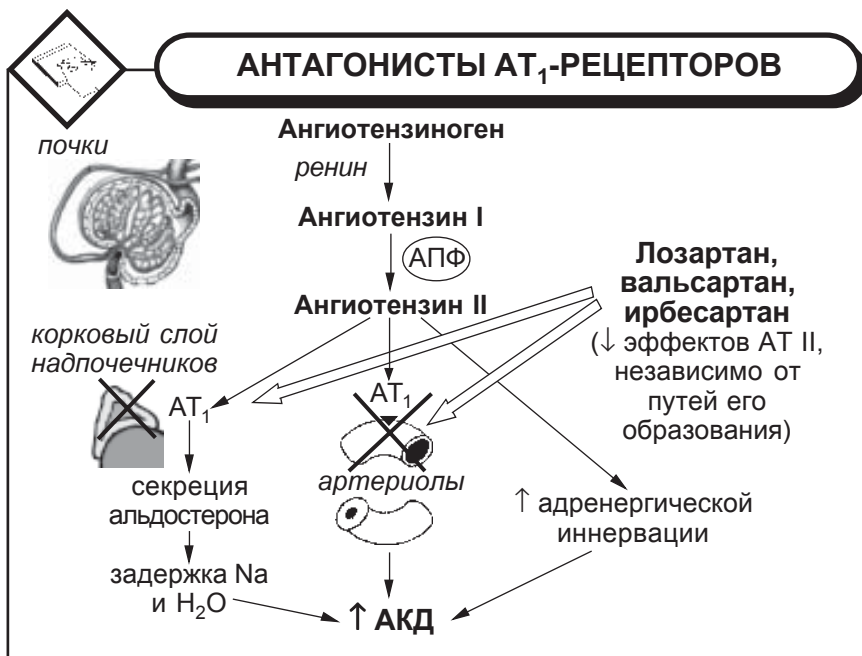
- Гипотензия (начальные дозы)
- Нарушение функции почек (протеинурия), усиление действия НПВС
- Гиперкалиемия
- Сосудистые отеки
- Сухой кашель (сухие хрипы)
- Изменение вкуса, кожные аллергические реакции (у 10 % больных)
- Эмбриотоксичность



СТИМУЛЯЦИЯ АТ₁-РЕЦЕПТОРОВ

| Органы | Эффекты ангиотензина II |
|-----------------------|--|
| Сердце | ↑ сократимости, гипертрофия, сужение коронарных сосудов |
| Периферические сосуды | Сужение с ↑ АКД, гиперплазия и гипертрофия гладких мышц |
| Надпочечники | ↑ секреции альдостерона, ↑ реабсорбции Na ⁺ , секреции K ⁺ , ↑ катехоламинов |
| Почки | Сужение почечной артерии, ↓ ренина |
| Гипофиз | ↑ секреции АДГ |
| Гипоталамус | ↑ центра жажды |
| Симпатическая НС | ↑ секреции норадреналина |

АНТАГОНИСТЫ AT₁-РЕЦЕПТОРОВ



ФАРМАКОДИНАМИКА АНТАГОНИСТОВ AT₁-РЕЦЕПТОРОВ

- ↓ общее периферическое сопротивление сосудов и АКД (↓ *постнагрузку*)
- ↓ САД и ДАД (на 6–20 % через 5–6 ч в течение 24 ч)
- ↓ ЧСС, гипертрофию левого желудочка
- Нефро- и ангиопротекторное действие
- Натрийуретическое и урикозурическое действие
- ↓ альдостерона, норадреналина, адреналина
- ↑ ренина, ангиотензина I и II (по принципу обратной связи)
- **В отличие от ингибиторов АПФ:**
 - ✓ не изменяет в крови уровень брадикинина, простагландина, простациклина, содержания K⁺
 - ✓ менее выражены нежелательные эффекты



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- ◆ ↓ АКД не ниже рабочих значений
- ◆ Выбор препарата с учетом:
 - индивидуальных особенностей
 - тяжести болезни
 - степени гемодинамических нарушений и др.
- ◆ Начинать с монотерапии («простое» лечение, по возможности 1 таблетка в день)
- ◆ В случае неэффективности — переход на комбинацию препаратов с различным механизмом действия (в низких дозах)
- ◆ Постепенная отмена терапии (синдром «отдачи»)
- ◆ Новейший препарат необязательно наилучший!
- ◆ Гипонатриевая диета (3–5 г), ↓ избыточного веса
- ◆ Иметь терпение и приучать к терпению больного



ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- **I стадия (монотерапия)**
 - ✓ β-адреноблокаторы, *или*
 - ✓ диуретики, *или*
 - ✓ блокаторы кальциевых каналов, *или*
 - ✓ ингибиторы АПФ
- **II стадия (комбинация 2 препаратов)**
 - ✓ β-адреноблокаторы + диуретик
 - ✓ β-адреноблокаторы + антагонисты кальция
 - ✓ диуретик + ингибиторы АПФ
 - ✓ диуретик + антагонисты кальция
- **III стадия (комбинация 3 препаратов)**
 - ✓ β-адреноблокаторы + диуретик + ингибиторы АПФ
 - ✓ β-адреноблокаторы + антагонисты кальция + диуретик
 - ✓ диуретик + ингибиторы АПФ + антагонисты кальция (или празозин)
 - ✓ при резистентности дополнительно — метилдопа, миноксидил, клонидин





ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ

| Препарат | Способ применения | Наступление эффекта, мин | Длительность, ч |
|---------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| Натрия нитропруссид | в/в | Начало вливания | Конец вливания |
| Диазоксид | в/в | 1–5 | 1–12 |
| Апрессин | в/в | 5–10 | 4–6 |
| Нифедипин | Орально | 15–30 | 3–6 |
| | в/в | 1–5 | 3–6 |
| Лабеталол | в/в | 1–5 | 6–24 |

При необходимости также:

- ✓ фуросемид (лазикс) в/в
- ✓ нейротропные — диазепам (в/в), аминазин (в/в, в/м), магния сульфат (в/в) и др.



КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Адреномиметики** — адреналин, эфедрин, норадреналин, мезатон, добутамин
- ◆ **Дофаминомиметики** — дофамин
- ◆ **Глюкокортикостероиды** — гидрокортизон, преднизолон
- ◆ **Минералокортикостероиды** — ДОКСА
- ◆ **Аналептики** — кофеин, кордиамин, сульфокамфокаин
- ◆ **Средства, влияющие на ангиотензиновую систему** — ангиотензинамид
- ◆ **Адаптогены** — препараты элеутерококка, женьшеня, левзеи и др.

Тема 20
МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА



МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, обладающие способностью снижать тонус гладкомышечных клеток полых органов и сосудов



С практической точки зрения, для снятия патологически ↑ тонуса:

◆ **Полых органов:**

- желче-, мочевыводящих путей, ЖКТ — *спазмолитики*
- бронхов — *бронхолитики (-дилататоры)*
- матки — *токолитики*

◆ **Сосудов** — вазодилататоры:

- для ↓ системного АКД как *антигипертензивные*
- при нарушениях периферического кровообращения (коронарного — *коронаролитики*; мозгового, нижних конечностей)





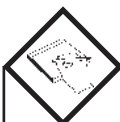
МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В зависимости от природы спазма

◆ Препараты, которые:

- ↓ **влияние спазмирующей иннервации:**
парасимпатической ⇒ *M-холиноблокаторы* (для полых органов), *ганглиоблокаторы* (для сосудов); альфа-адренергической для сосудов ⇒ *α-адреноблокаторы*
- ↑ **тормозные влияния:** через пресинаптические β_2 -адренорецепторы ⇒ *β₂-адреномиметики* (см. соответствующие главы)

- ◆ **Миотропные спазмолитики широкого профиля,** действующие на универсальные механизмы сокращения (тормозят) или расслабления (активируют) гладкомышечных волокон *неселективно* и *селективно* (специфически на отдельные звенья — донаторы оксида азота, блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов и др.; см. тему 19)



МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

◆ Неселективного действия

- **Ингибиторы** — *производные изохинолина*: алкалоид опия папаверин и его синтетический аналог дротаверин (но-шпа); *разных химических групп**: карбокромен (интенкордин)
- **Антагонисты аденозиновых (пуриновых) рецепторов и ингибиторы ФДЭ** — *производные пурина (метилксантина)*: теофиллин, аминофиллин (эуфиллин) и др.
- **Аденозинергические** — дипиридамола (курантил), лидофлазин и др.*
- **Смешанного механизма действия** — апрессин (гидралазин), дибазол, кислота никотиновая и ее производные и др.**

* — см. тему 17

** — см. тему 19





ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

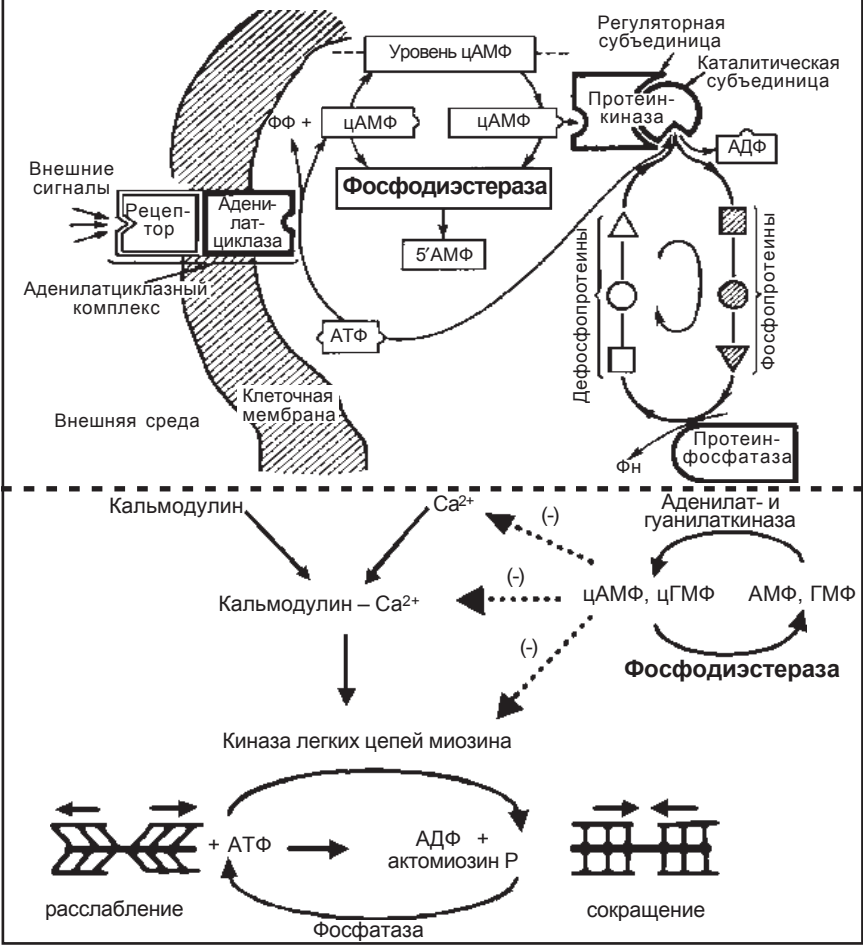
● По структуре ФДЭ насчитывают 11 типов

| Изофермент ФДЭ (субстрат) | Тканевое распределение | Функциональная роль субстрата |
|---------------------------|--|---|
| ФДЭ1 (цАМФ, цГМФ) | Головной мозг, кардиомиоциты, миоциты сосудов, внутренних органов, скелетной мускулатуры, печень | Расслабление мышц, вкусовые ощущения, обоняние |
| ФДЭ2 (цАМФ, цГМФ) | Кора надпочечников, пещеристые тела; миоциты сердца, внутренних органов, скелетной мускулатуры, головной мозг | Обоняние, продукция гормонов коры надпочечников |
| ФДЭ3 (цАМФ, цГМФ) | Миоциты сердца, внутренних органов; тромбоциты, печень, жировая ткань, почки, пещеристые тела | Сокращение кардиомиоцитов, секреция инсулина, регуляция жирового обмена, агрегация тромбоцитов |
| ФДЭ4 (цАМФ, цГМФ) | Головной мозг, яички, щитовидная железа, легкие, тучные клетки, миоциты сосудов, внутренних органов, скелетной мускулатуры | Воспаление, гладкомышечный тонус, развитие депрессии, секреция гормонов щитовидной железы, репродуктивная функция |
| ФДЭ5 (цГМФ) | Пещеристые тела, миоциты сосудов, внутренних органов, тромбоциты, желудочно-интестинальный тракт | Эрекция, гладкомышечный тонус, агрегация тромбоцитов |
| ФДЭ6 (цГМФ) | Сетчатка (палочки, колбочки) | Передача сигнала в органе зрения |
| ФДЭ7 (цАМФ) | Миоциты сердца, скелетной мускулатуры, Т-лимфоциты | Активация Т-клеток, сокращение скелетных мышц, метаболизм |
| ФДЭ8 (цАМФ) | Многие органы и ткани, яичник, яички, толстый кишечник, Т-лимфоциты | Активация Т-клеток |
| ФДЭ9 (цГМФ) | Многие органы и ткани, селезенка, тонкий кишечник, головной мозг | Неизвестна |
| ФДЭ10 (цАМФ, цГМФ) | Головной мозг, яички, щитовидная железа | Передача сигнала в дофаминергических волокнах |
| ФДЭ11 (цАМФ, цГМФ) | Миоциты сосудов, внутренних органов, сердца, скелетной мускулатуры, пещеристые тела, предстательная железа, яички, печень, почки | Неизвестна |



ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

- По субстратной активности и зависимости от коферментов — 4 типа: *Ca²⁺-кальмодулинзависимые* — в сердечной мышце, мозговой ткани; активность ↑ в присутствии Ca²⁺; *цГМФ-модулируемые* — в нервной системе, корковом веществе надпочечников (регуляция биосинтеза стероидных гормонов), сердечной мышце, некоторых типах гладкой мускулатуры, тромбоцитах, жировых клетках, гепатоцитах; *цАМФ-специфичные* — в половой системе (пещеристые тела), в почках, лимфоцитах; *цГМФ-специфичные* — в легких, тромбоцитах, в клетках палочек и колбочек сетчатки





ФАРМАКОДИНАМИКА КСАНТИНОВ

- ◆ Расслабление гладкой мускулатуры:
 - ЖКТ ⇒ *спазмолитический эффект*
 - бронхов ⇒ *бронхолитический эффект* (особенно теофиллин: + ↓ высвобождения гистамина + ↑ сократимости диафрагмы)
 - сосудов сердца ⇒ *коронаролитический эффект* (теофиллин)
 - сосудов легких, почек, скелетной мускулатуры
- ◆ ↑ сердечной деятельности (силы, сократимости) ⇒ *кардиостимулирующий эффект*
- ◆ ↑ ЦНС ⇒ *психостимулирующий эффект* (кофеин, в меньшей мере теофиллин)
- ◆ *Диуретический эффект* (слабый; за счет ↑ кровотока, фильтрации, ↓ реабсорбции)
- ◆ ↑ желудочной секреции
- ◆ ↓ агрегации тромбоцитов ⇒ *ангиопротекция* (пентоксифиллин)
- ◆ ↑ липолиза, гликогенолиза, основного обмена
- ◆ *Иммуномодулирующий, противовоспалительный* (теофиллин)

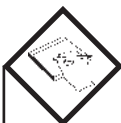


ФАРМАКОДИНАМИКА КСАНТИНОВ

Механизм действия

- ◆ ↑ **внутриклеточного уровня цАМФ** в ЦНС, сердце, гладких и скелетных мышцах, жировой ткани, тромбоцитах и других тканях:
 - ✓ конкурентные антагонисты аденозиновых рецепторов A_1 (подтипа пуриновых рецепторов первого порядка P_1) ⇒
↑ **синтеза цАМФ**
 - ✓ ингибируют ФДЭ (в больших дозах), что
↓ **инактивацию цАМФ и цГМФ**
- ◆ Ингибирование «медленных» кальциевых каналов (теофиллин)





ФАРМАКОДИНАМИКА КСАНТИНОВ

I. Конкурентная блокада аденозиновых рецепторов за счет сходства с аденозином

| Типы пуриновых рецепторов | Их под-типы | Функция |
|-----------------------------------|-----------------|--|
| P ₁ (аденозиновые) | A ₁ | Посредством G-белка ↓ аденилатциклазу и ↓ уровень цАМФ, блокируют Ca ²⁺ -каналы и K ⁺ проницаемость мембран, ↓ выделение нейромедиаторов ⇒ <ul style="list-style-type: none"> • ↓ ЦНС (↓ двигательной активности, дыхания, противотревожный эффект) • ↓ ССС (↓ ЧСС, AV-проводимости) • ↓ почечного кровотока и выделение ренина • ↓ липолиза в жировой ткани |
| | A ₂ | ↑ аденилатциклазу, ↑ синтез цАМФ ⇒ расширение сосудов, ↓ агрегации тромбоцитов |
| | A ₃ | Окончательно не выяснена |
| P ₂ (реагируют на АТФ) | P _{2x} | Открывают Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ - каналы |
| | P _{2y} | Окончательно не выяснена |



ФАРМАКОДИНАМИКА КСАНТИНОВ

II. Неселективные ингибиторы ФДЭ

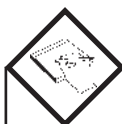
Бронхо-, вазодилатация, ↓ высвобождения медиаторов, ↑ гликогенолиза и др.



Нежелательные эффекты

- Связаны с избирательностью действия и многочисленными сопутствующими эффектами: гипотония, головокружение, тахикардия, аритмии, диспепсия, рвота и др.
- Эуфиллин (за счет диэтиламина) — эксфолиативный дерматит, лихорадка и др.

Тема 21
**СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ
НА КРОВООБРАЩЕНИЕ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ**



АНГИОПРОТЕКТОРЫ

(защищающие сосуды) — разнообразная группа лекарственных средств, применяемых при системных и периферических ангиопатиях — атеросклерозе, сахарном диабете, алкоголизме и др.

«Атеросклероз — вариабельная комбинация изменений интимы артерий, заключающаяся в накоплении липидов, сложных углеводов и элементов крови и продуктов ее распада, фиброзной ткани и кальциевых отложений, приводящая к поражению сосудистой стенки и нарушению гемодинамики»

К заболеванию атеросклероз относятся (МКБ-Х):

- ◆ **артериолосклероз**
- ◆ **артериосклеротическая болезнь сосудов**
- ◆ **атерома**
- ◆ **дегенерация:** артериальная, артериоваскулярная, васкулярная
- ◆ **облитерирующий эндартериит**
сенильный: артериит, эндартериит





КЛАССИФИКАЦИЯ АНГИОПРОТЕКТОРОВ

- ◆ **Гиполипидемические:** ↓ синтеза липидов; ↓ всасывания холестерина; ↓ всасывания желчных кислот; ↑ катаболизм и экскрецию стероидов
- ◆ **Гиперальфалипопротеинемические:** дифенин, биофлавоноиды
- ◆ **Стабилизаторы атерогенных липопротеидов:** гепарин, хондроитинсульфат
- ◆ **Антиагреганты:** ↓ циклооксигеназы, ↓ ФДЭ и аденозин-дезаминазы, блокаторы рецепторов на тромбоцитах
- ◆ **Антиоксиданты:** прямого и непрямого действия
- ◆ **Эндотелиотропные**
- ◆ **Вазотропные блокаторы кальциевых каналов**



ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

- Высокий уровень холестерина в крови из-за избыточного поступления с пищей, повреждения рецепторов печени, ответственных за его удаление (наследственность, хронический алкоголизм)
- Повышение артериального давления, в силу чего холестерин легко проникает через эндотелий
- Повреждение эндотелия (курение табака, хронический стресс, наркотики)
- Повышение уровня глюкозы (сахарный диабет)
- Замедление кровотока (малоподвижный образ жизни)





ЛИПОПРОТЕИНЫ

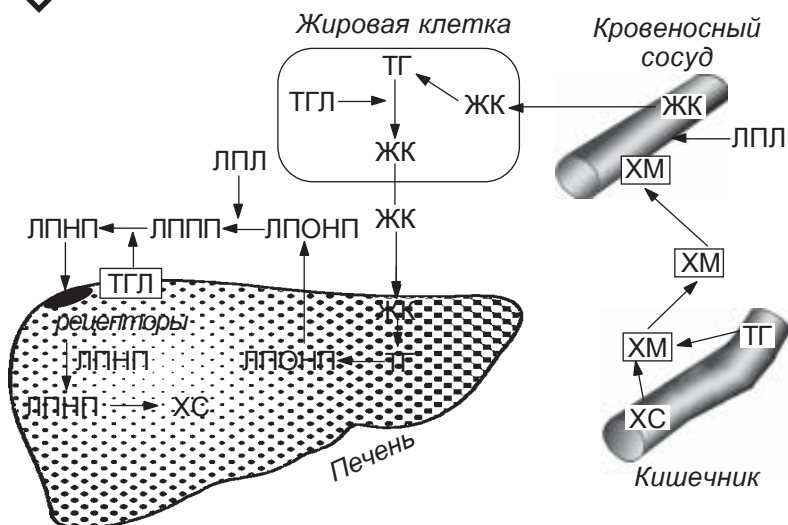
| Липопротеины | Диаметр, нм | Холестерин, % | Триглицериды, % | Атерогенность |
|--------------|-------------|---------------|-----------------|----------------|
| ХМ | 80–500 | 6 | 90 | - |
| ЛПОНП | 30–80 | 17 | 55 | + |
| ЛППП | 25–35 | 30 | 40 | ++ |
| ЛПНП | 18–28 | 55 | 8 | +++ |
| ЛПВП | 5–12 | 20 | 5 | Антиатерогенны |

Функции

- *Хиломикроны (ХМ)* — транспорт экзогенных (пищевых) триглицеридов (ТГ)
- *Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)* — транспорт эндогенных ТГ
- *Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)* — транспорт эндогенных ТГ и холестерина (ХС)
- *Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)* — транспорт ХС в ткани
- *Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)* — транспорт ХС из ткани



МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ





ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Типы:

- I — ХМ
- II a — ЛПНП
- II b — ЛПНП + ЛПОНП
- III — ЛППП
- IV — ЛПОНП
- V — ХМ + ЛПОНП

Норма в крови ХС:
3,0–5,2 ммоль/л (мужчины)
3,0–6,2 ммоль/л (женщины)
ТГ: 0,5–2,0
ЛПНП: < 4,1
ЛПВП: 0,97–1,96 и менее

*Наиболее атерогенны II, III, IV
типы гиперлипопротеинемий*

- ◆ **Первичные** (генетические)
- ◆ **Вторичные** (приобретенные):
 - ↑ ТГ — сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хронические заболевания печени, алкоголизм, ожирение
 - ↑ ТГ + ↑ ХС — гипотиреоз, нефротический синдром
 - ↑ ТГ + ↓ ЛПВП — β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, пероральные контрацептивы



КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- ◆ **Ингибиторы всасывания желчных кислот:** *анионообменные смолы или секвестранты желчных кислот* (холестирамин, коlestипол)
- ◆ **Ингибиторы всасывания ХС:** линолеамид (клиноламид)
- ◆ **Ингибиторы синтеза липидов (ХС, ТГ):**
 - *статины* или ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А — НМГ-А (ловастатин, симвастатин и др.)
 - *фибраты* (безафибрат, гемфиброзол и др.)
 - *разные:* никотиновая кислота (ниацин); бигуаниды; эндурацин; пробукол
- ◆ **Способствующие катаболизму и экскреции стеринам:** *линетол, липостабил, полиспонин, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), тиреоидин*



АНИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ

Холестирамин, колестипол

- ◆ Связывают желчные кислоты в кишечнике, препятствуя их реабсорбции после билиарной экскреции
- ◆ $\Rightarrow \downarrow$ ХС, \uparrow количество рецепторов ЛПНП
 $\Rightarrow \downarrow$ ЛПНП и \uparrow ЛПВН в крови



Нежелательные эффекты

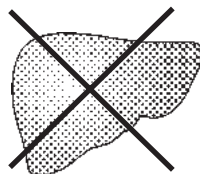
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, обстипация или диарея, метеоризм, боль в абдоминальной области и пр.
- **Нарушение всасывания лекарств** — тиазиды, сердечные гликозиды, фенобарбитал и др. (за 1 ч до и 4 ч после приема)



СТАТИНЫ

Ловастатин, симвастатин, флувастатин и др.

- ◆ Ингибируют редуктазу гидроксиметилглутарового кофермента А (HMG-A) $\Rightarrow \downarrow$ синтез ХС в печени
- ◆ $\Rightarrow \downarrow$ ХС; \uparrow количество рецепторов ЛПНП \Rightarrow
 \downarrow ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и \uparrow ЛПВН в крови



Нежелательные эффекты

- **ЖКТ** — тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе, обстипация или диарея, холестааз, гепатит, панкреатит
- **Нервная система** — гипсомния, головная боль, головокружение, усталость, мышечные судороги, затуманенное зрение



СТАТИНЫ

Нежелательные эффекты

- **Костно-мышечная система** — ригидность, миопатия (редко рабдомиолиз, острый некроз скелетных мышц)
- **Сердечно-сосудистая система** — гипотензия
- **Кроветворение** — гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ↑ скорости оседания эритроцитов (СОЭ)
- **Мочевыделительная и половая системы** — протеинурия, почечная недостаточность вследствие рабдомиолиза, импотенция
- **Органы зрения** — помутнение хрусталика
- **Кожа** — зуд, алопеция, дерматомиозит, экзема
- **Аллергические реакции** — васкулит, артрит, крапивница, волчаночноподобный синдром, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз



ФИБРАТЫ

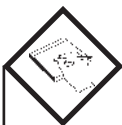
Безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат и др.

- ◆ ↓ синтез ХС в печени и секрецию ЛПОНП в кровь, ↑ экскрецию ХС с желчью
- ◆ ⇒ ↓ ХС, ЛПНП, ЛПОН, ТГ и ↑ ЛПВН в крови

Нежелательные эффекты

- **ЖКТ** — тошнота, рвота, боли в животе, диарея, метеоризм, образование холестериновых камней (!)
- **Костно-мышечная система** — миозит, мышечная слабость в голени
- **Кроветворение** — анемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения
- **Аллергические реакции** — крапивница





ДЕЙСТВИЕ НА ЛИПОПРОТЕИНЫ

| Препарат | ХС | ТГ | ЛПОНП | ЛППП | ЛПНП | ЛПВП |
|----------------------|-----|-----|-------|------|------|------|
| Анионообменные смолы | ↓↓ | ↑ | ↔ | ↔ | ↓↓ | ↑ |
| Статины | ↓↓↓ | ↓ | ↓↓↓ | ↓ | ↓↓↓ | ↑ |
| Фибраты | ↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓ | ↓ | ↑↑ |
| Никотиновая кислота | ↓ | ↓↓↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Пробукол | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ | ↓ | ↓ |



ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕКОМЕНДОВАНА ЛИЦАМ

- ◆ С установленными диагнозами ИБС или заболеваниями периферических сосудов
- ◆ После аортокоронарного шунтирования
- ◆ Семейный анамнез отягощен наличием болезни коронарных сосудов
- ◆ Страдающим ожирением
- ◆ Страдающим сахарным диабетом
- ◆ Страдающим гипертонзией
- ◆ Имеющим стигмы гиперлипидемии (*arcus corneal senilis*) в возрасте < 40 лет и ксантомы в любом возрасте
- ◆ Семейный анамнез отягощен наличием гиперлипидемий



ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ↑ **только ХС** — препараты, ↑ экскрецию желчных кислот
— фибраты или статины
- ↑ **ХС и ТГ** — фибраты или производные никотиновой кислоты
- ↑ **только ТГ** — фибраты или производные никотиновой кислоты или липостабил, линетол

- ◆ Учет противопоказаний
- ◆ Учет анамнеза больного
- ◆ Постоянный контроль липидного состава крови (*корректировка дозы*)
- ◆ Комбинация препаратов данных групп (статины, фибраты, ниацин), а также с рядом других (непрямые антикоагулянты, макролиды, иммуномодуляторы и др.), увеличивает риск развития побочных осложнений!



ДРУГИЕ АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Стабилизаторы атерогенных липидов — гепарин, хондроитина сульфат А, полианионы

- ◆ Класс мукополисахаридов, активирующих (стабилизирующих) липопротеиды в дисперсном состоянии, препятствуют их связыванию с интимой сосудов, тормозят тромбогенные механизмы атерогенеза

Антиоксиданты

- ✓ **Прямого действия:** жирорастворимые — токоферола ацетат, аевит, убихинол, дибунол; водорастворимые — аскорбиновая кислота, биофлавоноиды (рутин, кверцетин); тиоловые — глутатион, цистамин, липамид, липоевая кислота
- ✓ **Непрямого действия:** предшественники глутатиона (глутаминовая кислота, компламин), индукторы пероксидаз (натрия селенит)
- ◆ ↓ свободнорадикальное окисление органических соединений (в т. ч. липидов) молекулярным кислородом



ДРУГИЕ АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Антиагреганты

- ✓ ↓ **синтез тромбксана А₂**: ингибиторы ЦОГ (ацетилсалициловая кислота, аспирин-кардио); ингибиторы тромбксантинсинтетазы (дазоксiben)
- ✓ **Блокаторы рецепторов на тромбоцитах**: АДФ (тиклопидин, клопидогрел); фактора, активирующего тромбоциты — ФАТ (кетотифен, танакан); серотонина (кетансерин), гликопротеиновых типа IIb/IIIa (реопро, ламифибан, тирофибан и др.)
- ✓ **Ингибиторы ФЭД + аденозиндезаминазы** (↑ содержание цАМФ и аденозина в тромбоцитах): дипиридамоЛ, пентоксифиллин
- ✓ ↑ **активности простаглицлиновой системы** (↑ простаглицлиновые рецепторы): эпoпростенoЛ
- ◆ Препятствуют агрегации, адгезии, формированию тромбоцитарного тромба, секреции тромбоцитами биологически активных веществ (БАВ)



ДРУГИЕ АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Эндотелиотропные

- ✓ ↓ **активность брадикинина** (↓ агрегацию, ↑ фибринолиз): пармидин (ангинин, продектин, верантерoЛ)
- ✓ **Антиглицлуридазные** (↑ устойчивость капилляров, ↓ их проницаемость): этамзилат (дигцинон), кальция добезилат, троксевазин (венoрутин)
- ✓ **Растительные**: эсцин, эскузан, андроксон, Гинко Билоба
- ◆ Препятствуют контрактивности и десквамации эндотелия, ингибированию его бета-липoпрoтеидами, сохраняют покрытие эндотелия тонким слоем глицокаликса (полисахарида) и фибрина





ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- **Миотропные (спазмолитики)** — препараты барвинка (винпоцетин (кавинтон), винкамин), производные ксантина (теофиллин, пентоксифиллин), производные изохинолина (папаверин, дротаверин), производные имидазола (дибазол), никотиновая кислота и ее производные (ксантинола никотинат (компламин), никошпан) и др.
- **Альфа-адреноблокаторы** — препараты алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин и др.) и их аналоги (ницерголин (сермион))
- **Блокаторы кальциевых каналов** — нимодипин, циннаризин, флунаризин
- **Антагонисты серотонина** — метисергид, перитол, пизотифен (сандомигран) и др.
- **Улучшающие метаболические процессы** — ноотропы (аминолон, пирацетам, пикамилон), белковые гидролизаты (церебролизин, актовегин)
- **Тромболитики** (антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики) и **ингибиторы фибринолиза** (кислота аминаокапроновая)



МИГРЕНЬ

- ◆ Заболевание, характеризующееся сильной пульсирующей, как правило, односторонней головной болью, длящейся в течение 4–72 ч
- ◆ Зачастую боли предшествует короткая «аура» (зрительные, речевые нарушения, боли в животе и др.)
- ◆ Чаще возникает у молодых женщин
- ◆ Имеет наследственный характер
- ◆ Приступ может провоцироваться стрессом, усталостью, алкоголем, менструацией и др.
- ◆ Частота возникновения — от 1 раза в год до 2 и более в неделю
- ◆ *Патогенез вазомоторных нарушений до конца не выяснен*



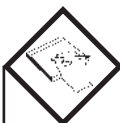


ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ

◆ Для лечения приступов

- Специфического (антимигренозного) действия: *альфа-адреноблокаторы* (препараты алкалоидов спорыньи — эрготамин, дигидроэрготамин) и *агонисты серотониновых (5-НТ₁) рецепторов* (суматриптан, золмитриптан и др.), кофеин
- Неспецифического (аналгезирующего) действия: *НПВС* (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, напроксен, индометацин), *антиэметики* (дофаминолитики — метоклопрамид и др.)

◆ Для профилактики: *бета-адреноблокаторы* (пропранолол), *антиконвульсанты* (карбамазепин, производные вальпроевой кислоты), *блокаторы кальциевых каналов* (циннаризин, нимодипин), *антидепрессанты*, *антагонисты 5-НТ₂ рецепторов* (метисергид, пизотифен, перитол и др.), кофеин, НПВС, клофелин, магния сульфат и др.

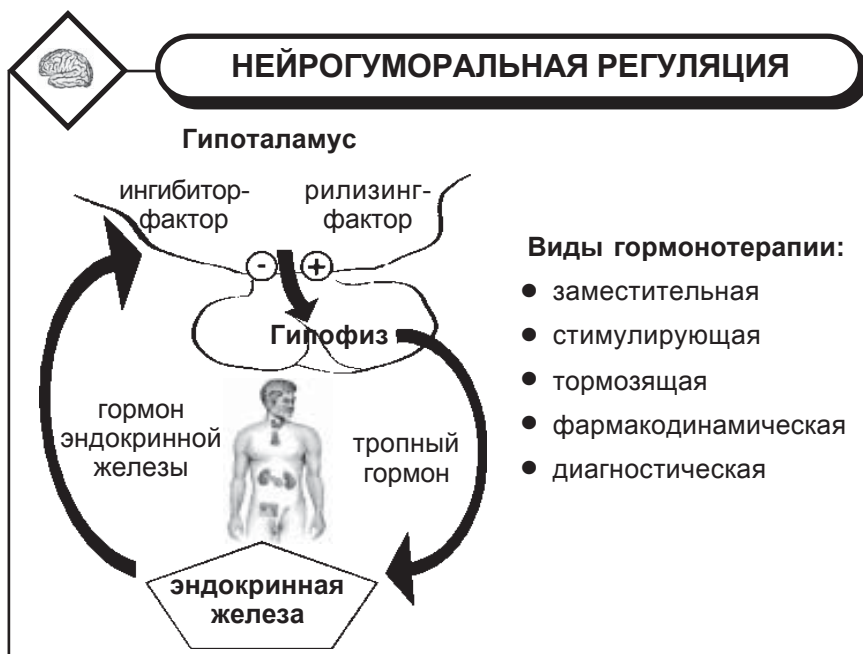


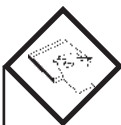
ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- ◆ **Альфа-адреноблокаторы:** тропafen, пирроксан и др.
- ◆ **Миотропные:** *производные ксантина* (аминофиллин, инстенон, пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат), *производные изохинолина* (папаверин, дротаверина гидрохлорид), *производные бензофурана* (феникаберан), *производные имидазола* (дибазол), *растительного и животного происхождения* (андекалин и др.)
- ◆ **Ангиопротекторы:** *гипохолестеринемические, эндотелиотропные* и др.

Раздел VI
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ**

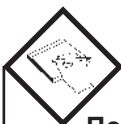
Тема 22
**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ПОЛИПЕПТИДНОЙ И АМИНОКИСЛОТНОЙ
СТРУКТУРЫ. АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**





КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (по химической структуре)

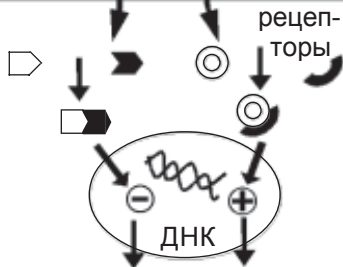
- ◆ **Вещества белкового и полипептидного строения** — препараты гормонов *гипоталамуса, гипофиза, эпифиза, паращитовидной и поджелудочной желез*
- ◆ **Производные аминокислот** — препараты гормонов *щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников*
- ◆ **Стероидные соединения** — препараты гормонов *коры надпочечников и половых желез, простагландины*



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ



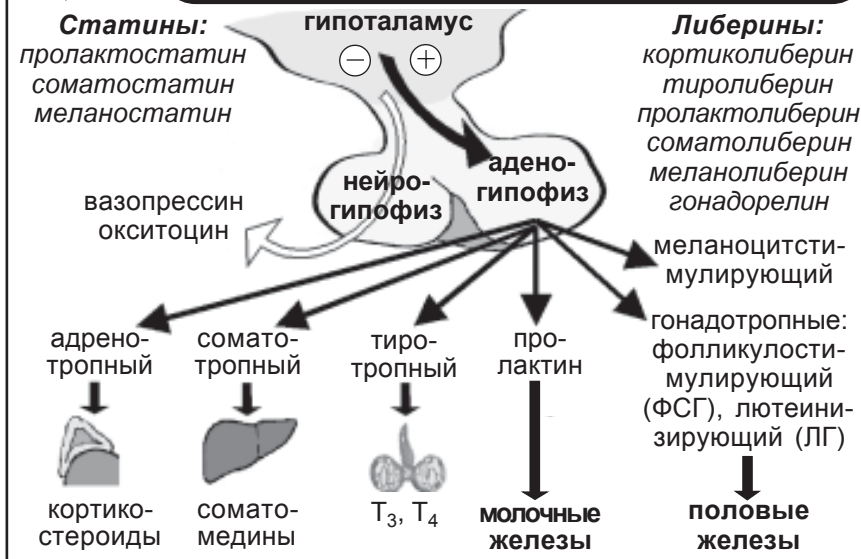
- проницаемость мембран
- липолиз
- глюконеолиз
- секреция
- движение ионов
- синтез веществ



- ↓ или ↑ иРНК и белка
- эффекты (катаболизм или анаболизм)



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

| Гормоны | Препараты |
|-------------------------------------|---|
| Стимуляторы секреции | |
| Соматотропин-рилизинг-гормон | Серморелин, соматолиберин |
| Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) | КРГ |
| Тиреотропин-рилизинг-гормон | Протирелин (рифатироин) |
| Гонадотропин-рилизинг-гормон | Гонадорелин, леупролид, нафарелин и др. |
| Ингибиторы секреции | |
| Соматотропинингибирующий гормон | Соматостатин, октреотид, лантреотид |
| Разные | Даназол, бромкриптин |



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

| Препараты | Показания к применению |
|---|--|
| Серморелин, соматолиберин | <i>Диагностика</i> дефицита соматотропного гормона |
| Кортикотропин-рилизинг-гормон | <i>Диагностика</i> синдрома Кушинга; <i>стимулирующая терапия</i> после длительного применения глюкокортикоидов |
| Протирелин (рифатируин) | <i>Диагностика</i> гипер-, гипотиреоза; лечение карциномы щитовидной железы |
| Гонадорелин, леупролид, нафарелин и др. | 1. <i>Диагностика</i> гипогонадизма 2. <i>Терапия</i> : <ul style="list-style-type: none">• <i>стимулирующая</i>: гипогонадизм, крипторхизм, задержка полового созревания• <i>тормозящая</i>: рак простаты, фиброз матки, эндометриоз, поликистоз яичников, преждевременное половое созревание |



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

| Препараты | Показания к применению |
|-------------------------------------|--|
| Ингибиторы секреции | |
| Соматостатин, октреотид, лантреотид | <ul style="list-style-type: none">• <i>Тормозящая терапия</i>: акромегалии, опухолей гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, опухолей с гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида, глюкагономы, гастриномы, опухолей с гиперпродукцией соматолиберина, рефрактерной диареи у больных СПИДом |
| Бромкриптин | <ul style="list-style-type: none">• <i>Тормозящая терапия</i>: пролактиномы, состояния, связанные с гиперпролактинемией (аменорея, галакторея, бесплодие, гипогонадизм и др.); для угнетения лактации в период после аборта, родов• <i>Как дофаминомиметик</i>: для лечения паркинсонизма, при кокаиновой абстиненции |



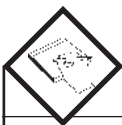
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

| Гормоны | Препараты |
|----------------------|--|
| Передней доли | |
| Соматотропный | Соматотропин, соматрем |
| АКТГ | Кортикотропин и его синтетический аналог — тетракозатрин (синактен-депо, косинтропин) |
| Тиреотропный | Тиреотропин |
| Гонадотропные | ФСГ (урофоллитропин, фоллитропин-альфа и бета), ФСГ + ЛГ (менопаузный человеческий гонадотропин или менотропин), схожий с ЛГ из плаценты (человеческий хорионический гонадотропин) |
| Пролактин | Лактин |
| Средней доли | |
| Меланотропный | Интермедин |
| Задней доли | |
| Окситоцин | Окситоцин |
| Вазопрессин | Десмопрессин, терлипрессин |



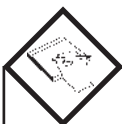
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

| Препараты | Фармакодинамика/ Показания к применению |
|---|---|
| Соматотропин, соматрем | Метаболический эффект (первоначально инсулиноподобное действие, затем инсулиноантагонистическое); анаболический : рост костей и мышц, ↑ содержания гликогена в них и пр. <i>Заместительная терапия</i> : дефицит гормона роста у детей (гипофизарная карликовость) <i>Фармакодинамическая</i> : (?) остеопороз, вялое заживление ран, ожоги |
| Кортикотропин, его синтетический аналог — тетракозатрин (тетракозактид, синактен-депо, косинтропин) | Образование и секреция кортикостероидов корой надпочечников <i>Стимулирующая терапия</i> : гиподисфункция коры надпочечников при длительном применении глюкокортикоидов <i>Диагностика</i> : надпочечниковой недостаточности; врожденной гиперплазии надпочечников и др. |



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

| Препараты | Фармакодинамика/ Показания к применению |
|--|--|
| Тиреотропин | Образование и секреция гормонов щитовидной железы, ↑ ее размеры и васкуляризацию; в жировой ткани освобождение липидов <i>Стимулирующая терапия:</i> после или во время применения радиоактивного йода при карциноме щитовидной железы (для ↑ захвата органом йода) <i>Диагностика:</i> форм гипотиреоза |
| <i>Из мочи женщин в менопаузу:</i> ур-фоллитропин (в основном ФСГ), гонадотропин человеческого менопаузный (ФСГ + ЛГ) <i>Из плаценты:</i> гонадотропин человеческий хорионический (схожий с ЛГ) | ФСГ: у женщин развитие фолликулов, секреция эстрогенов и овуляция (с ЛГ); у мужчин — сперматогенез ЛГ: у женщин — овуляция, стимуляция желтого тела, ↑ прогестерона; у мужчин — ↑ секрецию андрогенов <i>Заместительная терапия:</i> гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм с бесплодием <i>Стимулирующая:</i> бесплодие при недостаточности половых желез, поликистоз яичников и др.; при оплодотворении <i>in vitro</i> ; крипторхизм (чХГ) <i>Диагностика:</i> крипторхизма (чХГ) |



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

| Препараты | Фармакодинамика/ Показания к применению |
|---|---|
| Лактин | ↑ лактацию; пролиферацию желтого тела; митогенную активность лимфоцитов <i>Стимулирующая терапия:</i> лактации в послеродовом периоде |
| Интермедин | ↑ остроту зрения, адаптацию к темноте <i>Фармакодинамическая терапия:</i> дегенеративные изменения сетчатки, гемералопия, пигментный ретинит и др. |
| Окситоцин, дезаминокситоцин (сандопарт) | Вызывает сокращения матки; клеток альвеол молочных желез ⇒ способствует выделению молока; слабая антидиуретическая и прессорная активность <i>Фармакодинамическая терапия:</i> родовой деятельности, маточные кровотечения в послеродовом или постабортивном периодах <i>Диагностика:</i> плацентарного кровообращения |

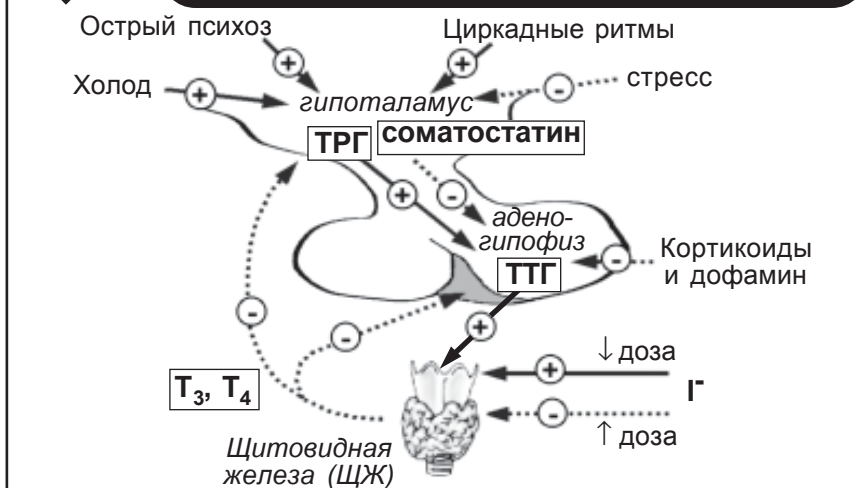


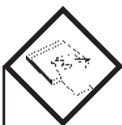
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

| Препараты | Фармакодинамика/ Показания к применению |
|--|---|
| Вазопрессин, десмопрессин, фелипрессин, питуитрин, адиурекрин | <p>↓ диурез; вазоконстрикция; ↑ сокращения миометрия и кишечника; ↑ агрегацию тромбоцитов, VIII фактора свертывания крови</p> <p><i>Заместительная терапия:</i> гипотизарный несахарный диабет</p> <p><i>Фармакодинамическая терапия:</i> энурез (ночное мочеиспускание), коагулопатии при гемофилии А и болезни Виллебранда</p> <p><i>Диагностика:</i> оценка концентрационной способности почек</p> |
| <p>Проблемы фармакотерапии гипоталамо-гипофизарными гормонопрепаратами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Видоспецифичность ряда гормонов ⇒ необходимы человеческие гормонопрепараты • Препараты из тканей — опасность передачи инфекций • Синтетические — дороги и сложны в синтезе, формирование к ним антител (аллергия) • Четкая диагностика заболевания при назначении и строго под контролем врача! | |



ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ





НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- **Эутиреозизм (без нарушения функции ЩЖ):** *эутиреоидный зоб* (эндемический, спорадический, медикаментозный, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище); *тиреоидная неоплазия* (аденома, тератома, папиллярная, фолликулярная карциномы, саркома и др.); *тиреоидиты* (острый, подострый, хронические — аутоиммунный тиреоидит Хашимото и др.)
- **Гипертиреоз (тиреотоксикоз):**
 - ✓ *вследствие ↑ продукции гормонов ЩЖ:* диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова болезнь), узловой (многоузловой) токсический зоб и др.
 - ✓ *в результате продукции тиреоидных гормонов вне ЩЖ:* *struma ovarii*, метастазы рака ЩЖ
 - ✓ *не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:* передозировка препаратов гормонов ЩЖ и др.
- **Гипотиреоз (микседема):**
 - ✓ *первичный: вследствие ↓ функционирующей ткани* (врожденный, послеоперационный, вирусный, пострадиационный, исход аутоиммунного тиреоидита, на фоне новообразований); *вследствие ↓ синтеза гормонов ЩЖ* (эндемический, спорадический, медикаментозный, пищевой)
 - ✓ *центрального генеза:* гипопитарного (вторичный), гипоталамического (третичный), вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия гормонов ЩЖ (периферический)



НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертиреоз

(чаще тиреотоксический диффузный зоб (болезнь Грейвса, Базедова) — ↑ основного обмена и гиперактивность органов и систем:

- кахексия, ↑ температуры тела, потливость, экзофтальм
- ЦНС: ↑ возбудимость, гиперкинезия
- ССС: ↑ АД, ЧСС, аритмия
- ЖКТ: ↑ аппетита, диарея
- дыхание: одышка
- гемопоз: ↑
- почки: полиурия
- репродукция: ↓ фертильность



Гипотиреоз

дети — кретинизм: ↓ психического, соматического, полового развития
взрослые — микседема: ↓ основного обмена, гипоактивность функций органов и систем:

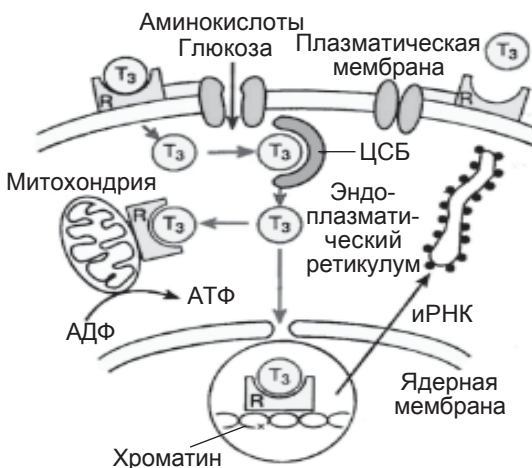
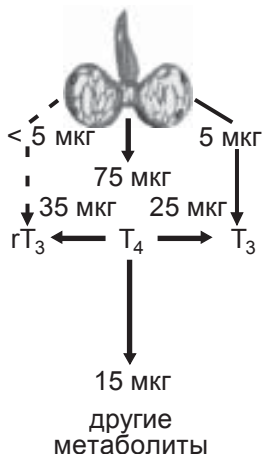
- ожирение, ↓ температуры тела, сухая, отечная кожа, опускание век
- ЦНС: заторможенность, невропатии
- ССС: ↓ АКД, ЧСС
- ЖКТ: обстипация
- дыхание: гиповентиляция
- гемопоз: ↓
- почки: ↓ фильтрации
- репродукция: бесплодие, импотенция





ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Левотироксин, трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин) и комбинированные (тирокомб)



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

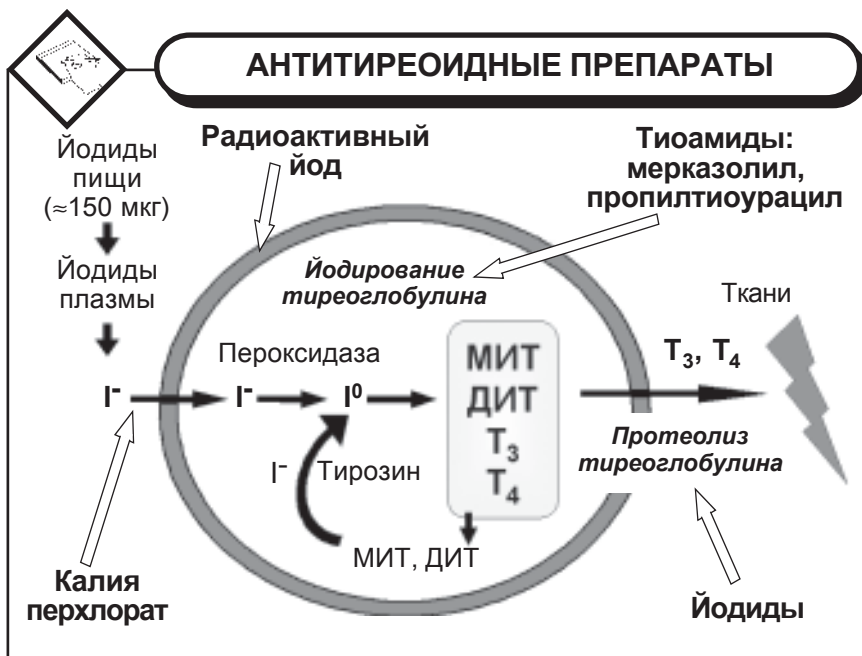
Левотироксин, трийодтиронина гидрохлорид (лиотиронин), комбинированные (тирокомб), тиреотин

Показания к назначению

- ◆ **Заместительная терапия:** гипотиреоз — длительное лечение (левотироксин), кома (трийодтиронина гидрохлорид)
- ◆ **Тормозящая терапия** (злокачественные опухоли щитовидной железы)

Нежелательные эффекты

- Передозировка (признаки гипертиреоза)
- Действие ↑ салицилатами (↓ их связь с белками)



АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Тиамиды: мерказолил (метимазол), пропилтиоурацил

Показания к назначению

- ◆ Диффузный, смешанный токсический зоб
- ◆ Тиреотоксический криз
- ◆ Послеоперационные рецидивы

Нежелательные эффекты

- ↓ **кроветворения** (лейкопения, агранулоцитоз, анемия) ⇒ контроль крови 1 раз в неделю!
- «Зобогенный» эффект и ↑ **васкуляризации** (↑ ТТГ по типу обратной связи) ⇒ затрудняет оперативное лечение
- **Аллергические** (через 3–6 недель): зуд, крапивница, лимфоаденопатия, артралгии
- **Реже:** головные боли, невриты, полиневриты; диспептические явления; холестатическая желтуха; лихорадка, эритематозная волчанка



АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Йодиды: калия и натрия йодиды, раствор Люголя (5 % раствор йода в 10 % растворе калия йодида)

Показания к назначению

- ◆ Тиреотоксический криз (↓ симптомы за 2–7 дней)
- ◆ Подготовка больных к операции на ЩЖ после или на фоне применения тиамидов (↓ размер и васкуляризацию ЩЖ)
- ◆ Профилактика эндемического зоба
- ◆ Профилактика рецидива после хирургического удаления или консервативного лечения

Нежелательные эффекты

- ↑ депонирования йода в железе ⇒ возможно замедление эффектов тиамидов и радиоактивного йода; не применяется как монотерапия; при отмене возможен феномен «отдачи» (↑ тиреотоксикоза)
- **Йодизм** (угревидная сыпь, ринорея, кашель, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки желудка, лихорадка и др.)



ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

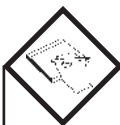
Кальцитонин (полипептид из 32 аминокислот, вырабатывается также паращитовидными железами и тимусом); его препараты — кальцитонин, кальцитрин (из щитовидной железы свиней), миакальцик (кальцитонин лосося)

Фармакодинамика

- ◆ ↓ костной резорбции остеокластами, ↑ захват Ca^{2+} костной тканью ⇒ ↑ образование костной ткани (при длительном приеме ↓ остеогенез!)
- ◆ ↓ всасывание Ca^{2+} и фосфатов в тонкой кишке
- ◆ ↓ канальцевую реабсорбцию Ca^{2+} и фосфатов в почках, а также Na^+ , K^+ , Mg^{2+} ⇒ ↓ их экскреции ⇒ ↓ уровень Ca^{2+} и фосфатов в крови

Показания к назначению

- Гиперкальциемия
- Остеопороз (при длительной иммобилизации, продолжительном применении глюкокортикоидов, в старческом возрасте)
- Нефрокальциноз



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА ПАРАЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Паратгормон (паратиреоидин)

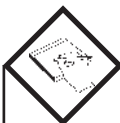
Фармакодинамика

- ◆ ↑ костной резорбции остеокластами, ↓ остеобластов, ↓ захват Ca^{2+} костной тканью ⇒ ↓ образования костной ткани
- ◆ ↑ всасывания Ca^{2+} и фосфатов в тонком кишечнике
- ◆ ↑ канальцевой реабсорбции Ca^{2+} в почках ⇒ ↓ его экскреции, но ↑ экскреции фосфатов! ⇒ **в крови ↑ уровень Ca^{2+} , ↓ фосфатов**

Участие в фосфорно-кальциевом обмене и взаимодействие с витамином D — ↑ уровень Ca^{2+} и фосфатов в крови (см. тему 24)

Показания к назначению

- **Заместительная терапия:** гипопаратиреоз (постоянный контроль Ca^{2+} в крови!!!)



ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

| Типы клеток | % от массы | Продукты секреции |
|-----------------------|------------|--|
| А-клетки (α) | 20 | Глюкагон |
| В-клетки (β) | 75 | Инсулин, С-пептид, проинсулин, островковый амилоидный полипептид |
| Д-клетки (Δ) | 3–5 | Соматостатин |
| F-клетки (PP) | < 2 | Панкреатический полипептид |



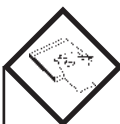


САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 2004)

В мире более 300 млн больных различными формами диабета

В промышленно развитых странах распространенность сахарного диабета — 5–6 % и наблюдается тенденция к дальнейшему росту, особенно в возрастных группах старше 40 лет



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

◆ I тип — инсулинзависимый (ИЗСД):

- ✓ тяжелая форма, приводящая при отсутствии лечения к кетоацидозу
- ✓ чаще возникает в юношеском возрасте (ювенильный)
- ✓ генетически детерминированный аутоиммунный ответ против антигенов β -клеток поджелудочной железы: в крови фактически отсутствует инсулин, гипергликемия, глюкозурия, гиперглюкагонемия, β -клетки железы не отвечают на все инсулиногенные стимулы
- ✓ введения препаратов инсулина *по жизненным показаниям!*

◆ II тип — инсулиннезависимый (ИНЗСД):

- ✓ более легкие формы диабета
- ✓ чаще возникает после 40 лет, при ожирении
- ✓ резистентность тканей к инсулину, ↓ способность β -клеток поджелудочной железы реагировать на глюкозу усугубляют гипергликемию; при этом, концентрация инсулина в крови достаточна (или несколько ↓)
- ✓ требует диеты, ↓ массы тела, назначения пероральных сахароснижающих препаратов при неэффективности введения препаратов инсулина

◆ Другие типы: при генетических дефектах β -клеток, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях поджелудочной железы и др.

◆ Гестационный диабет (диабет беременных)



ИНСУЛИН. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

1921 г. Ф. БАНТИНГ и Дж. МАКЛЕОД совместно с БЕСТОМ и КОЛЛИПОМ (Торонто) выделили из поджелудочной железы теленка инсулин (Нобелевская премия, 1923 год)



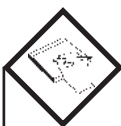
Ф. Бантинг

1922 г. Э. П. ДЖОСЛИН с успехом применил в клинике первые препараты инсулина; считается пионером клинической диабетологии: «Инсулин — лекарство для умных, а не для глупцов, будь то врачи или пациенты»



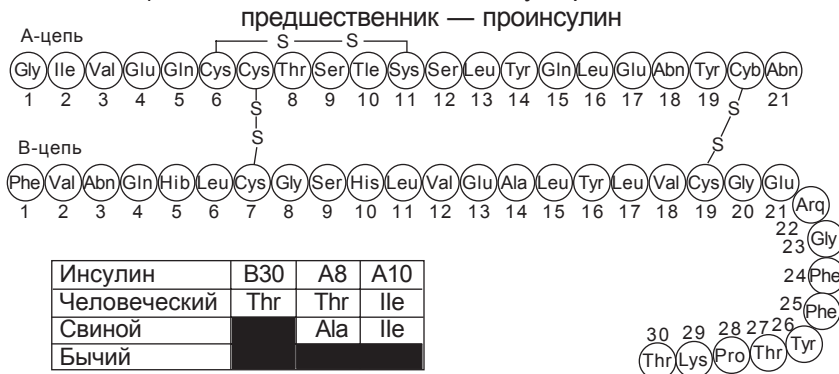
Ф. Сенгер

1955 г. Ф. СЕНГЕР установил структуру инсулина различных видов животных (Нобелевская премия, 1958 год)



ИНСУЛИН

Человеческий инсулин — белок с небольшой молекулярной массой 5808, состоящий из 51 аминокислоты, образующих 2 полипептидные цепочки А и В, связанные 2 дисульфидными мостиками; предшественник — проинсулин



Препараты инсулина различают по следующим критериям:

- происхождению
- способу очистки и степени чистоты
- скорости наступления эффектов и их продолжительности



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

По происхождению

- ◆ **Животного происхождения** (биосинтетическим путем из поджелудочных желез животных) — плохоочищенные; средне- (монопиковые — МП) и высокоочищенные (монокомпонентные — МС):
 - *свиной* (актрапид, монотард МС, семиленте и др.); отличается от человеческого 1 аминокислотой
 - *бычий* (инсулин ленте GPP, ультраленте МС и др.); отличается от человеческого 3 аминокислотами ⇒ обладает большей антигенностью, чем свиной
- ◆ **Человеческий:**
 - *полусинтетическим методом* (ферментно-химическая замена в свином инсулине В-30-аминокислоты аланина на треонин): хумодар Р, Б и др.
 - *генноинженерной технологией:*
 - ✓ рекомбинантный (ДНК гена человеческого проинсулина помещают в *E. coli* или дрожжевую клетку и гидролизуют проинсулин до молекулы инсулина): *актрапид НМ*, *хумулин регуляр* и др.
 - ✓ аналоги инсулина (замена природной последовательности аминокислот изменяет фармакокинетику — ↑ всасывание, $T_{1/2}$ и др.): *хумалог* (инсулин лизпро), *эпайдра* (инсулин глюлизин), *лантус* (инсулин гларгин) и др.



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

- На сегодняшний день выпуск и применение инсулинов животного происхождения в развитых странах мира практически прекращены
- Общественными разрешительными организациями и комитетами по биоэтике запрещены ксенотрансплантации (пересадки органов от животных к человеку) и приготовление лекарств из органов животных (передача через субстанции из органов животных человеку болезней, в т. ч. вирусных)
- *Препаратами выбора* для больных диабетом, получающих инсулинотерапию, служат *рекомбинантный человеческий инсулин или его аналоги*
- *Все дети и подростки*, больные ИЗСД, должны получать *только человеческий инсулин* с момента диагноза и до конца жизни



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

По способу очистки

- ◆ **Плохоочищенные** — кристаллизованные, не хроматографированные; содержат примеси молекул проинсулина, глюкагона, С-пептида, соматостатина и других белков; содержание проинсулина > 10 000 частиц на миллион частиц инсулина; производство прекращено
- ◆ **Среднеочищенные** — *монопиковые (МП)*: кристаллизованные и очищенные методом гелевой хроматографии; на хроматограмме один пик; содержание проинсулина от 50 до 3000: *актрапид* и др.
- ◆ **Высокоочищенные** — *монокомпонентные (МС)*: кристаллизованные и очищенные методом ионообменной хроматографии; содержание проинсулина < 10 частиц на миллион частиц инсулина: *актрапид МС, семиленте МС, монотард МС* и др.



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Вещества, добавляемые к инсулину

- **Для удлинения действия** (зависит от кристаллизации инсулина):
 - ✓ **протамин** (белок со щелочными свойствами из молок лососевых рыб); в 1936 году Х. К. Хагедорн создал препарат, содержащий инсулин и протамин в изофаных, то есть равных количествах ⇒ *НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна)*; син.: *изофан-, протамин-инсулин*; нейтральный рН за счет фосфатного буфера; для образования протамином кристаллов инсулина + небольшое количество цинка, фенола и/или крезола
 - ✓ **цинк** при нейтральных рН удлиняет действие инсулина ⇒ *инсулин-цинк-суспензия аморфная*: ленте, монотард и др. (до 18 ч) и *инсулин-цинк-суспензия кристаллическая*: ультраленте (до 22 ч); буферные свойства за счет ацетатного буфера
- **С целью кристаллизации (натрия хлорид) и придания буферных свойств (фосфат, ацетат, глицерин)**; при нейтральной рН меньше побочных эффектов; фосфатсодержащий инсулин никогда не смешивают с инсулин-цинк-суспензиями (осадок!)
- **Для дезинфекции и консервации**



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

По продолжительности действия

| Препараты | Начало | Пик, ч | Длительность, ч |
|---|-----------|--------|-----------------|
| <i>Ультракороткого действия</i> | | | |
| Аналоги инсулина: хумалог (компания Лилли), эпайдра (Авентис) | 5–10 мин | 0,5–2 | 3–4 |
| <i>Короткого действия</i> | | | |
| Актрапид НМ (Ново-Нордиск), инсуман рапид (Авентис), хумулин Р (Лилли) и др. | 15–30 мин | 2 | 5–8 |
| <i>Среднего действия</i> | | | |
| Инсулина цинк-суспензии аморфные и протамин-инсулин: инсуман базал (Авентис), хумулин Н, илентин II (Лилли), монотард НМ, протафан НМ (Ново-Нордиск) и др. | 2–4 ч | 6–8 | 12–14 |
| <i>Длительного действия</i> | | | |
| Инсулина цинк-суспензии кристаллические: ультраленте МС, ультра-тард НМ (Ново-Нордиск), хумулин ультраленте (Лилли); аналоги инсулина: лантус и др. | 4–5 ч | 8–12 | 24–36 |



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Комбинации для достижения постоянной среднетерапевтической концентрации

- *Смеси инсулинов в одном шприце* короткой и средней длительности действия (только НПХ-инсулин) в соотношениях от 10:90 до 50:50 %
- *Готовые комбинированные препараты* — 30 % простого и 70 % НПХ-инсулина (новолин 70/30, актрафан-НМ (Ново-Нордиск), профиль III (Лилли) или 25 % простого и 75 % НПХ-инсулина (депот-Н-инсулин фирмы Хехст) и др.

Концентрации

- 40 ЕД (U-40) и 100 ЕД (U-100) инсулина в 1 мл
- В большинстве стран начат перевод больных на инсулины U-100
- Осторожность при наборе инсулина в шприцы с градуировкой U-40 или U-100: градуировка шприцев на ЕД инсулина — это градуировка по объему раствора (в шприцах U-40-инсулин: 4 ЕД инсулина соответствуют 0,1 мл раствора)



ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Лекарственные формы и системы доставки

- ◆ **Порошки для инъекций:** п/к — при повседневном приеме, в/в и интраперитонеально — при коме
- ◆ **Растворы для инъекций:**
 - ✓ портативный инъектор в виде авторучки (для многократных п/к инъекций при интенсивной инсулинотерапии)
 - ✓ системы с «замкнутым кругом» (инфузионные системы, контролирующие уровень глюкозы в крови; только при диабетической коме)
 - ✓ системы с «открытым циклом» (инсулиновые помпы — резервуар и помпа, запрограммированная на введение регулярного инсулина с рассчитанной скоростью без измерения уровня глюкозы; п/к, в/в, интраперитонеально)
- ◆ **Аэрозоли для интраназального введения**
- ◆ **Проводятся разработки по созданию пероральных форм**



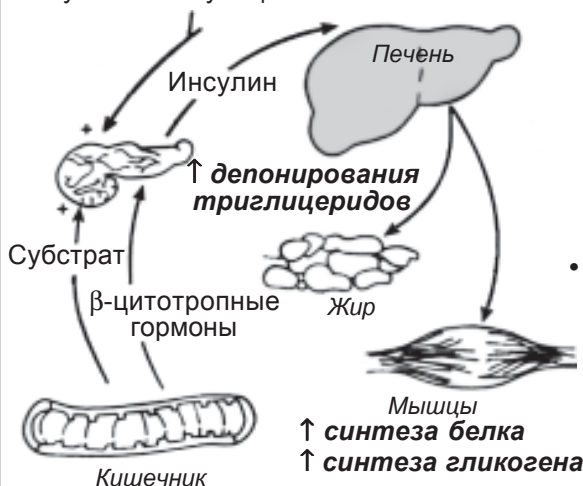
ФАРМАКОДИНАМИКА ИНСУЛИНА

- **Стимулы** (глюкоза, манноза, аминокислоты (аргинин, лейцин), вагусная активность) \Rightarrow \uparrow внутриклеточного уровня АТФ \Rightarrow закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов \Rightarrow деполяризация β -клеток и открытие Ca^{2+} -каналов \Rightarrow \uparrow внутриклеточного уровня Ca^{2+} , запускающего *секрецию из проинсулина инсулина*
- **Инсулин** \rightarrow *кровь* (в 2 фракциях: несвязанная с белками действует на все ткани и связанная с белками плазмы — преимущественно на жировую ткань) \Rightarrow *инсулин + специфические рецепторы* (состоят из α - и β -субъединиц) на поверхности клеток; посредством эндоцитоза комплекс поступает внутрь клетки, где высвобождается инсулин + активируются β -субъединицы, обладающие тирозинкиназной активностью
- **Основной эффект гормона** — *облегчение транспорта глюкозы через мембраны в тканях-мишенях* (печень, мышечная, жировая, лимфоидная ткани) \Rightarrow \uparrow ее содержание в 2,5 раза и больше; \uparrow ее усвоение и превращение в гликоген; также \uparrow эти процессы и в инсулиннезависимых органах (головной мозг, почки) \Rightarrow



ФАРМАКОДИНАМИКА ИНСУЛИНА

Вагусная стимуляция



- ↓ катаболические проявления дефицита инсулина:
 - ↓ гликогенолиз;
 - ↓ превращение жирных кислот и аминокислот в кетоислоты;
 - ↓ превращение аминокислот в глюкозу
- анаболическое действие:
 - депонирование глюкозы в виде гликогена;
 - ↑ синтез триглицеридов и ЛПОНП



ФАРМАКОДИНАМИКА ИНСУЛИНА

◆ ↑ углеводного обмена:

- ↑ транспорта глюкозы в клетки и ее фосфорилирование с помощью гексокиназы, и особенно (при ↑ гипергликемии), глюкокиназы
- ⇒ ↑ использования глюкозы в метаболизме (в энергетическом обмене (цикле трикарбоновых кислот), в синтезе триглицеридов (поставка глицерофосфата), в переаминировании (поставка заменимых аминокислот для синтеза белка))
- в результате ↑ гликогенсинтетазы — ↑ переводы глюкозы в гликоген с восстановлением его фонда в органах
- ↓ глюконеогенеза; ↓ уровня сахара в крови и ↓ глюкозурии

◆ ↑ жирового обмена в сторону липогенеза (⇒ ↑ масса тела у больных сахарным диабетом):

- ↑ образования триглицеридов из свободных жирных кислот в результате поступления в жировую ткань глюкозы и образования глицерофосфата
- ↓ уровня свободных жирных кислот в крови и ↓ их превращения в печени в кетоновые тела (ацетоацетат, ацетон, оксипутират) — ↓ кетогенез, кетоацидоз
- ↓ образования в печени ЛПОНП и холестерина



ФАРМАКОДИНАМИКА ИНСУЛИНА

◆ Белковый обмен:

- ✓ ↑ рибосомальный синтез белков
 - ✓ экономия фонда аминокислот за счет ↓ глюконеогенеза, ↑ синтеза заменимых аминокислот
 - ✓ ↑ индуцированного синтеза РНК за счет поставки рибозофосфата и через ЦГМФ
 - ✓ ↑ синтеза и ↓ распада белков
- В результате анаболического и антикатаболического действия инсулина ↑ процессы регенерации, нарушенные при сахарном диабете, восстанавливается рост больных детей
 - Инсулин (п/к) может применяться для ↑ аппетита и в качестве анаболического средства при истощении, фурункулезе, тиреотоксикозе, рвоте, хронических гепатитах; входит в состав поляризующей смеси (калий, глюкоза и инсулин) для поддержания работы миокарда при сердечных аритмиях, передозировке сердечными гликозидами; в психиатрической клинике ранее использовался для проведения у больных шизофренией шоковой терапии (достижением гипогликемической комы)



ФАРМАКОКИНЕТИКА ИНСУЛИНА

Всасывание: в ЖКТ разрушение ⇒ п/к, ингаляционно, при необходимости в/в и интраперитонеальное введение (но только простого инсулина!)

Связь с белками: 2–25 % (см. выше функции связанной и свободной фракций)

Выведение из кровеносного русла печенью (60 %) и почками (35–40 %), причем у диабетиков при п/к введение соотношение наоборот; за счет гидролиза дисульфидных связей между цепями А и В под действием инсулиназы и дальнейшего протеолиза ($T_{1/2}$ — 3–5 мин, при п/к до 40 мин)

Со стороны организма оказывают влияние:

- путь введения препарата
- место введения: наибольшая скорость всасывания в подкожной клетчатке живота, меньше — туловища, плеча, бедра
- температура тела, массаж места введения, мышечная работа
- активность ферментов тканей, разрушающих инсулин: при в/в требуются меньшие дозы инсулина
- степень выраженности кожных аллергических реакций на инсулин
- образование антител к инсулину, что ↑ время внутрисосудистой циркуляции препарата
- количество инсулиновых рецепторов (↓ при ацидозе, гипокалиемии, гиперинсулинизме)

Со стороны препаратов инсулина: вид, рН, доза препарата



АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

- *Определяют биологическим путем*; за биологическую единицу инсулина принимают такое количество препарата, которое у голодавших в течение суток кроликов с массой тела 2 кг снижает за 4 ч содержание сахара в крови до 1,4 ммоль/л (25 мг%)
- За единицу действия (ЕД), или интернациональную единицу (ИЕ) принимают активность 0,04082 мг кристаллического инсулина (стандарт)
- У здорового человека *в сутки вырабатывается от 23 до 60 ЕД инсулина*, что составляет от 0,6 до 1,0 ЕД/кг массы тела
- Секреция инсулина подразделяется на базальную (базисную) и пищевую (болюсную): базисная рассчитывается в пределах ~ до 1,0 ЕД/ч, что равно 24 ЕД в сутки; стимулированная пищей — от 1,0 до 1,5 ЕД инсулина на каждые 10–12 г углеводов — 1 хлебная единица (ХЕ)
- Потребность в инсулине ↑ утром, а чувствительность к нему ↑ в вечернее время



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

- ИЗСД (п/к)
- Кетоацидоз различной степени тяжести
- Комы: *диабетическая* (гипергликемическая, кетоацидотическая), *лактатацидотическая*, *гиперосмолярная* — в/в, интраперитонеально (только простой инсулин!)
- Сахарный диабет, отягощенный тяжелой соматической патологией (острым инфарктом миокарда, инсультом, пневмонией, травмой, операцией)
- Резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам при сахарном диабете 2 типа, а также при наличии противопоказаний к их применению
- Беременность у больных сахарным диабетом
- Панкреатэктомия
- Длительно существующий воспалительный процесс в любом органе
- Истощение и быстрая потеря веса
- Тяжелые формы поражения печени (гепатит, цирроз), кожи
- Острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (относительное)
- Оперативные вмешательства (относительное)



ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

т. н. интенсифицированная инсулинотерапия

- ◆ **Базис-болюсная терапия**, то есть непрерывное восполнение отсутствия инсулина: введение небольшой дозы инсулина пролонгированного действия 1-2 раза в сутки (имитация базальной секреции гормона) и инъекции инсулина короткого действия (простого) *за 20 мин до завтрака, обеда и ужина*; 2/3 дозы — днем, 1/3 — на ночь
- ◆ Обязательное соблюдение *диетических рекомендаций*: планируемое количество ХЕ в каждый прием пищи
- ◆ **Самоконтроль** (мониторинг глюкозы крови в течение суток)
- ◆ **Дозирование физической нагрузки**, приурочить ее к фазе снижения действия инсулина
- ◆ Изменение доз инсулина при изменении потребности в нем



Доза подбирается под контролем сахара в крови и моче



ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Способы расчета

1. *Один из самых примитивных способов расчета*: на 1 г сахара в моче вводится 1 ЕД инсулина
2. *Из расчета 1 ЕД на 4–5 г сахара в моче*; например, при суточной глюкозурии 100 г вводят в сутки около 20 ЕД инсулина; СД распределяют на 3, 4 введения; при 4-кратном введении СД распределяется следующим образом: перед завтраком — 35 %, перед обедом — 25 %, перед ужином — 30 % и перед сном (в 23.00) — 10 % СД
3. *При гликемии свыше 8,33 ммоль/л* на каждые последующие 0,22 ммоль/л рекомендуется вводить 1 ЕД простого инсулина каждые 6–8 ч



Гликемия — менее 3,3 ммоль/л

У здоровых — натощак 3,3–5,5 ммоль/л, после еды до 7,8 ммоль/л

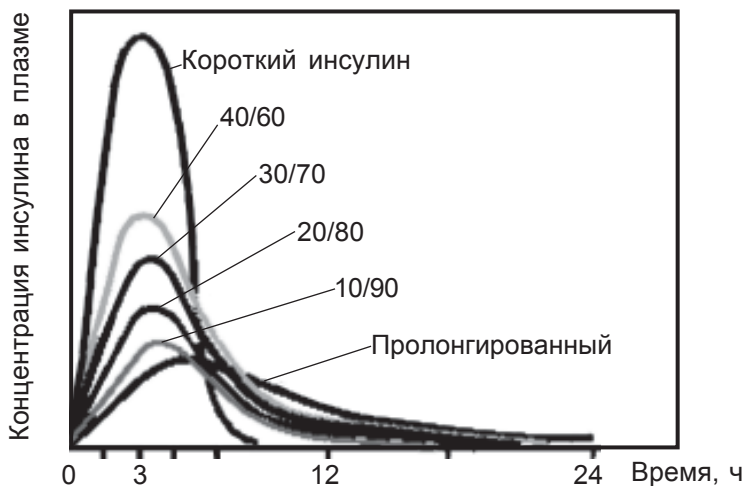
Гипергликемия — натощак более 5,5 ммоль/л, после еды более 7,8 ммоль/л



ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Способы расчета

4. Суточная доза зависит от массы тела больного и давности заболевания: больным с вновь выявленным СД 1 типа назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД/кг в сутки; в период ремиссии — 0,4 ЕД/кг, а пациентам с неудовлетворительной компенсацией — до 0,7–0,8 ЕД/кг в сутки
5. Современная инсулиноterapia предусматривает использование инсулинов с разной продолжительностью действия; расчет для базисно-болюсной инсулинотерапии следующий:
 - ✓ для создания базисного уровня инсулина используют инсулины пролонгированного действия (примерно 1 ЕД/ч $\Rightarrow \approx 24$ –26 ЕД/сутки)
 - ✓ для регулирования уровня гликемии до еды используют инсулин короткого действия в дозе 1–1,5 ЕД на 1 хлебную единицу (ХЕ = 10–12 г углеводов)
 - ✓ в основе проведения базис-болюсной терапии инсулином лежат полученные у здоровых людей данные, что 1 ЕД инсулина \downarrow уровень глюкозы в крови на 2,22 ммоль/л и 12 г углеводов (1 ХЕ) \uparrow его на 2,77 ммоль/л





ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

- **Имунопатологические сдвиги** (выработка антител: IgA, IgD, IgT, IgG, IgM):
 - ✓ *инсулиновая аллергия* (бычий, свиной инсулины)
 - ✓ *иммунная резистентность к инсулину* (потребность в больших дозах)
- **Липодистрофия** в месте инъекции
- **Гипогликемия** (20–40 мл 40 % раствора глюкозы, п/к 0,5 мл 0,1 % раствора адреналина)



ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

- **Гипергликемическая (диабетическая) кома:**
 - ✓ *коррекция дегидратации* применением жидкостей (в/в капельно 1–2 л растворов солевых, Рингера)
 - ✓ *↓ содержания инсулина до нормы* (в/в капельно или струйно 50–100 ЕД простого инсулина в 6–20 % растворе глюкозы, затем снижая дозу до 12 ЕД каждые 4 ч п/к, ориентируясь на уровень глюкозы в крови)
 - ✓ *коррекция ацидоза* при $\text{pH} < 7,2$ (гидрокарбонат натрия)
 - ✓ *поддержание калиевого баланса*
 - ✓ *лечение сопутствующих, осложняющих диабет заболеваний* (инфекций)





СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Классификация

- ◆ **Производные сульфанилмочевины:**
 - 1-го поколения — бутамид, букарбан
 - 2-го поколения — хлорпропамид, глибенкламид (манинил, гликазид)
 - 3-го поколения — глимепирид (амарил)
- ◆ **Бигуаниды:** буформин (глибутид), метформин и др.
- ◆ **Разных химических групп:** пиоглитазон, глюкобай, глифазин и др.

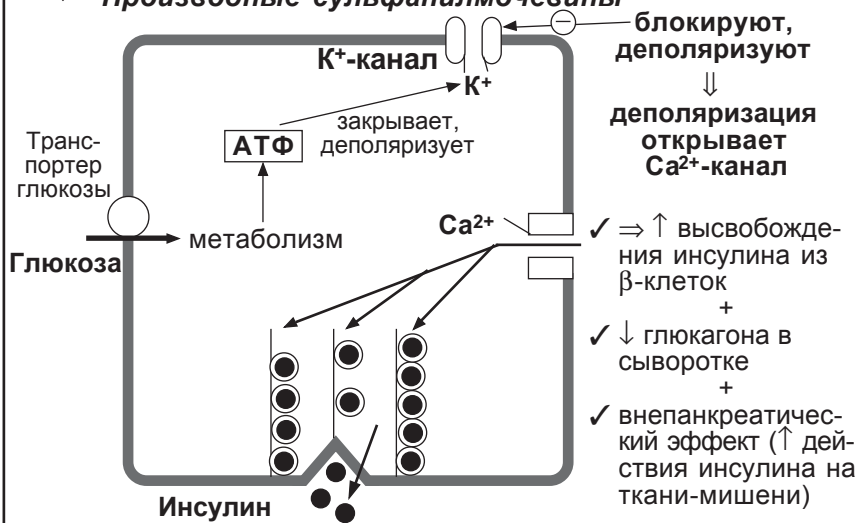
Показания

- ИНЗСД (> 40 лет и давности заболевания не > 5 лет) — производные сульфанилмочевины
- ИНЗСД на фоне ожирения — бигуаниды
- Резистентность к инсулину



ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Производные сульфанилмочевины





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Производные сульфаниламочевины

- ◆ **Аллергические реакции** (лейкопения, тромбоцитопения, желтуха, дерматиты и др.)
- ◆ **Сердечно-сосудистые осложнения**
(↑ риска развития ИБС и пр.)
- ◆ **Гастроинтестинальные проявления**
(необходимо ↓ дозы)

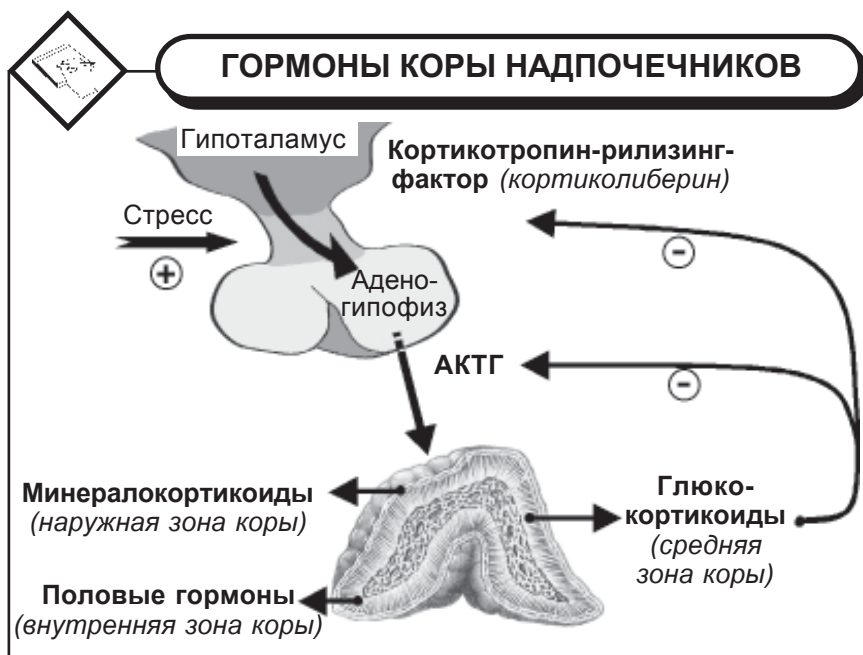


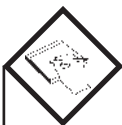
Бигуаниды

- ◆ **Лактацидемия** вплоть до лактацидемической комы
(особенно у больных с хронической гипоксией)
- ◆ **Металлический привкус во рту, боль в эпигастрии, рвота, понос, анорексия** (↓ дозы или отмена)
- ◆ **И другие**

Тема 23

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ, ИХ АНАЛОГИ И АНТАГОНИСТЫ





ПРЕПАРАТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ (альдостерона, дезоксикортикостерона)

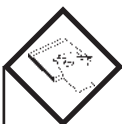
Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) и приметилацетат, флудрокортизона ацетат

Фармакодинамика

- ◆ **Метаболизм электролитов, воды, КЩР** (через органы-мишени: почки, кишечник, слюнные и потовые железы) — гипернатриемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, ↑ объема плазмы, гипертензия (↑ реабсорбции Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , секреции K^+ и H^+)
- ◆ **Анаболическое действие**

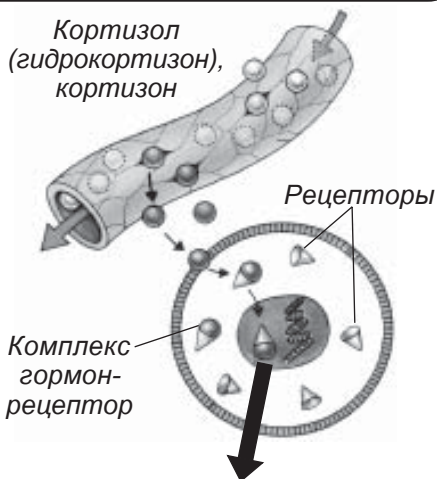
Показания к назначению

- Надпочечниковая недостаточность (в т. ч. болезнь Аддисона)
- Адинамия, миастения



ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- ◆ **Природные:**
кортизона ацетат,
гидрокортизона ацетат
и гемисукцинат
- ◆ **Синтетические:**
преднизолон, преднизон,
триамцинолон,
дексаметазон,
бетаметазон и др.



- ↓ или ↑ иРНК, депрессия или регрессия генов
- ↓ или ↑ ферментов, различные биологические эффекты



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Углеводный обмен** — ↑ глюконеогенеза в печени, антагонизм к инсулину
- **Белковый обмен** — «-» азотистый баланс, *катаболизм* в лимфатических узлах, тимусе, селезенке, коже, жировой и соединительной ткани, мышцах (их инволюция, кровоизлияния, ухудшение заживления), в костной ткани (остеопороз), *анаболизм в печени* (↑ размеров)
- **Жировой обмен** — ↑ СЖК, перераспределение жировой клетчатки (в конечностях — липолиз, грудь, шея, лицо, плечевой пояс — липогенез)
- **Водно-электролитный обмен** — ↑ реабсорбции Na^+ , H^+ , H_2O , секреции K^+ , ↓ Ca^{2+} (деминеализация, остеопороз)



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **ССС** — «+» инотропный эффект, поддержание стабильности мембран клеток, ↑ систолического и минутного объема, ↑ чувствительности сосудов к катехоламинам, ↑ действие ангиотензина
- **Кровь** — лимфоцитопения, моноцитопения, эозинопения, ↑ эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильных гранулоцитов
- **ЦНС** — ↑ настроения, эйфория, гипосомния
- **ЖКТ** — ↑ пепсина и соляной кислоты
- **Эндокринная система** — ↓ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ТТГ, ФСГ, половых гормонов
- **Развитие организма** — ↑ сурфактанта
- **При стрессе** — ферментативная перестройка в дополнение к симпатoadреналовой системе



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Противовоспалительное** (все фазы):
 - ✓ ↓ *фосфолипазы A₂* (через липокортин) ⇒ ↓ простагландинов (+ через ЦОГ-2) и лейкотриенов
 - ✓ ↑ нейтрофилов, ↓ лимфо-, моноцитов, эозинофилов
 - ✓ ↓ активности кининов и бактериальных токсинов, высвобождения гистамина, синтеза гиалуронидазы, проницаемости капилляров ⇒ *стабилизация клеточных мембран*, ↓ *отека*
 - ✓ ↓ функции нейтрофилов и макрофагов (интерлейкин 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) ⇒ ↓ *клеточных реакций воспаления*
 - ✓ ↓ пролиферации фибробластов, синтеза коллагена ⇒ ↓ *репаративная фаза*, образование рубцов, заживление ран



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **Иммуносупрессивное:**
 - ✓ *антагонисты иммуностимулирующих гормонов* (СТГ, факторы тимуса, андрогены)
 - ✓ ↓ *пролиферацию лимфоидной ткани*; в больших дозах — инволюция иммунокомпетентных органов
 - ✓ ↓ *клеточный иммунитет* — ↓ миграцию в кровь стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов из костного мозга, тимуса; ↓ активность Т- и в меньшей степени В-лимфоцитов ⇒ ↓ образование АТ
- **Противоаллергическое:** ↓ высвобождения гистамина, десенсибилизация Н₁-рецепторов к медиаторам аллергии
- **Противошоковое и антитоксическое:** ↑ метаболической активности печени, ↓ проницаемости ГЭБ для токсинов и др.



ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Всасывание:

- ✓ при приеме внутрь — быстро и почти полностью в тонкой кишке; K_{\max} в крови через 0,5–1,5 ч
- ✓ инъекционные: в/м и в/в — *водорастворимые (гемисукцинаты и фосфаты)*; K_{\max} в/м через 1–2 ч; в/м — суспензии (ацетаты), всасывание медленное (часы), длительность (недели)

Связь с белками: альбуминами и транскортином; природные — 90 %; синтетические — 40–60 %

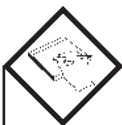
Биотрансформация: микросомальными ферментами печени с образованием глюкуронидов или сульфатов. $T_{1/2}$ природных меньше, чем синтетических. Кортизон и преднизон подвергаются пресистемному метаболизму с образованием активных метаболитов (гидрокортизон, преднизолон). *Фторированные* глюкокортикоиды (триамциналон, дексаметазон, бетаметазон) *метаболизируются медленнее*, чем другие ($T_{1/2} > \text{в } 2\text{--}3 \text{ раза}$)

Выведение: почками



ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

| Препараты | Глюкокортикоидная активность | Минералогортикоидная активность | Эквивалентные дозы, мг |
|---|------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <i>Короткого действия</i> | | | |
| Гидрокортизон | 1 | 1 | 20 |
| Кортизон | 0,8 | 1 | 25 |
| Преднизон | 4 | 0,8 | 5 |
| Преднизолон | 4 | 0,8 | 5 |
| Метилпреднизолон | 5 | 0,5 | 4 |
| <i>Средней продолжительности действия</i> | | | |
| Триамцинолон | 5 | — | 4 |
| <i>Длительного действия</i> | | | |
| Дексаметазон | 30 | — | 0,75 |
| Бетаметазон | 30 | — | 0,6 |



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- ◆ **Заместительная терапия** при недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона, опухоли, трансплантация и пр.) — 10–25 мг гидрокортизона или других препаратов в эквиваленте (2/3 суточной дозы утром (!) и 1/3 — вечером или 1 раз утром)
- ◆ **Тормозящая терапия** при адреногенитальном синдроме для подавления АКГГ (в терапевтических дозах 3 раза в день или 1/3 — утром, 2/3 дозы — вечером)
- ◆ **Фармакодинамическая терапия** (как симптоматические или патогенетические средства в силу противовоспалительных, антиаллергических, иммуносупрессивных и других свойств)



ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

- **Коллагенозы** (СКВ, узелковый полиартериит и др.)
- **Аллергии** (отек Квинке, сенная лихорадка, крапивница, анафилактический шок и др.)
- **Болезни почек** (гломерулонефрит и др.)
- **Болезни крови** (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и т. д.)
- **Болезни легких** (бронхиальная астма)
- **Заболевания желудочно-кишечного тракта** (болезнь Крона, отдельные формы цирроза печени и др.)
- **Неврологические нарушения** (отеки головного мозга, рассеянный склероз)
- **Болезни глаз** (аллергические кератиты, конъюнктивиты и др.)
- **Заболевания кожи** (узловатая эритема, экзема и др.)
- **Злокачественные опухоли** (лейкозы и лимфопролиферативные заболевания)
- **Воспаление костей и суставов** (артриты, бурситы и др.)
- **Инфекционные заболевания** (туберкулезный перикардит, пневмоцистная пневмония и др.)
- **Тяжелые шоковые состояния**



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ятрогенный синдром Иценко — Кушинга)!

- **Эндокринная система** (стероидный диабет, замедление роста у детей, задержка полового созревания, нарушение менструального цикла)
- **Костно-мышечная система** (миопатия, остеопороз, патологические переломы, асептический некроз)
- **Желудочно-кишечный тракт** (стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения, перфорации, панкреатит)
- **ССС** (гипертензия)
- **Кожа** (кровоизлияния, угри, стрии, атрофия кожи и подкожной клетчатки)
- **Регенерация** (↓ заживления ран)



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **ЦНС** (гипосомния, неустойчивое настроение, психоз)
- **Водно-электролитный обмен** (отеки, гипокалиемия, гиперосмолярная кома)
- **Глаза** (глаукома, катаракта, экзофтальм)
- **Иммунитет** («смазывание» клиники инфекций, активизация туберкулеза и других инфекций)
- **Метаболические** (гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, перераспределение жира (лунообразное лицо и пр.), отрицательный азотистый баланс)
- **Кровь** (↑ свертывания и др.)
- **Синдром «отмены»**





ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- ◆ Строго индивидуальный подбор доз!
- ◆ Однократное применение в большой дозе не опасно
- ◆ Кратковременная терапия (2–3 дня) с использованием несверхвысоких доз и при отсутствии специальных противопоказаний не опасна
- ◆ Продолжение терапии более 1 месяца с применением доз, превосходящих заместительные, сопровождается резким ↑ осложнений, в т. ч. смертельных
- ◆ При длительном применении отмена должна быть постепенной (восстановление в течение 9 месяцев)



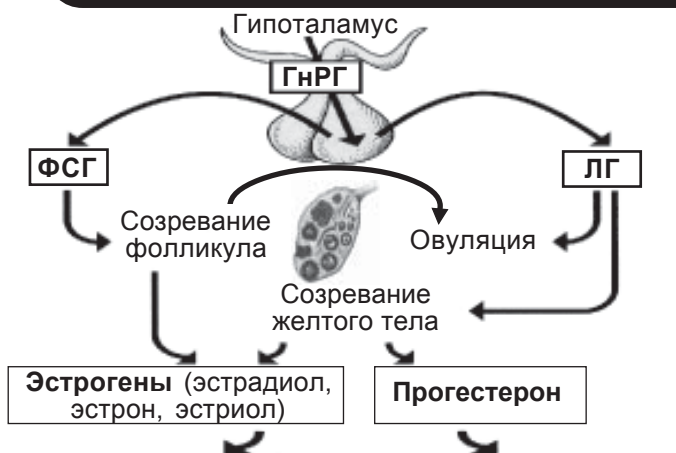
МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- Наблюдение за динамикой массы тела
- Контроль диуреза
- Контроль артериального давления
- Исследование сахара крови и мочи
- Контроль электролитного состава плазмы (калий, натрий, кальций)
- Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта
- Контроль за состоянием костно-мышечной системы (асептический некроз костей!)
- Офтальмологическое обследование
- Контроль за развитием инфекционных осложнений





ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ



Развитие женских половых признаков, эндометрия, функции кожи, костей, сосудов, ↑ свертывания крови и др.

Подготовка к беременности



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

- ◆ **Эстрогены** (гормоны фолликулов)
 - Стероидного строения — *эстрон, эстриол, эстрадиола бензоат и дипропионат, этинилэстрадиол, конъюгированные эстрогены*
 - Нестероидного строения — *синэстрол, диэтилстильбэстрола пропионат и др.*
- ◆ **Гестагены, прогестины или прогестагены** (гормоны желтого тела) — *прогестерон, оксипрогестерон, левоноргестрол, норколут, прегнин и др.*
- ◆ **Комбинированные** (эстроген-гестагенные, эстроген-гестаген-антиадрогенные) — *пероральные контрацептивы, антиклимактерические (климонорм, прегэстрол) и др.*





ЭСТРОГЕННЫЕ И АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания к назначению эстрогенов

- ◆ Первичный гипогонадизм
- ◆ Маточные кровотечения
- ◆ Аменорея, дисменорея
- ◆ Рак молочной железы (> 60 лет)
- ◆ Климакс, остеопороз
- ◆ Рак простаты

Нежелательные эффекты эстрогенов

- ↑ свертывания крови, тромбозы, отеки
- Нарушение функции печени, тошнота, рвота
- Постменопаузные маточные кровотечения
- Огрубление молочных желез, гиперпигментация
- У мужчин феминизация, ↓ либидо, потенции
- Канцерогенность

Антиэстрогены

- ✓ Рак молочной железы (*тамоксифен*)
- ✓ Бесплодие (*кломифен*)
- ✓ Для подавления функции яичников (*даназол*)



ГЕСТАГЕННЫЕ (ПРОГЕСТИНЫ) И АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания к назначению гестагенов

- ◆ В качестве контрацептивов
- ◆ Для длительного подавления функции яичников (эндометриоз, дисменорея, патологические кровотечения, гирсутизм при противопоказании эстрогенов)

Нежелательные эффекты гестагенов

- ↑ АКД, вероятности инфаркта миокарда
- Аллергические реакции
- Диспептические расстройства
- ↓ либидо, менструальные нарушения

Антигестагены

- ✓ Для усиления сокращений матки и аборта (*мифепристон*)





КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

◆ Комбинированные эстроген-гестагенные

- *Монофазные* — ригевидон, нон-овлон, минизистон, Диане-35 и др.
- *Двухфазные* — антеовин, нео-еуномин
- *Трехфазные* — тризистон, триквилар и др.



◆ Однокомпонентные — *микродозы гестагенов* (мини-пили): континуин, норгестрел, микролют и др.

◆ Посткоитальные гестагенные: левоноргестрел (постинор)

◆ Депо-контрацептивы: *инъекционные* (депо-провера (медроксипро-гестерона ацетат)), *имплантационные* (левоноргестрел (норпласт))

◆ Вагинальные контрацептивы (спермициды): бензалкония хлорид, ноноксинол и др.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОНТРАЦЕПТИВОВ

● Незначительные (требующие смены, ↓ дозы)

- ✓ Тошнота, болезненность молочных желез, кровотечения и отеки (эстрогены)
- ✓ Преходящая головная боль, мигрень
- ✓ Изменение активности белкового состава крови, щитовидной железы, надпочечников

● Средней тяжести (требующие прекращения)

- ✓ Профузные кровотечения (25 % пациенток, низкодозовые препараты)
- ✓ ↑ массы тела, гирсутизм, угревая сыпь (содержащие андрогенподобные)
- ✓ Гиперпигментация (после 8 лет у 40 %)
- ✓ Вагинальная инфекция, расширение уретры
- ✓ Аменорея после прекращения приема





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОНТРАЦЕПТИВОВ

◆ Тяжелые

- Сосудистые:
 - ✓ венозная тромбоэмболия (в 3 раза чаще) — *эстрогены*
 - ✓ инфаркт миокарда
 - ✓ цереброваскулярные нарушения (инсульт)
 - ✓ гипертензии (в 3–6 раз чаще)
- Расстройства ЖКТ: холестатическая желтуха, холецистит
- Депрессия (у 6 % пациенток)
- Канцерогенность



МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ





АНДРОГЕННЫЕ И АНТИАНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания к назначению андрогенов

- ◆ Андрогенная заместительная терапия (гипогонадизм, импотенция)
- ◆ Опухоли молочной железы
- ◆ Климактерический синдром
- ◆ Функциональные маточные кровотечения



Нежелательные эффекты андрогенов

- Нарушение сперматогенеза, атрофия яичек
- ↑ температуры тела, отеки, гепатотоксичность
- У женщин — маскулинизация

Антиандрогены

- ◆ Для подавления секреции андрогенов (карцинома простаты) — аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (*госерелин, леупролид* и др.) и антиандрогены (*финастерид, ципротерон, флутамид*)



АНАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- ◆ **Стероидные** — ретаболил, феноболил, метандростенолол, метиладростендиол и др.
- ◆ **Нестероидные** — рибоксин, калия оротат, пентоксил, метилурацил и др.

Показания к назначению

- Состояния истощения с нарушением синтеза белка (кахексия, гипотрофия и дистрофия, после ожогов, операций, лучевой болезни, длительных инфекций и др.)
- Травмы, для ускорения заживления костных дефектов, остеопорозы
- ИБС, миокардиты и другие заболевания сердца
- Заболевания печени, почек с явлениями гипопроteinемии, язвенная болезнь желудка
- Постгеморрагические и апластические анемии, лейкопении
- При длительной кортизонотерапии (стероидные)



АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Дериваты мужских половых гормонов с редуцированной гормональной активностью и выраженным стимулирующим влиянием на синтез белков

Фармакодинамика

- **Белковый обмен (антагонисты глюкокортикоидов):**
 - ✓ ↑ утилизации аминокислот пищи ⇒ ↓ их экскреции, выделения азотистых шлаков (особенно мочевины), азотистый баланс «+»
 - ✓ ↑ синтеза белков, в т. ч. скелетных мышц, ↑ их общего объема, силы и мощности сокращений; ↑ кровообращения
 - ✓ ↑ белковых синтезов в миокарде, почках
 - ✓ ↑ антитоксической и белоксинтезирующей функций печени
 - ✓ ↑ эритропоза, гиперплазии костного мозга
 - ✓ ↑ синтеза белковой матрицы кости
- **Углеводный и жировой обмен:** гипогликемия, ↓ уровень липопротеидов, фосфолипидов
- **Эндокринная система:** см. «Нежелательные эффекты»



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

- **Эндокринная система и обмен веществ:**
 - ✓ ↑ инсулина, гипогликемия, риск развития сахарного диабета
 - ✓ алопеция
 - ✓ у мужчин — атрофия яичек, ↓ сперматогенеза, либидо, гинекомастия (восстановление 6 месяцев и более, при длительном приеме — необратимые)
 - ✓ у женщин — угри, вирилизация, атрофия матки, бесплодие и др. (некоторые необратимы)
- **Печень:** холестатический гепатит, онкопроцессы (до 80 % злоупотреблявших)
- **Мочеполовая система:** почечнокаменная болезнь, опухоли почек
- **ЦНС:** раздражительность, ↑ возбудимости, гипосомнии, депрессии
- **ССС:** ↑ АКД, отеки, нарушения ритма
- **Мускулатура, кожа:** разрывы связок, дегенерация сухожилий, артриты и пр.





НЕСТЕРОИДНЫЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Биохимические предшественники пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот и продукты частичного гидролиза последних, облегчающие синтез нуклеотидов клетками

- *Производные пурина* — рибоксин (инозин)
- *Производные пиримидина* — калия оротат, метилурацил, пентоксил
- *Продукты гидролиза нуклеиновых кислот* — натрия нуклеинат

Фармакодинамика

- ✓ Прямые предшественники пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК (рибоксин, калия оротат, натрия нуклеинат) ⇒ ускоряют текущие синтезы ДНК и РНК, клеточное деление
- ✓ Тормозят дефосфорилирование уридинмонофасфата (метилурацил, пентоксил) ⇒ ускоряют синтез (редупликацию) ДНК
- ✓ Проявляют свое действие в тех тканях, где синтезы идут активно, *требуют длительного приема*

Тема 24

ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ. РАЗНЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация

- ◆ **Препараты водорастворимых витаминов:** В₁* (тиамина хлорид, бромид, кокарбоксилаза), В₂* (рибофлавина мононуклеотид), РР или В₃* (кислота никотиновая, ее производные; никотинамид), В₅ или пантотеновой кислоты* (кальция пантотенат, пантенол), В₆* (пиридоксина гидрохлорид), В_с или В₉* (фолиевая кислота), В₁₂* (цианокобаламин), В₁₅ или пангамовой кислоты (кальция пангамат), С (кислота аскорбиновая), Р или биофлавоноидов (кверцетин, рутин), витамина U, липоевой кислоты и др.
- ◆ **Препараты жирорастворимых витаминов:** А (ретинола ацетат и др.), Е (токоферола ацетат), D или кальциферолов (эргокальциферол, кальцитриол и др.), К или нафтохинонов (викасол), F или комплекса ПНЖК (линетол)

* коферментообразующие



ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

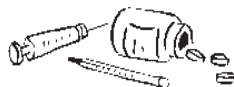
Преимущества

- ◆ Применяются в любое время года
- ◆ Возможность дозирования
- ◆ Возможно парентеральное введение при нарушении всасывания



Виды нарушений витаминной обеспеченности организма

- **Гиповитаминоз** (экзо- и эндогенный)
- **Гипервитаминоз** (быстро возникает при нерациональном использовании жирорастворимых витаминов!)



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ВИТАМИНОПРЕПАРАТОВ

- **Заместительная терапия при нарушениях обмена витаминов** (в физиологических дозах):
 - ✓ недостаточное поступление с пищей
 - ✓ нарушение всасывания (резекция желудка, заболевания кишечника и печени и др.)
 - ✓ изменение микрофлоры кишечника (антибактериальные средства)
 - ✓ интенсивная потеря (полиурия, потение)
- **Адаптационная терапия при ↑ потребности (дозы в 2–3 раза больше физиологических):**
 - ✓ адаптация к физическим нагрузкам, гипоксии, неблагоприятным условиям среды
 - ✓ беременность, лактация, детский возраст
 - ✓ реконвалесценция после травм, операций, тяжелых заболеваний
 - ✓ хронические и вялотекущие заболевания кроветворения, печени, атеросклероз и др.
- **Фармакодинамическая** (в лечебных дозах, в 5–100 раз больше физиологических)





ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА В₁

Тиамин хлорид и бромид, кофермент — кокарбоксилаза, витаминеры — бенфотиамин и др.

Фармакодинамика

- ◆ **Тиаминпирофосфат** — кофермент декарбоксилаз (окислительное декарбоксилирование α -кетокислот, пирувата), транскеталазы (пентозофосфатный распад глюкозы)
- ◆ *Нейропротекторное, кардиотрофическое, гипогликемическое действие* (через аденозин и АТФ), *ликвидация метаболического ацидоза и др.*

Показания к назначению

- **Гиповитаминоз** — *бери-бери*: полиневриты, сердечно-сосудистые нарушения, *суточная потребность (СП) = 1,5–2 мг*
- **Фармакодинамическая**: невриты, парезы и др.; кардиомиопатии, эндартерииты; заболевания ЖКТ; дерматозы, зуд, экзема и др.; *кокарбоксилаза* — диабетический кетоацидоз (особенно у детей), печеночная кома, сердечная недостаточность и др.

Тиамин — один из самых небезопасных водорастворимых витаминов: *синаптоплегия!* (комплексы с медиаторами); изменение активности ферментов печени; при в/в введении — *«тиаминовый» шок!*



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА РР или В₃

Никотиновая кислота (НК), ксантинола никотинат (компламин), никошпан, никоверин, пикамилон и др.

Фармакодинамика

- НК и никотинамид через НАД и НАДФ — течение гликолиза и глюконеогенеза, окисление субстратов в дыхательной цепи
- *Сосудорасширяющее* («эффект воспаления»), *кардиотрофическое*, *↑ микроциркуляции*
- *Гепатозащитное и детоксикационное* (в *↑* дозах при длительном применении — жировая дистрофия печени)
- *↓* липолиз \Rightarrow *антихолестеринемическое*
- *Гипогликемическое*, *↑* тироксина, гормонов коры надпочечников, фибринолитическое и др.

Показания к назначению

- ✓ **Гиповитаминоз** — *пеллагра*: пурпурный «лаковый» язык, синдром «4 Д» (деменция, диарея, дерматит, дистрофия), *СП = 15–20 мг*
- ✓ **Фармакодинамическая терапия**: артериальные гипертензии, нарушения мозгового, периферического кровообращения, атеросклероз и др.



ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

| Витамин | Препарат | СП, мг | Основные функции |
|-----------------|---------------------------|--------|---|
| B ₂ | Рибофлавин | 2–4 | <i>В составе ФМН и ФАД:</i> транспорт электронов в дыхательной цепи, дезаминирование аминокислот, окислительное фосфорилирование |
| B ₅ | Кальция пантотенат | 5–10 | <i>В составе коэнзима А:</i> участие в процессах ацетилирования и окисления, углеводном, липидном обменах, синтезе ацетилхолина, ↑ тканевый обмен |
| B ₁₅ | Кальция пангамат | 40–60 | <i>Донор метильных групп,</i> ↑ креатинфосфата в мышцах и гликогена в печени, ↓ гипоксии |



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА B₆

Пиридоксина гидрохлорид,
комбинированные — мильгамма, магне B₆ и др.

Фармакодинамика

- **Пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат** (ПАЛФ и ПАМФ) — реакции транс-, дезаминирования, декарбоксилирование аминокислот, метаболизм триптофана, ГАМК, серотонина, обмен жиров (*↓ холестерина*)
- *Нейропротекторное*, регуляция возбудимости ЦНС
- *Кардиотоническое* (синергист наперстянки)
- *Гепатозащитное* действие
- *Стимуляция эритро- и лейкопоэза* и др.

Показания к назначению

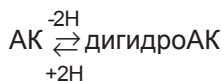
- ✓ **Гиповитаминоз** (СП = 2–3 мг) при химиотерапии (производными ГИНК и др.), токсикозах и пр.
- ✓ **Фармакодинамическая:** невриты, невралгии, парезы; агранулоцитоз, железодефицитные анемии; гепато- и кардиологическая патология; в дерматологии



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика

↑ окислительно-восстановительных процессов



Особо специфичны

- Включение серы в мукополисахариды ⇒ синтез *хондроитинсульфата* хрящей, *гиалуроновой кислоты*, стабилизация капилляров
- Гидроксилирование пролина и лизина ⇒ образование *коллагена* соединительной ткани, *дентина* и *оссеина* костей
- ↑ *синтеза антител, интерферона*, ↑ *фагоцитоза*, ↑ *образования простагландинов, гормонов коры надпочечников* ⇒ ↑ неспецифической защиты при инфекциях, ↓ воспалительных процессов
- ↓ освобождение гистамина, образование медиаторов анафилаксии, IgE, чувствительность тканей к гистамину, ацетилхолину и пр. ⇒ ↓ *аллергических реакций немедленного типа*



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика

- ↑ *синтеза тирозина, катехоламинов* ⇒ нормальное функционирование нервной ткани
- ↑ *использования глюкозы* и пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот ⇒ участие в углеводном обмене
- ↑ *синтеза дыхательных ферментов печени* ⇒ ↑ ее синтетической и детоксицирующей функции ⇒ ↑ метаболизма холестерина, биотрансформации лекарств, ↓ образования канцерогенных веществ и др.
- *Восстановление железа* и ↑ его всасывания в кишечнике
- Перевод фолиевой в тетрагидрофолиевую кислоту ⇒ ↑ *кроветворение* и др.



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Показания к назначению

- ◆ Гиповитаминоз — цинга (СП = 100–120 мг)
- ◆ Фармакодинамическая терапия: метаболический и дыхательный ацидоз, инфекции (скарлатина, корь, грипп, дифтерия и др. — в повышенных дозах), аллергические реакции немедленного типа, гипохромные анемии, артриты, психические нарушения (триада — ипохондрия, истерия, депрессия), алкогольная, никотиновая интоксикация (↑ выведение витамина С, резкое ↓ его запасов!)

Нежелательные эффекты

- Гипервитаминоз (раздражительность, чувство жара, холодный пот, головная боль, тахикардия и др.)
- В больших дозах (1–5 г) — гипергликемия, ↓ синтеза и освобождения инсулина; образование мочевых камней, микроангиопатии, ↑ свертывания крови; язвенногенность; нарушение обмена цинка, меди; ↑ сенсibilизации организма к АГ; феномен «отдачи» с развитием гиповитаминоза



ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

| Витамин | Препарат | СП, мг | Основные функции |
|-------------------|-------------------------|--------|--|
| Р (биофлавоноиды) | Рутин, кверцетин | 30–50 | Биофлавоноиды образуют редокс-систему, ↑ витамин С (антиоксидантное, капилляростабилизирующее) |
| Липоевая кислота | Липоевая кислота | 12–25 | Кофермент катализа декарбоксилирования пирувата и кетоглутарата; усвоение глицина печенью, ↑ фосфорилирования в ней глюкозы, синтеза белков, детоксикационное, липотропное и другие действия |
| U | Метилметионин | – | Обеспечение трофики слизистых оболочек ЖКТ |



ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ВИТАМИНАМИ

- **Невриты, невралгии** (тиамин, пиридоксин и др.)
- **Гепатиты, интоксикации** (тиамин, пиридоксин, кальция пантотенат, пангамат, липоевая кислота, аскорбиновая кислота и др.)
- **Гастриты** (тиамин, кальция пантотенат, пиридоксин и др.)
- **Анемии** (рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, фолиевая, аскорбиновая кислота и др.)
- **Кровотечения, геморрагические диатезы** (аскорбиновая кислота, рутин и др.)
- **Агранулоцитоз, лучевая болезнь** (пиридоксин, фолиевая кислота)
- **ИБС, ХСН, атеросклероз, АГ** (тиамин, пиридоксин, никотиновая кислота)
- **Болезни глаз** (рибофлавин и др.)
- **Заболевания кожи** (рибофлавин, пиридоксин и др.)
- **Инфекционные заболевания** (аскорбиновая кислота, рутин)



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ

| Витамин | ↑ недоста- точность | ↓ недоста- точность | Несовместимость |
|-----------------|--|------------------------|---|
| B ₁ | B ₂ , B ₆ , PP | C, E | PP, C, B ₁₂ , B ₆ , салици- латы, гидрокортизон и др. |
| B ₂ | PP | B ₁₂ | B ₁₂ |
| B ₆ | B ₁ , B ₁₂ | – | B ₁ , B ₁₂ , эуфиллин, кофеин |
| B _c | B ₁ | B ₁₂ | Сульфаниламиды |
| B ₁₂ | B ₁ , B ₂ , B _c | C, B ₅ | PP, C, B ₁ , B ₆ , B ₂ , салици- латы, аминазин и др. |
| PP | B ₅ | B ₁ | B ₁ , B ₁₂ , B ₆ , эуфиллин, салицилаты и др. |
| C | PP | A, B _c | B ₁ , B ₁₂ , эуфиллин, димедрол, дибазол, пенициллины и др. |



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА А

Ретинола ацетат, пальмитат, витадрал и др.

Фармакодинамика

- **Ретиноиды** (ретинол, ретиналь, ретиновая кислота) — соединяясь с цитоплазматическим рецептором в тканях-мишенях (*мышцы, сердце, печень*), проникают в ядро, воздействуя на гены ⇒ синтез мукополисахаридов, фосфолипидов, гликопротеидов

В результате ↑ включения сульфатов:

- ✓ в компоненты соединительной ткани (гликаны и др.) ⇒ ↑ трофики тканей, роста ребенка (+ ↑ синтеза соматомединов)
- ✓ в гепарины ⇒ поддержание реологии крови
- ✓ в сульфациреброзиды ⇒ модулируют передачу нервного импульса (+ ↑ синтеза миелина)
- ✓ обеспечивает функционирование эндоплазматической сети печени, регенерацию слизистой оболочки ЖКТ
- ✓ ↑ синтеза половых гормонов



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА А

Фармакодинамика

- ◆ **Фоторецепция:** ↑ синтез зрительного пурпура в палочках, восстанавливая их чувствительность к сумеречному свету (ретиналь + опсин ⇒ родопсин)
- ◆ **Иммуногенез:** ↑ фагоцитоза, иммуноглобулинов, антител и других факторов специфической и неспецифической резистентности
- ◆ **Эпителиотропное:** ↑ ферментов эпителиальных клеток, их дифференцировку, ↓ ороговение эпителия

Показания к назначению

- **Гиповитаминоз:** гемералопия, кератиты, дерматиты и др. (СП = 5000 ЕД)
- **Фармакодинамическая терапия:** болезни глаз (с витаминами В₂, РР), кожи, ожоги, инфекции, рахит (с витамином D) и др.

Нежелательные эффекты

- ✓ **Гипервитаминоз:** ↑ внутричерепного давления (ВЧД), нарушение зрения, гепато-, нефротоксичность, остеолитическая, тератогенность и др.



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА E

Токоферола ацетат

Фармакодинамика

- ◆ **α-Токоферол, образуя редокс-систему:**
 - оказывает прямой *антиоксидантный эффект, противоатеросклеротическое действие*
 - *стабилизирует митохондрии, улучшая тканевое дыхание*
 - участвует в построении *гема, синтезе белка, стероидов, пролиферации клеток*



Показания к назначению

- **Гиповитаминоз** (СП = 20–30 мг)
- **Фармакодинамическая терапия:** самопроизвольные аборт, климакс; мышечные дистрофии, артриты, стенокардия и др.



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D

Провитамин

Эргостерин — *растения*

7-дегидрохолестерин — *кожа ультрафиолет*

Прогормоны

Эргокальциферол (D₂)

Холекальциферол (D₃)

печень

Кальцифедиол (25-гидроксивитамин D₃)

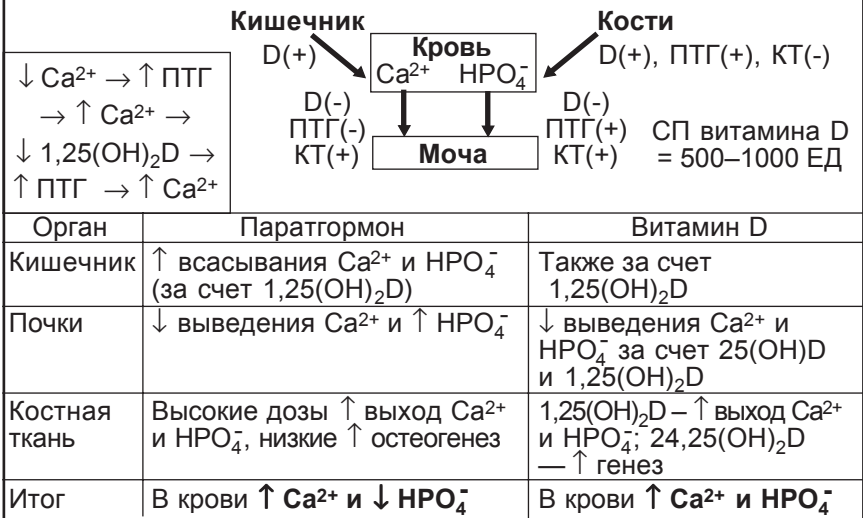
почки

Кальцитриол (1,25-гидроксивитамин D₃)
и
секальцифедиол (24,25-дигидрокси-витамин D₃)

| Сокращ. хим. название | Препарат |
|--------------------------------------|------------------------------|
| D ₂ | Эргокальциферол, α-кальцидол |
| D ₃ | Холекальциферол |
| 25(OH)D ₃ | Кальцифедиол |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Кальцитриол (кальцижес) |
| Дигидро-тахистерол | Дигидро-тахистерол |



МЕХАНИЗМЫ МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА КОСТЕЙ



ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

- ◆ ↓ **резорбцию костной ткани:**
 - половые гормоны
 - бифосфонаты* — *этидронат, клодронат, памидронат, алендронат*
 - активные метаболиты витамина D* — *кальцитриол, альфа-кальцидол*
 - кальцитонины — *кальцитонин, миакальцик*
 - соли кальция — *кальция хлорид, карбонат* и др.
 - *оссеин-гидроксиапатит*
- ◆ ↑ **массу костной ткани:**
 - фториды — *натрия фторид (оссеин)* и др.
 - анаболические стероиды
 - активные метаболиты витамина D — *кальцитриол, альфа-кальцидол*
 - фрагменты ПТГ человека* — *терипаратид*
 - гормон роста — *соматотропин*
- ◆ *Активирующие ремоделирование физиологической структуры костной ткани





ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ◆ **При гнойно-некротических процессах:** трипсин, химотрипсин, химопсин, дезоксирибонуклеаза, коллагеназа и др.
- ◆ **Для улучшения процессов пищеварения:** пепсин, сок желудочный, панкреатин, панзинорм, фестал, мезим-форте и др.
- ◆ **Фибринолитические:** фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, алтеплаза и др.
- ◆ **Разные:** лидаза, пенициллиназа, аспарагиназа, цитохром С и др.



ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

- **Ингибиторы протеиназ** — контрикал, гордокс
- **Ингибиторы фибринолиза** — кислота аминаокапроновая
- **Антихолинэстеразные** — прозерин, физостигмин, галантамин
- **Ингибиторы MAO** — ниаламид
- **Ингибиторы карбоангидразы** — диакарб
- **Ингибиторы ксантиноксидазы** — аллопуринол
- **Ингибиторы ацетальдегидрогеназы** — циамид, тетурам



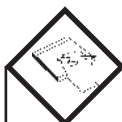


РАЗНЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Улучшающие энергообеспечение** — глюкоза, триметазидин, АТФ, рибоксин и др.
- ◆ **Препараты аминокислот** — глутаминовая кислота, метионин, церебролизин, цистеин и др.
- ◆ **Содержащие яд пчел, змей, продукты их жизнедеятельности** — апилак, прополис, апизатрон, випросал и др.
- ◆ **Биогенные стимуляторы** — карнитин, экстракт алоэ, фибс и др.
- ◆ **Цитопротекторы и хондропротекторы** — актовегин, солкосерил, румалон
- ◆ **Антиоксиданты и антигипоксанты** — эмоксипин, токоферол и др.

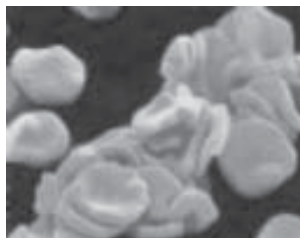
Раздел VII
**ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА СИСТЕМУ КРОВИ**

Тема 25
**СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ.
КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ**



**КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ,
ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ КРОВИ**

- ◆ **Влияющие на кроветворение**
 - *Эритропоэз*: стимулирующие и угнетающие
 - *Лейкопоэз*: стимулирующие и угнетающие
- ◆ **Влияющие на свертывание крови**
 - *Тромболитические*:
 - ✓ ↓ свертывание крови (антикоагулянты)
 - ✓ ↑ фибринолиз (фибринолитические)
 - ✓ антиагреганты
 - *Гемостатические*:
 - ✓ ↑ свертывание (прокоагулянты)
 - ✓ ингибиторы фибринолиза
 - ✓ тромбообразующие
- ◆ **Влияющие на объем и состав крови**
(крово- и плазмозамещающие растворы)





КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭРИТРОПОЭЗ

◆ Стимуляторы эритропоэза:

- **при гипохромной анемии** — препараты железа для перорального и парентерального введения
- **при гиперхромной анемии** — цианокобаламин, фолиевая кислота
- **при анемиях различного генеза** (опухоли, СПИД, почечная недостаточность, химиотерапия и др.) — препараты гемопоэтических факторов роста: эритропоэтина (*эпоэтин-альфа*), колониестимулирующего фактора гранулоцитов (*филграстим*) и гранулоцитов-макрофагов (*сарграмостин*)

- ◆ **Угнетающие эритропоэз:** *натрия фосфат, меченный фосфором-32*



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

◆ Для перорального применения:

- **монокомпонентные** — *ферронал* (железа глюконат), *актиферрин*, *ферро-градумет* (железа сульфат), *хеферол* (железа фумарат), *гемофер* (железа хлорид), *мальтофер* (железа гидроксид полимальтозный комплекс), *ферамид*
- **комбинированные** — *тардиферон*, *ферроплекс* (+ аскорбиновая кислота), *феррокаль* (+ церебролецитин + кальция фруктозодифосфат), *гемостимулин* (+ медь), *мальтоферфол* (+ фолиевая кислота) и др.

- ◆ **Для парентерального применения** — *фербитол*, *жектофер* (железосорбитоловый комплекс), *ферковен*, *феррум лек* (железа сахарат), *коамид* (+ кобальт)





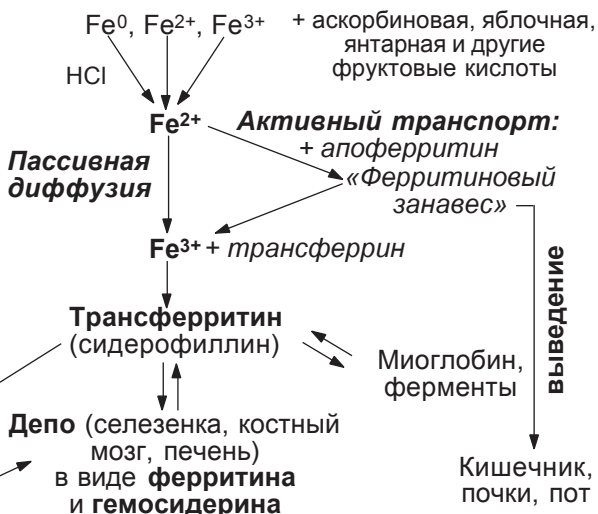
ФАРМАКОКИНЕТИКА ЖЕЛЕЗА

С пищей
($\approx 1-2$ мг) и
препаратами

В 12-перстной
кишке и тонком
кишечнике

Плазма крови

Костный мозг
↕
Эритроциты



ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- ◆ Нецелесообразно лечить железодефицитную анемию только диетой (лучше всасывается гемическое железо: 10–30 % против 1–10 % из растений)
- ◆ **Способствуют всасыванию:** органические кислоты (аскорбиновая, янтарная, лимонная, фолиевая и др.), цистеин, белки; **уменьшают всасывание:** прием во время или сразу после еды, молоко, яйца, хлебные злаки, бобовые, соли кальция, фосфаты, антациды, тетрациклины и др. Лучше всасываются фумарат, сульфат, хуже — глюконат Fe^{2+}
- ◆ Для построения гемоглобина в сутки необходимо 50–100 мг элементарного железа (не соли!) в зависимости от дефицита железа, пола, возраста и пр.
- ◆ Назначают препараты железа за 1 ч (лучше всасываются) до или через 2 ч (лучше переносятся) после приема пищи
- ◆ Эффективным лечение считается при приросте гемоглобина на 1–2 г/л в сутки
- ◆ **Терапевтический эффект** — через 2–4 недели, восстановление ресурсов железа в депо — через 2–3 месяца



ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- ◆ **Пероральный прием:** снижение аппетита, тошнота, рвота, болезненные тенезмы, запор (связывает сероводород) или понос: в дозе 200 мг/сут у 20 % больных, 400 мг/сут — 40 %. Окрашивает зубы (порошок), кал в черный цвет — реакция с сероводородом
- ◆ **Парентеральное введение:**
 - в/м — сильная боль, инфильтраты, паховая лимфоаденопатия
 - в/в — флебит, головная боль и головокружение, металлический привкус во рту, тахикардия, генерализованные лимфоаденопатии, артралгии, лихорадка, анафилактический шок, крапивница, энцефалопатия, лейкоцитоз, нефротоксичность, гемолиз, гемосидероз
- ◆ **При длительном и нерациональном введении:** гемосидероз
Лечение должно быть обосновано доказательствами истинного дефицита железа!



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

- ◆ **1-я стадия** (через 30–60 мин после приема) — боль в животе, рвота и диарея с кровью, бледность, цианоз, сонливость, ацидоз
- ◆ **2-я стадия** (в течение 8–16 ч) — период улучшения (80 % случаев)
- ◆ **3-я стадия** (после 24 ч) — коллапс, судороги, кома, возможен летальный исход
- ◆ **4-я стадия** (через 1–2 месяца) — непроходимость ЖКТ вследствие рубцевания
- ◆ Уровень железа > 3,5 мг/л опасен для жизни

Лечение

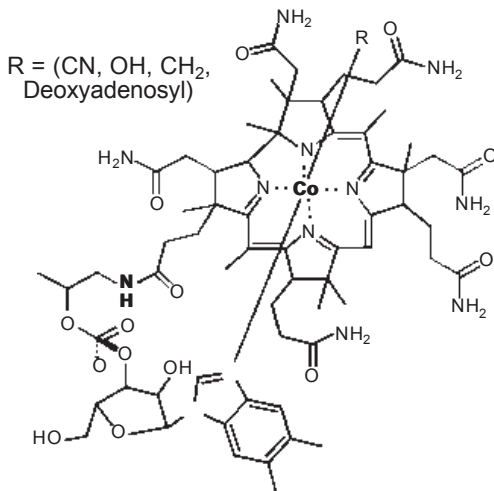
- **Антидот** — дефероксамин в/м или в/в
- Промывание желудка натрия гидрокарбонатом
- Ликвидация шока, коллапса, дегидратации и ацидоза





ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА В₁₂

**Цианокобаламин, оксикобаламин, кобамамид
(дезоксиаденозилкобаламин), витогенат**



Строение

Нуклеотидная часть и хромоформная часть — порфирин с 4 восстановленными пиррольными кольцами и атомом кобальта, связанного с цианогруппой (цианокобаламин), гидроксилом (оксикобаламин), метилом (метилкобаламин), дезоксиаденозиллом (дезоксиаденозилкобаламин)

Содержится в мясной и молочной пище, бобовых, синтезируется микрофлорой толстого кишечника. Суточная потребность — 2–5 мкг



ЦИАНОКОБАЛАМИН

Фармакокинетика

Всасывание — по всей длине тонкого кишечника и в дистальном отделе слепой кишки в связанной форме со специфическим *внутренним фактором Касла* (гликопротеин, синтезируемый париетальными клетками желудка) транспортируется в кровь пиноцитозом *через рецептор* на эритроцитах, активность которого зависит от нормальной функции слизистой, поддерживаемой В₁₂; при избытке — простой диффузией

Распределение — транспортируются в крови транскобаламинами II в печень, костный мозг и селезенку; транскобаламины I и III участвуют в депонировании

Депонирование — в печени содержится 1–10 мг (*запас на 2–5 лет*), ежедневно используется 0,5–8,0 мкг

Выведение с желчью в кишечник — ежедневно секретировается 3 мкг; *энтерогапатическая циркуляция* (50–60 % всасываются обратно); также почками (особенно при избытке)



ЦИАНОКОБАЛАМИН

Фармакодинамика

Основные реакции:

1. **Дезоксиаденозилкобаламин** (кобаламин) катализирует метилмалонил-КоА-мутазу в реакции: метилмалонил-КоА → сукцинил-КоА (метилмалоновая → янтарная кислота) ⇒ метаболизм жирных кислот, изолейцина и валина ⇒ при дефиците ↑ содержания метилмалоновой кислоты, подавляющей продукцию миелина ⇒ *неврологические расстройства*
2. **Метилкобаламин**, участвуя в реакции деметилирования тетрагидрофолиевой кислоты, *регулирует*:
 - ✓ *синтез ДНК*: через превращение 5СН₃-Н₄-фолат (пищевое и депонированное) в Н₄-фолат ⇒ при дефиците нарушение гемопоза (репликации ДНК, созревание ядра эритроцитов ⇒ мегалобласты)
 - ✓ *синтез метионина*: под действием метилтетрагидрофолата цианогруппа В₁₂ замещается на метил с образованием метилкобаламина, который метилирует гомоцистеин с образованием метионина ⇒ синтез белков, фосфолипидов, бетаина, холина



ЦИАНОКОБАЛАМИН

Фармакодинамика

- **Анаболическое действие**: ↑ обмена белков и нуклеиновых кислот
- **Липотропное**: ↑ обмен углеводов и липидов, ↓ содержание холестерина в крови
- **Активирует эритропоэз** (с В₆): репликация ДНК, завершение созревания эритроцитов, предотвращение гемолиза за счет накопления в эритроцитах сульфгидрильных соединений
- ↑ **иммунитета**: ↑ фагоцитарную активность лейкоцитов, деятельность ретикулоэндотелиальной системы
- ↑ **свертывающую систему крови**
- ↑ **регенерацию тканей**
- **Гепатозащитная функция**
- **Нейропротекция**, участие в познавательной и эмоциональной сфере
- **Репродукция** (↑ содержание сперматозоидов)
Дефицит при: ↓ содержания фактора Касла (аутоантитела к нему, резекция желудка, хронический гастрит), заболеваниях кишечника, панкреатите, заражении лентецом широким и др.



ЦИАНОКОБАЛАМИН

Показания к назначению

Заместительная терапия: гиповитаминоз — анемия мегалобластическая (злокачественная, макроцитарная, пернициозная, В₁₂-дефицитная, Аддисона — Бирмера), неврологические расстройства: фуникулярный миелоз (парестезии, гипотрофия, полиневрит); нарушения координации движений, зрения, галлюцинации, амнезия, деменция), атрофический глоссит (малиновый лакированный язык) и др. — *лечение* (с В_с) по 100 мкг ежедневно в течение 1 недели, затем 1 раз в неделю в течение 1 месяца и далее 1 раз в месяц в течение всей жизни; профилактически (1 раз в месяц) у вегетарианцев, при резекции желудка и др.

Фармакодинамическая терапия:

- анемии (постгеморрагическая, апластическая и др.)
- полиневриты, невралгии, парезы, параличи, психические заболевания
- гепатиты, цирроз печени
- гипотрофия недоношенных детей, метилмалоновая ацидурия
- миокардиодистрофия, миокардит
- кожные заболевания (псориаз, нейродерматиты)
- аллергические заболевания (астма, крапивница)
- антидот при отравлении цианидами (передозировка натрия нитропруссиды)



ЦИАНОКОБАЛАМИН

Нежелательные эффекты

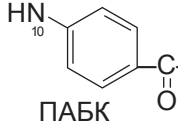
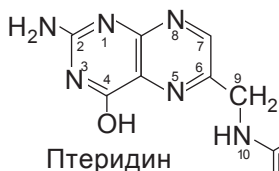
- Нервное возбуждение
- Боли в области сердца, тахикардия, аритмия (\downarrow K⁺)
- \uparrow свертывания крови, \uparrow тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов в крови
- Анафилактический шок (редко)

Взаимодействие

- ✓ Нарушение всасывания при применении препаратов калия, гиполипидемических, противотуберкулезных средств, больших доз аскорбиновой кислоты, недостатке фолиевой кислоты, хроническом употреблении алкоголя
- ✓ Дефицит при приеме нейролептиков, глюкокортикоидов
- ✓ Не рекомендовано в одном шприце с тиаминном и пиридоксинном
- ✓ \uparrow алергизирующего действия витамина В₁ \Rightarrow их комбинация нецелесообразна

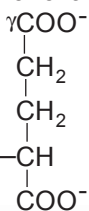


ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА (В_с, В₉, М)



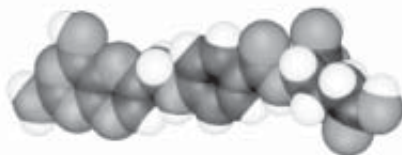
Птероил (птероевая кислота)

Глутаминовая кислота



Строение

птероилглутаминовая кислота, состоящая из птеридинового гетероцикла, ПАБК, глутаминовой кислоты



Содержится в дрожжах, печени, почках, сыре, зеленых овощах, синтезируется микрофлорой кишечника

Суточная потребность — 50 мкг, при беременности — 400–800 мкг, дети 2–12 лет — 200 мкг



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фармакокинетика

Всасывание: фолаты пищи — это, в основном, полиглутаматные формы 5-СН₃-тетрагидрофолата (ТГФ); для всасывания в кишечнике должны гидролизироваться в моноглутамат глутаматтрансферазой (конъюгазой); ее активность ↓ при алкоголизме, спру; моноглутамат-5-СН₃-ТГФ всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника активным или пассивным транспортом; горячая обработка ↓ содержание фолатов на 50–95 %; лучшее всасывание — из печени, яичных желтков, пивных дрожжей

Связь с белками — 60–70 %

Концентрация в крови — 4–20 нг/мл

Распределение — в печени, спинномозговой жидкости наибольшее количество; общее содержание — 5–10 мг; активно транспортируется через плаценту (в 2 и 5 раз ↑ концентрация в эритроцитах и плазме крови соответственно, чем у матери)

Выведение почками, а также с грудным молоком (50–60 мкг/л)



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика

Основная функция тетрагидрофолиевой кислоты и ее производных — перенос (акцептор) одноуглеродных групп, например метильных и формильных, от одних органических соединений к другим

Коферментные формы тетрагидрофолатата

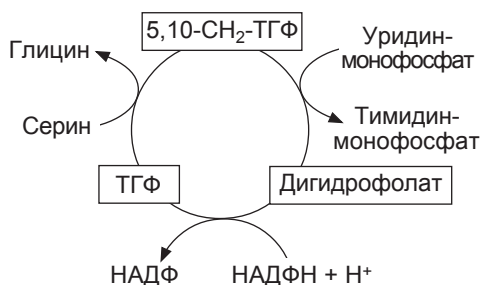
| Позиция | Радикал | Вещество |
|-------------------|--------------------|--|
| N ⁵ | —CH ₃ | МетилТГФ |
| N ⁵ | —CHO | Фолиниевая кислота (цитрофорум-фактор) |
| N ¹⁰ | —CHO | 10-формилТГФ |
| N ⁵⁻¹⁰ | —CH — | 5,10-метенилТГФ |
| N ⁵⁻¹⁰ | —CH ₂ — | 5,10-метилентГФ |
| N ⁵ | —CHNH — | ФормилиноТГФ |
| N ¹⁰ | —CH ₃ | ОксиметилТГФ |



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика

1. Трансформация серина в глицин
2. Метаболизм гистидина
3. Включение атомов углерода в кольцо пуриновых оснований
4. Превращение гомоцистеина в метионин с B₁₂ как кофактора



↑ эритро-, лейко-, тромбоцитоз, пластические и регенеративные процессы во всех органах



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Показания к назначению

- ◆ **Заместительная терапия:** *гиповитаминоз* — при хроническом алкоголизме, болезнях печени и кишечника, применении антибиотиков, сульфаниламидов и других ЛС (см. ниже), болезни спру (макроцитарная анемия, лейкопения, диарея, ↓ веса), а также на фоне ее дефицита при V_{12} -зависимой анемии (+ неврологические расстройства); *лечебные дозы* — 15 мг в/м либо *per os* 1 раз на день, *профилактические* — СП
- ◆ **Адаптационная терапия** (беременность, при вскармливании, недоношенные дети)
- ◆ **Фармакодинамическая терапия:**
 - анемии гипохромные, гипопластические, анемии и лейкопении радиационного и лекарственного происхождения
 - как стимулятор регенераторных процессов, для заживления язв желудка и 12-перстной кишки, ожогов, ран



ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Нежелательные эффекты

- Диспепсия
- В больших дозах ↑ возбудимости ЦНС, вплоть до судорог (↓ активности ГАМК), ↓ функции почек
- Аллергические реакции

Взаимодействие

- ✓ Нарушение всасывания при применении оральных контрацептивов, изониазида, хроническом употреблении алкоголя, противоэпилептических средств (дифенин, фенобарбитал, гексамидин)
- ✓ Нарушение метаболизма (↓ активности дигидрофолат-редуктазы) на фоне метотрексата, сульфаниламидов, триметоприма, ПАСК, цитостатиков и др.
- ✓ Нельзя вводить в одном шприце с витаминами V_{12} , С, местноанестезирующими (разрушение); вместе с минеральными кислотами, щелочными веществами, восстановителями (инактивация V_c)
- ✓ ↑ эффекты сердечных гликозидов; с V_{12} для лечения мегалобластических анемий; с Fe, витаминами V_2 , V_6 — гипохромных анемий



ЭРИТРОПОЭТИНЫ (α , β , ω)

Эритропоэтин человека рекомбинантный — эпоэтин-бета (эпомакс, эритрогим)

Фармакодинамика

Гликопротеидный гормон (синтез в почках)

Гемо- и эритропоэтическое: \uparrow эритроцитов и ретикулоцитов, гемоглобина, синтеза гема, нормализует сниженный гематокрит (через 4 недели регулярного приема)

Показания к назначению

- **Анемии различного генеза** (хроническая почечная недостаточность, недоношенность новорожденных, химиотерапия опухолей)
- \uparrow объема крови при аутоотрансфузии

Нежелательные эффекты

- ✓ **Ранние:** гриппоподобная симптоматика (в начале лечения), гипертония, тромбозы, инфаркт миокарда, эмболия легких, внезапная смерть
- ✓ **Поздние:** болезни иммунной системы, аллергия, онкозаболевания костного мозга



КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ ПО СОСТАВУ

- **Белковые:** *из форменных элементов крови* — эритроцитарная, тромбоцитарная масса; *из плазмы крови* — сыворотка, антигемофильная плазма
- **Белковые гидролизаты** — гидролизат казеина, гидролизин, инфузамин, аминотроф, альвезин и др.; *растворы аминокислот* — полиамин, мариамин, фриамин
- **Жировые эмульсии** — интралипид, липофундин
- **Коллоидные:** *животного происхождения* — желатиноль, плазмогель; *растительного* — пектин, гуммиарабик; *синтетические* — декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), на основе поливинилпирролидона (неогемодез полидез)
- **Кристаллоидные:** *солевые* — 0,9 % раствор натрия хлорида, растворы Рингера — Локка, хлорида калия, квинтасоль, лактасоль и др.; *буферные* — натрия гидрокарбонат, трисамин; *растворы сахаров и многоатомных спиртов* — глюкоза, фруктоза, сорбитол



КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВЕЗАМЕНТЕЛЕЙ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

- **Гемодинамические (противошоковые)** — полиглюкин (молекулярная масса $60\,000 \pm 10\,000$, $T_{1/2} \approx 3-4$ сут), рондекс ($65\,000 \pm 5000$), реополиглюкин (35000 ± 5000 , $T_{1/2} \approx 1$ сут + дезинтоксикационные свойства), желатиноль (около $20\,000$; +дезинтоксикационные свойства)
- **Дезинтоксикационные** — неогемодез (8000 ± 2600), полидез, реополиглюкин, желатиноль
- **Корректоры кислотно-щелочного и водно-солевого равновесия** — солевые, буферные растворы
- **Для парентерального питания** — белковые гидролизаты, растворы аминокислот, сахара, жировые эмульсии
- **Препараты, выполняющие функцию переноса кислорода** — перфторан
- **Полифункциональные** — полифер (гемодинамический, гемопозитический), реоглюман (гемодинамический, гемопозитический, дезинтоксикационный, диуретический), полиглю-соль (гемодинамика и кислотно-щелочное равновесие)



ТРЕБОВАНИЯ К КРОВЕЗАМЕНТЕЛЯМ

- ◆ Обладать сходством по физико-химическим свойствам с плазмой крови
- ◆ Стерильность и стабильность в процессе хранения в сроки, определяемые документацией
- ◆ Безвредность для организма: не обладать органотоксичностью, пирогенностью, при повторных введениях не вызывать сенсibilизацию организма
- ◆ Полностью выводиться (гемодинамические, дезинтоксикационные) или метаболизироваться и усваиваться организмом (питательные)
- ◆ Гемодинамические должны длительное время задерживаться в кровяном русле и поддерживать АКД \Rightarrow обладать высокой молекулярной массой ($30\,000-70\,000$)
- ◆ Дезинтоксикационные должны вместе со связанными токсинами быстро выводиться из организма \Rightarrow иметь низкую молекулярную массу ($6\,000-15\,000$)



ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСФУЗИИ

◆ Немедленные:

- *не зависящие от объема крови* — анафилактический шок, гемолиз, лихорадка, гиперкалиемия, инфекции, вызывающие острую септицемию
- *при массивной трансфузии* — гипокалиемия, гипертермия, ↓ коагуляции

◆ Отсроченные: гипокалиемия, гипотермия, понижение свертывания крови



Тема 26

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ



СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

Лекарственные средства для лечения лейкопений (агранулоцитоза)

Агранулоцитоз (крайнее проявления лейкопении) — клинко-иммунологический синдром, характеризующийся резким снижением (менее $0,75-10^9/\text{л}$) или полным исчезновением гранулоцитов и общим количеством лейкоцитов менее $1,0-10^9/\text{л}$

Типы и этиология

◆ Иммунный:

- *аутоиммунный*: при СКВ, ревматоидном артрите
- *гаптеновый*: инсектициды, ЛС — НПВС (производные пиразолона, АСК, индометацин), барбитураты, мепробамат, клозапин, диакарб, новокаионамид, метициллин, сульфаниламиды, триметоприм, хлорохин, изониазид, левамизол и др.

- ◆ **Миелотоксический**: радиация, бензол, ЛС — цитостатики, производные фенотиазина

- ◆ **Генуинный (неясной этиологии)**: могут вызывать инфекции (малярию, грипп, вирусные гепатиты и др.)



СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

Клиника агранулоцитоза, вызванного ЛС

- ◆ **Иммунный гаптенный** — острое начало, быстрое поражение кожи и слизистых оболочек инфекционным процессом (ангина, стоматит, абсцесс, фурункулы и пр.), озноб, лихорадка, тяжелое общее состояние; при резком ↓ гранулоцитов в крови нормальное содержание эритроцитов и тромбоцитов
- ◆ **Миелотоксический** — постепенное, незаметное развитие, недомогание, частые инфекции, подкожные гематомы при ушибах; ↓ гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в крови, ↓ всех ростков в костном мозге

Лечение

1. Устранение этиологических факторов
2. Асептические условия для больного
3. Лечение инфекционных осложнений (антибиотики)
4. Переливание лейкоцитарной массы
5. Лечение глюкокортикоидами (при иммунном агранулоцитозе)
6. *Стимуляция лейкопоэза*
7. Дезинтоксикационная терапия
8. Лечение геморрагического синдрома



СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

Классификация

- ◆ **Витаминопрепараты пластического обмена** — пиридоксин, фолиевая кислота
- ◆ **Нестероидные анаболические средства** — пентоксил, метилурацил, натрия нуклеинат
- ◆ **Миелодидные факторы роста** (колониестимулирующие факторы) — филграстим (нейпоген), молграмостим (лейкомакс), сарграмостим и др.
- ◆ **Другие** — лейкоген, лития карбонат и др.

Особенности лечения

- **Миелотоксический** — стимуляторы лейкопоэза
- **Иммунный гаптенный** — + иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды)



СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

Миелоидные факторы роста: филграстим (G-CSF, нейпоген), сарграмостим (GM-CSF), молграмостим (лейкомакс)

Фармакодинамика

- **Миелоидные факторы роста:** рекомбинантные человеческие гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы — G-CSF и GM-CSF ⇒ действуя на специфические рецепторы, ↑ пролиферацию и дифференцировку соответствующих клеточных линий

Показания к назначению

- Лейкопении различного генеза
- Трансплантация костного мозга
- СПИД



Нежелательные эффекты

Немногочисленны: *сарграмостим* — боли в костях, судороги, миалгии, синдром повышенной проницаемости капилляров, аллергические реакции и др.



СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

(противоопухолевые)

- ◆ **Алкилирующие соединения** — сарколизин, допан, миелосан, циклофосфан и др.
- ◆ **Антиметаболиты** — метотрексат, фторурацил
- ◆ **Противоопухолевые антибиотики** — доксорубин, дактиномицин, блеомицин, митомицин и др.
- ◆ **Алкалоиды** — винбластин, винкристин, колхамин
- ◆ **Гормональные препараты и их антагонисты** — фосфоэстрол, преднизолон, тамоксифен и др.
- ◆ **Ферменты** — аспарагиназа (краснитин)
- ◆ **Препараты животного происхождения** — пропес



СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

| | |
|---|--|
| Циклоспецифические (на опухолевые клетки, проходящие клеточный цикл) | Циклонеспецифические (ликвидируют способность раковых клеток к делению) |
| Антиметаболиты; алкалоиды; блеомицин | Алкилирующие; антибиотики (дактиномицин, даунорубицин) |
| | |



СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Алкилирующие соединения — допан, сарколизин, циклофосфан, миелосан

Фармакодинамика

- Алкилирование нуклеофильных центров ДНК и РНК — нарушение структуры ДНК, синтеза ряда белков — *нарушение жизнедеятельности клеток*, их способности к делению
- Циклонеспецифические препараты, но клетки наиболее чувствительны в поздней фазе G_1 и фазе S клеточного цикла
- Особенно выраженный цитостатический эффект в отношении быстро пролиферирующих клеток — *высокая дозозависимая токсичность*:
 - ✓ **костный мозг** (↓ миелопоэза)
 - ✓ **ЖКТ** (язвы слизистой, стоматит, энтерит)
 - ✓ **гонады** (вирилизация, гинекомастия, маточные кровотечения)
 - ✓ **местные реакции** (кожно-нарывные)
 - ✓ **резистентность к препаратам**



СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Антиметаболиты

- **Аналоги фолиевой кислоты** — метотрексат
- **Аналоги пурина** — меркаптопурин, фопурин
- **Аналоги пиримидина** — фторурацил, фторафур

Механизм действия

Конкурентные антагонисты естественных метаболитов (структурно подобны) ⇒ замещают естественные метаболиты ⇒ ДНК и РНК неспособны к функции, «летальный» синтез ⇒ ↓ деления опухолевых клеток

Противоопухолевые антибиотики

- **Актиномицины** — блеомицин, дактиномицин и др.
- **Антрациклины** — доксорубицин, рубомицин и др.

Механизм действия

- ✓ ↓ репликации ДНК ⇒ нарушение образования РНК ⇒ нарушение синтеза ферментных и других белков
- ✓ *Цитостатический, антибактериальный*



СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Алкалоиды

барвинка (винбластин, винкристин); **мандрагоры или подофиллина** (этопозид); **безвременника** (колхамин); **тиса** (паклитаксел)

Механизм действия

↓ образование веретена деления клеток опухоли, связываясь с микротубулярными белками ⇒ *избирательно* ↓ деление опухолевых клеток на стадии митоза (циклоспецифические)

Гормональные препараты и их антагонисты

Кортикостероиды (преднизолон), **андрогены** (тестостерон), **эстрогены** (синэстрол, фосфэстрол), **гестагены** (мегестрол), **антиэстрогены** (тамоксифен, торемифен), **антиандрогены** (флутамид)

Механизм действия

- ✓ Способствуют восстановлению нарушенной гормональной регуляции функции клеток
- ✓ ↓ деление клеток и способствуют их дифференцировке



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Рациональный выбор препаратов** в зависимости от типа и локализации опухоли
- ◆ **Рационализация схем:** применение цитостатиков «пульсирующими» курсами каждые 3–4 недели
- ◆ **Комбинированное применение** (одновременное или последовательное) цитостатиков из разных групп
- ◆ **Синхронизация митотических циклов клеток опухоли:** после циклонеспецифических средств — подбор необходимых циклоспецифических препаратов
- ◆ **Включение** в комбинированную терапию **иммуностимуляторов** (интерфероны и др.)



НЕДОСТАТКИ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

- ◆ Как правило, обеспечивают только ремиссию (10–40 %), лишь при некоторых опухолевых заболеваниях можно добиться полного излечения
- ◆ Особенно трудно поддаются лечению солидные опухоли с относительно медленным темпом роста (рак желудка, поджелудочной железы, печени, толстого кишечника, бронхов, мочевыводящих путей)
- ◆ Резистентность опухолевых клеток к препаратам
- ◆ Малая избирательность действия в отношении опухолевых клеток
- ◆ Выраженные нежелательные эффекты, ухудшающие качество жизни больного



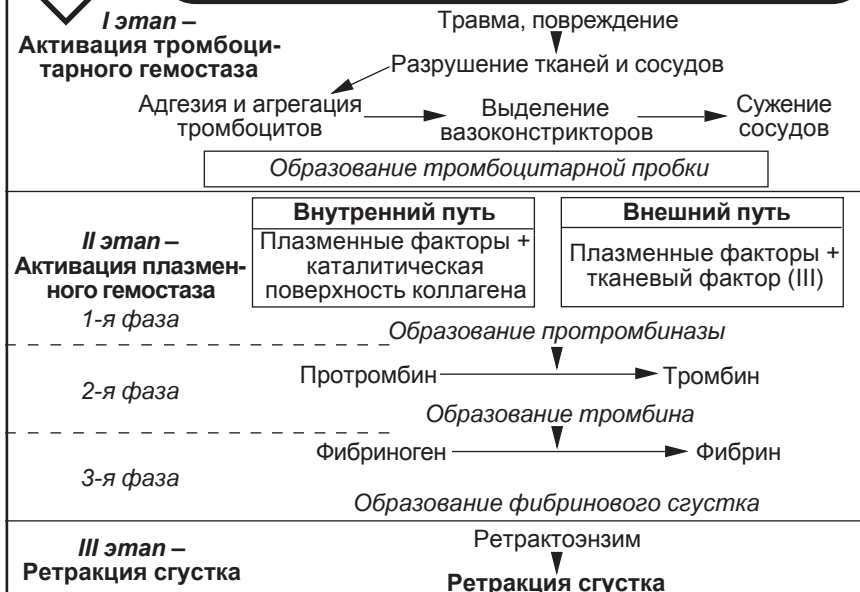


НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

- ◆ Угнетение активно пролиферирующих тканей:
 - *костный мозг* ⇒ миелотоксичность (лейкопении, агранулоцитоз, тромбоцитопении и др.)
 - *слизистая ЖКТ* ⇒ анорексия, стоматиты, энтериты и др.
 - *репродуктивные органы* ⇒ ↓ фертильности, феминизация у мужчин, маскулинизация у женщин (гормонопрепараты), тератогенное, эмбрио-, фетотоксическое действие
- ◆ Алопеция, дерматиты, пигментация кожи
- ◆ Кардиотоксичность (аритмии, гипотензия)
- ◆ Нефро- (отеки) и гепатотоксичность (холестааз)
- ◆ Фиброз легких
- ◆ Иммуносупрессия
- ◆ Анафилактические реакции (блеомицин)
- ◆ Вторичные злокачественные образования (алкилирующие средства — острый лейкоз)



СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ





СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

| Факторы свертывания | | Функциональная роль |
|---|---|---|
| I | Фибриноген | Фибриноген → фибрин |
| II | Протромбин (синтезируется в печени при участии витамина К) | Протромбин → тромбин Тромбин + фибриноген = фибрин |
| III | Тканевый фактор / тромбопластин (неактивный) | ↑ фактор X при контакте с VIIa, IV (внешний путь формирования протромбиназы) |
| IV | Ca ²⁺ | Необходим для взаимодействия факторов свертывания с фосфолипидной поверхностью клеток; ↑ протромбиназы и превращения протромбина в тромбин; ↑ фибриноген-фибриновую реакцию |
| V, VI | Проакцелерин, акцелерин (синтезируется в печени без участия витамина К) | ↑ фактор X, образование протромбиназы |
| VII | Проконвертин (образуется в печени при участии витамина К) | Участвует в образовании тканевой протромбиназы |
| VIII | Антигемофильный фактор А | В крови циркулирует в виде комплекса, состоящего из трех субъединиц, из которых субъединица VIII-фВ — <i>фактор Виллебранда</i> — обеспечивает адгезию тромбоцитов |
| IX | Антигемофильный фактор В (Кристмаса) | ↑ фактор X, образование протромбиназы плазмы |
| X | Стюарта — Прауэра (синтезируется в печени при участии витамина К) | Входит в состав протромбиназы, активирует переход протромбина в тромбин |
| XI | Предшественник плазменного тромбопластина | Активная форма XIa ↑ фактор IX, превращая его в IXa |
| XII | Фактор Хагемана (контактный фактор) | «Инициатор» внутрисосудистой коагуляции, ↑ прекалликреины плазмы, превращая их в калликреины, освобождающие кинины, ↑ фибринолиза |
| XIII | Фибринстабилизирующий | Участвует в образовании окончательного фибрина |
| Фактор Флетчера (плазменный прекалликреин) | | Участвует в реакциях коагуляции в контактной фазе |
| Фактор Фитцджеральда (BM-кининоген) | | Переводится калликреином в кинин и участвует в активации фактора XI |
| Витамин К-зависимые факторы: II, VII, IX, X | | |
| Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII | | |
| Факторы контакта: XII, XI, BM-кининоген, прекалликреин | | |
| Факторы — сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, X, VII, II, плазмин | | |



ФАЗЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

I. Образование протромбиназного комплекса или активного тромбопластина: Ха, Va, фосфолипиды тромбоцитов (фактор З тромбоцитов), Са²⁺

◆ **Внешний путь** (защита при травме ткани): поступление из тканей или из лейкоцитов крови тканевого фактора (III); взаимодействие с VII и активация X (образование активного тканевого тромбопластина или протромбиназы)

◆ **Внутренний путь:**

● **клеточный механизм:** повреждение эндотелия ⇒ адгезивные белки субэндотелия (коллаген, фибронектин, фактор Виллебранда и др.) + БАВ, ↑ тромбоциты (тромбин, адреналин, серотонин, ФАТ, АДФ, ТхА₂, P_gG₂) ⇒ адгезия и агрегация тромбоцитов ⇒ выделение из них веществ (АДФ, серотонин, адреналин, Са²⁺ и др.) и синтез ТхА₂, P_g, ФАТ и др., активирующих плазменный механизм

● **плазменный механизм:** последовательно ↑ в комплексах «фактор Хагемана (XII) + прекалликреин + фактор XI», а затем «фактор XI + фактор IX + фактор VIII» с последующей активацией X (образование активного кровяного тромбопластина)

II. Под действием протромбиназы протромбин (II) → в тромбин (IIa)

III. Тромбин превращает фибриноген (I) в фибрин-мономер, затем полимер и ↑ фактор XIII ⇒ стабилизация фибрина — тромб



ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

| Естественные антикоагулянты | Функциональная роль |
|---|--|
| Ингибитор внешнего пути свертывания крови (TFPI) | Синтезируемый в эндотелии белок, инактивирующий комплекс «фактор VIIa + фосфолипиды + фактор Ха» |
| Тромбомодулин | Гликопротеин мембраны эндотелиальной клетки, связывающий и инактивирующий тромбин, в комплексе с которым тромбин сохраняет способность активировать протеин С |
| «Контактные ингибиторы» (фосфолипидный, плацентарный) | ↓ пусковой механизм внутреннего пути (комплекс факторов XIIa-XIa и калликреина) |
| Антитромбин III (АТ III) | ↓ тромбин, фактор Ха и в меньшей степени других протеаз, участвующих в свертывании |
| Гепарин и другие кислые мукополисахариды | В комплексе с АТ III действуют как мощные антикоагулянты |
| Протеин С | Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый ингибитор факторов VIIIa и Va, эндогенный активатор плазминогена. Активируется тромбином и комплексом «тромбин + тромбомодулин» |
| Протеин S α ₂ -макрोगлобулин | Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый кофактор |



СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

- ◆ **Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз** (повреждение сосуда, вазоспазм, адгезия и агрегация тромбоцитов, накопление плазменных факторов)
- ◆ **Коагуляционный гемостаз с формированием фибринового тромба** (*белых* — чаще в артериях; ведущая роль — агрегация тромбоцитов) и *красных* (+ эритроциты, тромбоциты), чаще в венах; имеют «хвост» ⇒ тромбоземболия)
- ◆ Восстановление кровотока вследствие **фибринолиза** тромботических масс и **других факторов антигемостаза**

гемостатические (антигеморрагические)

- *проагреганты*
- *прокоагулянты*
(прямые и непрямые)
- *ингибиторы
фибринолиза*

антитромботические (тромболитические)

- *антиагреганты*
- *антикоагулянты*
(прямые и непрямые)
- *фибринолитики*
(прямые и непрямые)

- **Прямого действия препараты** действуют *in vivo* и *in vitro*, эффект наступает быстро
- **Непрямого действия** — действуют только *in vivo*, эффект развивается медленно



ГЕМОРРАГИИ (СИНДРОМЫ И ДИАТЕЗЫ)

Классификации

- ◆ **По источнику возникновения:** артериальные, венозные, капиллярные, смешанные
- ◆ **По направленности:** внутренние и наружные
- ◆ **По времени возникновения:** первичные (травмы) и вторичные
- ◆ **По механизму:**
 - *тромбоцитарно-сосудистый гемостаз:* нарушения тромбоцитов (количественные — тромбоцитопении (< 3,0 Г/л) и качественные — тромбоцитопатии) и сосудов (вазопатии)
 - *коагуляционный гемостаз* (коагулопатии): *1-й фазы* — тромбопластинопатии, *2-й фазы* — тромбопатии, *3-й фазы* — фибринопатии
- ◆ **По этиологии:** *наследственные* (дефицит факторов, пр.): гемофилии А и В, болезнь Виллебранда и др.; *приобретенные* вследствие гиповитаминозов К, В_с, В₁₂, заболеваний печени, крови, при опухолях (лейкозы), коллагенозах (СКВ), инфекционных и вирусных заболеваниях (геморрагическая лихорадка), в результате токсического воздействия (радиация, лекарства, алкоголь), ↑ фибринолиза при травме (операции) легких, матки, поджелудочной железы; ожоге, шоке, сепсисе и др.



ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- **Прокоагулянты:**
 - ✓ *прямого действия: местно* — тромбин, гемостатическая коллагеновая губка, фибриновый клей и др.; *системно* — препараты факторов крови (фибриноген, концентрат фактора VIII, IX, криопреципитат и др.)
 - ✓ *непрямого действия: викасол* (менадион), фитонадион, этамзилат (дицинон), десмопрессин
- **Ингибиторы фибринолиза:**
 - ✓ *синтетические:* кислота аминокaproновая, кислота транексамовая, амбен
 - ✓ *животного происхождения:* аprotинин (контрикал, гордокс, трасилол)
- **Проагреганты:** соли кальция, серотонина адипинат, адроксон
- **Тромбообразующие:** децилат
- **Коагулянты животного и растительного происхождения:** желатиноль, лагохилус опьяняющий, калина, водяной перец и др.
- **Антагонисты гепарина:** протамина сульфат



ПРОКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Тромбин, гемостатическая губка

Механизм действия: тромбин является фактором IIa свертывающей системы крови; тромбин и другие факторы свертывания крови входят в состав различных гемостатиков для местного применения (гемостатическая губка, фибриновый клей и др.)

Применяются только местно (!) на кровоточащий орган во время и после операций

Фибриноген

Механизм действия: является фактором I свертывающей системы крови (гликопротеин с молекулярной массой около 340 000 дальтон)

Применяется как средство первой помощи при кровотечениях, связанных с его недостатком: острый фибринолиз во время операций на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолитической системы (легкие, поджелудочная, предстательная, щитовидная железы и др.); в акушерской практике (отслойка плаценты, гибель плода и др.); при травматическом, ожоговом шоке; радиация: тяжелые заболевания печени; поздние стадии ДВС-синдрома; вводят *ex tempore* в виде 1–2 % раствора в/в капельно

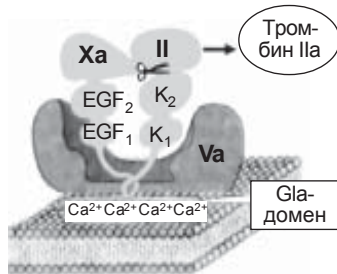
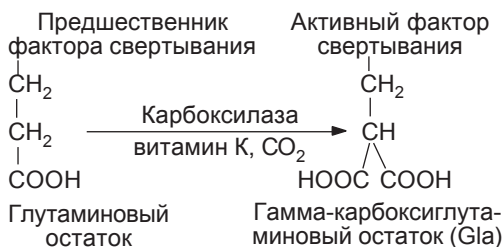
Побочное действие: тромбозы, аллергия



ПРОКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Препараты витамина К — фитонадион (K_1), викасол (менадион) — водорастворимый K_3

Механизм действия: жирорастворимый витамин К (СП = 100 мкг): нафтохиноны K_1 – K_7 (K_1 — фитонадион в пище, например, зеленые листья овощей; K_2 — менахинон, синтезируется флорой кишечника человека; K_3 — менадион, синтетический водорастворимый); **в печени участвует в гамма-карбоксилировании глутаминовых остатков протромбина (II), проконвертина (VII), фактора IX и X, а также антикоагулянтных эндогенных белков S и C.** Эти остатки (домены) необходимы для перехода этих факторов в активное состояние (связывать кальций и прикрепляться к фосфолипидам)



ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА К

Фитонадион, викасол (менадион)

Кинетика: всасываются K_1 в тонком, K_2 — в толстом кишечнике (*необходимы желчные кислоты!*); заболевания ЖКТ, печени ↓ всасывание ⇒ гиповитаминоз (гипопротромбинемия, геморрагии); способность накапливаться ограничена; распределение зависит от липофильности; 20–30 % витамина К при приеме внутрь не всасывается и выводится

Показания к применению: с профилактической целью (120 мкг, в период беременности, у новорожденных, в старческом возрасте, подготовка к операции, длительная химиотерапия и др.) и лечебной (10–15 мг, при патологии с геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией: нарушение функции печени (гепатиты, циррозы) и ЖКТ, туберкулез, тиреотоксикоз, гипертермия и др.; передозировка непрямыми антикоагулянтами (*антагонисты!*), применение НПВС, антибактериальных средств). Лечебный эффект развивается к 24 ч. *Викасол неэффективен при заболеваниях печени и передозировке непрямыми антикоагулянтами.*

Фитонадион эффективен при всех К-гиповитаминозных состояниях
Побочное действие: ↑ потливость, покраснение лица, при в/в — одышка, боль в груди, спине, аллергия ⇒ *введение очень медленно!*; викасол вызывает метгемоглобинемию, гемолиз эритроцитов, гемоглобинурию



ПРОКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Этамзилат (дицинон)

Механизм действия: гемостатическое (умеренно ↑ образование тканевого тромбопластина, а также действует на тромбоцитарное звено гемостаза + ↑ образование тромбоцитов, их выход из костного мозга); ангиопротективное (обладая антигиалуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, ↑ резистентность капилляров, ↓ их проницаемость)

Показания к назначению: паренхиматозные и капиллярные кровотечения, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, профилактика интра- и послеоперационных кровотечений, диабетическая микроангиопатия

Нежелательные эффекты: иногда изжога, чувство тяжести в подложечной области, гиперемия лица, парестезии нижних конечностей, ↓ АКД

Десмопрессин (синтетический аналог АДГ)

Механизм гемостатического действия: ↑ образования факторов Виллебранда и VIII



ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Синтетические — кислота аминокaproновая, кислота транексамовая, амбен

Животного происхождения — аprotинин (контрикал, гордокс, трасилол)

Причины генерализованного фибринолиза

- Гиперреактивность защитной фибринолитической системы в виде неадекватной реакции на ↑ свертывание крови
- Освобождение тканевых протеиназ при обширных повреждениях легких, почек, поджелудочной, щитовидной, предстательной желез, матки, яичников, вен
- Септицемия с ↑ токсинов и ферментов типа стрептокиназа

Внешний механизм активации
(тканевые активаторы)

Внутренний механизм активации
(плазменные активаторы)

Тканевый активатор плазминогена (t-PA), урокиназа почек, из клеток крови, бактерий (стрептокиназа)

α-антиплазмин и другие ингибиторы

Продукты распада

Плазминоген (профибринолизин)

Плазмин (фибринолизин)

Фибриноген

Комплекс «фактор XIIa + калликреин + ВМК», активированные протеины C + S

Аминокaproновая кислота

Аprotинин

Фибринопептиды (продукты протеолиза)

Тромбин (IIa)

Фибрин



ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Синтетические ингибиторы фибринолиза (амино- и карбоновые кислоты, структурно близкие к аминокислоте лизину) — кислота аминокапроновая, кислота транексамовая, амбен

Механизм действия

- ↓ *фибринолиз* за счет ↓ превращения профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) путем конкурентного блокирования (из-за сходства с лизином) активного центра активатора профибринолизина + ↓ самого фибринолизина
- *Ингибиторы кининов* (брадикинин, каллидин) и некоторых факторов системы комплемента, образующихся при гипоксии, ацидозе, повреждении тканей, воспалении, аллергии
- *Противошоковая активность* (↓ протеолитические ферменты и ↑ обезвреживающую функцию печени)



ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Синтетические

- **Показания к назначению:** состояния, характеризующиеся избыточным фибринолизом, что ведет к опасным кровотечениям:
 - ✓ передозировка фибринолитиков, массивные переливания крови
 - ✓ травмы (операции) органов, богатых активаторами плазминогена (легкие, мозг, матка, предстательная, щитовидная, поджелудочная железы)
 - ✓ отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, сепсис экстракорпоральное кровообращение
 - ✓ легочные, желудочные кровотечения
 - ✓ субарахноидальные кровотечения, травмы черепа
 - ✓ стадии гипокоагуляции ДВС-синдрома
 - ✓ тяжелые гепатиты, пневмонии и др.
 - ✓ лучевая болезнь
- **Нежелательные эффекты:** малотоксичны; возможно головокружение, тошнота, диарея, легкий катар верхних дыхательных путей



ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Животного происхождения (полипептид из тканей (легких) крупного рогатого скота) — апротинин (контрикал, гордокс, трасилол)

Механизм действия: инактивируют протеиназы крови и тканей (плазмин, калликреин, кининогеназы, трипсин, химотрипсин), образуя с ними неактивные комплексы, а также ↓ их образование из проактиваторов ⇒ ↓ *фибринолиз крови и протеолиз в тканях при воспалении, обширном повреждении*

Показания к назначению (лечение и профилактика):

- кровотечения, обусловленные гиперфибринолизом (после операций на предстательной железе, легких, легочные эмболии и околоплодными водами, жировые эмболии при политравмах; посттравматические; после экстракорпорального кровообращения; до, во время и после родов; при тромболитической терапии и др.)
- острый панкреатит, некроз поджелудочной железы, хронический рецидивирующий панкреатит
- ангионевротический отек
- тяжелые формы шока (эндотоксического, травматического, ожогового, геморрагического)
- обширные и глубокие повреждения тканей (пневмонии, деструкция легких, ожоги)
- заболевания суставов (внутрисуставно)

Дозирование: индивидуально, в зависимости от показаний и клинической ситуации; в/в болюсно или капельно (*лежа на спине!*). В среднем начальная лечебная доза = 500 000 КИЕ, поддерживающая = 50 000 КИЕ/ч. Активность может выражаться в ЕД, калликреин-инактивирующих единицах (КИЕ), в трипсин инактивирующих единицах (ТИЕ) и в антитрипсиновых единицах (АТЕ)

Нежелательное действие:

- ✓ **ССС:** артериальная гипотензия и/или тахикардия
- ✓ **аллергические реакции:** кожная сыпь, крапивница, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, симптомы анафилактических реакций вплоть до развития анафилактического шока
- ✓ **ЦНС:** психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания
- ✓ **ЖКТ:** при быстром введении — тошнота, рвота
- ✓ **местные реакции:** при длительной инфузии — тромбофлебит, эмбриотоксичность



ПРОАГРЕГАНТЫ

Кальция хлорид и глюконат

Механизм действия: кальций непосредственно участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, а также способствует образованию тромбина и фибрина (↑ образование тромбоцитарных и фибриновых тромбов)

Показания:

- как средство, уменьшающее проницаемость сосудов, при геморрагических васкулитах
- как гемостатическое при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, а также перед операцией
- при кровотечениях, связанных со ↓ кальция в плазме крови (после переливания больших количеств цитратной крови, плазмозаменителей)

Побочные эффекты: при быстром в/в введении отмечается ощущение жара («горячий укол»); возможна остановка сердца, ↓ АКД; при подкожном введении кальция хлорида — некроз тканей



ПРОАГРЕГАНТЫ

Серотонина адипинат, адроксон (продукт окисления адреналина)

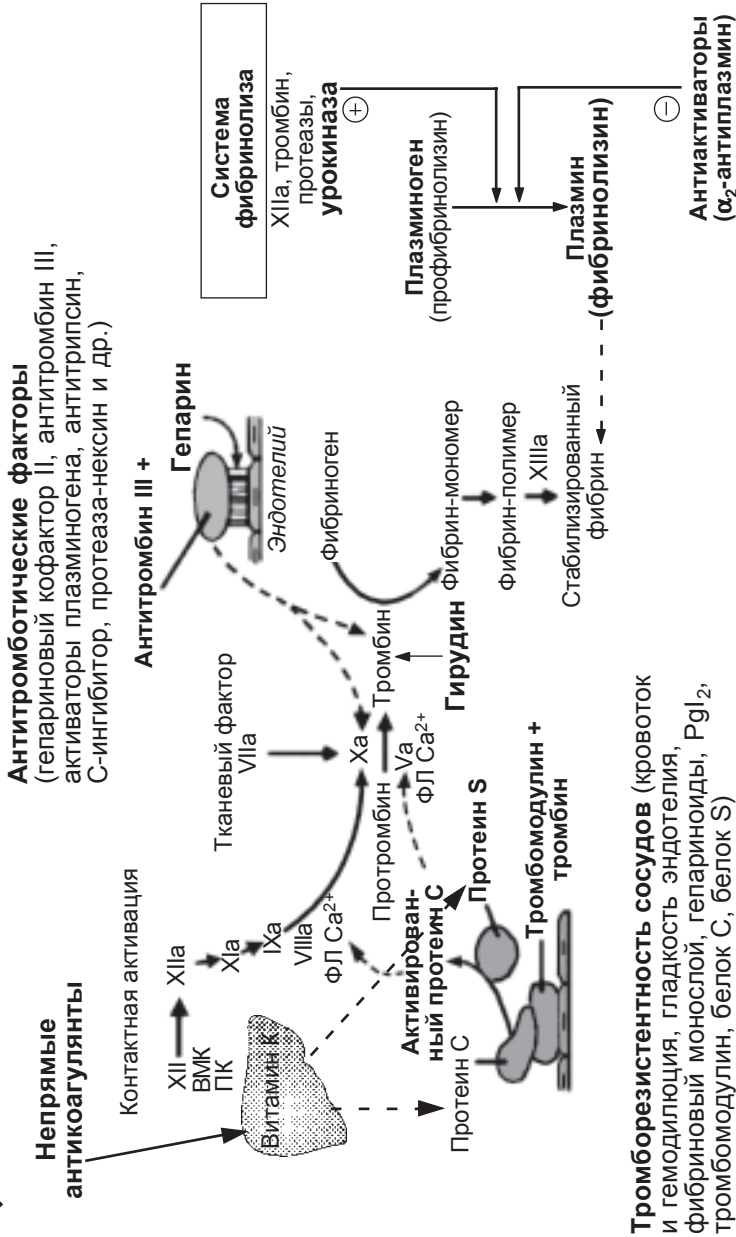
Механизм действия: серотонин, адреналин ↑ агрегацию тромбоцитов, вызывают вазоконстрикцию, что способствует возникновению тромбоцитарных тромбов; ↑ прочность капилляров; серотонин также ↑ образование тромбина

Показания:

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения при операциях и травмах
- тромбоцитопении и тромбоцитопатии
- гипо- и апластические анемии, болезни Виллебранда I типа, Верльгофа, геморрагические васкулиты

Побочные эффекты: серотонина адипинат — при быстром введении боль по ходу вены; боль в животе, в области сердца, ↑ АКД, тошнота, диарея, ↓ диуреза

АНТИГЕМОСТАЗ





АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

◆ Антикоагулянты:

- ✓ *прямого действия*: гепарин и его низкомолекулярные фракции (фраксипарин, эноксапарин, дальгепарин и др.), сулодексид, гирудин и его препараты, натрия цитрат
- ✓ *непрямого действия*: производные кумарина (неодикумарин, синкумар (аценокумарол), варфарин, фенпрокумарол), производные индандиона (фенилин)

◆ Фибринолитические:

- ✓ *прямого действия*: фибринолизин, гепарин, трипсин
- ✓ *непрямого действия (активизирующие профибринолизин)*: стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, алтеплаза

◆ Антиагреганты: АСК, дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопидин, клопидогрел (плавикс), реопро, ламифибан, тирофибан



АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Гепарин и его низкомолекулярные фракции (фраксипарин (надропарин), эноксапарин, дальгепарин и др.), сулодексид; гирудин (десульфатогирудин) и его препараты (гирутен, гирулог); натрия цитрат и др.

Классификация по механизму действия

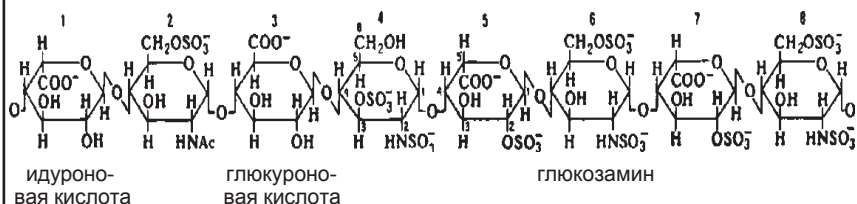
◆ Ингибиторы тромбина (фактор IIa):

- ***прямые*** (специфические), т. е. действующие независимо от антитромбина III (избирательно и обратимо связываясь с активным центром тромбина, устраняют все его эффекты: превращение фибриногена в фибрин, ↑ факторов V, VIII, XIII, агрегацию тромбоцитов): *гирудин* (полипептид слюны пиявок) и его препараты
- ***непрямые*** (в комплексе с антитромбином III): *гепарин* нефракционный и препараты его низкомолекулярных фракций



ГЕПАРИН

Гликозаминогликан, представляющий смесь фракций сульфатированных мукополисахаридов с разной длиной полимерной цепи от 3000 (низко-) до 40 000 дальтон (высокомолекулярных); выделен в 1916 году из печени (hepar), находится в секреторных гранулах тучных клеток



Биологическим действием и сродством к антитромбину обладает только 30 % гепарина, имеющих пентасахаридный активный центр (глюкуроновая, идуроновая кислоты, глюкозамин). Сильнейшая органическая кислота (из-за остатков серной кислоты и наличия карбоксильных групп) \Rightarrow очень сильный отрицательный заряд \Rightarrow является анионным полиэлектролитом

Источники получения

- Препарат нефракционного гепарина (НГ) из слизистой оболочки кишечника свиней и легких крупного рогатого скота (доза в ЕД); свиной более активен; натриевая и кальциевая соли по активности одинаковы (натриевая вызывает меньше побочных реакций — гематом в месте инъекции)
- Препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ) — путем деполимеризации из НГ

Фармакодинамика

- Связываясь с антитромбином III (АТ III), резко \uparrow его активность (в 1000 раз) \Rightarrow
 - ✓ инактивация тромбина (IIa), протромбиназы (Ха), IXa, XIa, XIIa, плазмина и калликреина
 - ✓ \downarrow протеолитической активности тромбина и других энзимов (фактор XIII), стабилизирующих фибрин (особенно в венах)
- За счет сильного отрицательного заряда связывается с рецепторами на интиме сосудов и тромбоцитов (+ \downarrow тромбина) \Rightarrow \downarrow агрегации тромбоцитов
- Гепарин только катализирует антитромбин-протеазную реакцию, оставаясь интактным: после завершения реакции высвобождается из комплекса «IIa + АТ III + гепарин» и может вновь использоваться, а комплекс «IIa + АТ III» удаляется эндотелиальной системой
- При отсутствии АТ III — резистентность к гепарину
- Для \downarrow тромбина необходимы высокомолекулярные фракции \Rightarrow у НГ антитромботическое и антикоагулянтное действие; для \downarrow фактора Ха — низкомолекулярные фракции \Rightarrow препараты НМГ обладают анти-тромботическим действием и практически не влияют на коагуляцию



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЕПАРИНА

Многообразие эффектов обусловлено его высокой реакционной способностью как полианиона: ↓ многих ферментов (плазмин, трипсин, калликреин, фосфатазы, пепсин и др.), стабилизацией эндотелия и др.

- **Противоатеросклеротический** — «просветляющий эффект», то есть ↓ атерогенных веществ:
 - ✓ ↑ липопротеиновой липазы (гидролиз триглицеридов в составе хиломикрон и ЛПОНП);
 - ✓ ↓ пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки
- **Гипогликемический, антитоксический**
- **Иммуносупрессивный** (нарушения кооперации Т- и В-лимфоцитов, ↓ системы комплемента)
- **Противовоспалительный, анальгезирующий, ранозаживляющий, противоаллергический** (↓ гиалуронидазы, ↓ проницаемости сосудов, антагонист гистамина, серотонина, адреналина)
- **Диуретический калийсберегающий** (↓ избыточный синтез альдостерона)
- **Сосудорасширяющий, коронарорасширяющий** (↓ тонуса резистивных и коронарных сосудов)
- **Ангиопротективный**



ФАРМАКОДИНАМИКА ГЕПАРИНА

Введение: в/в (болюсно и инфузионно — с лечебной целью), п/к (в область живота — профилактически), а также ингаляционно, трансдермально; в ЖКТ инактивируется

Биодоступность: при п/к НГ — 15–20 %; НМГ — 90 %

Начало действия: при в/в — немедленно, при п/к — через 30 мин; эффект длится 4–5 ч; НМГ — 8–12 ч

Распределение: в крови связывается с гепариннейтрализующими белками; быстро (особенно при в/в) захватывается эндотелием сосудов, макрофагами, откуда постепенно высвобождается; при п/к связывается более прочно + другими клетками ⇒ уровень в крови более стабильный; НМГ мало связывается белками крови, эндотелием, клетками

Биотрансформация: в клетках эндотелия и макрофагах, а затем и в печени гепариназой деполимеризуется

Выведение: неизмененный и деполимеризованный почками, $T_{1/2} \approx 1$ ч (НМГ $\approx 1,5$ –4,5 ч)



ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАРИНА

- **Лечение острых тромбозов** (особенно венозных) и **эмболий** (острый инфаркт миокарда, предынфарктное состояние, тромбоз легочной артерии, мозговых артерий, почечных вен, илеоцекальных сосудов, тромбоэмболия у беременных, стадия гиперкоагуляции ДВС-синдрома и пр.) — *болюсно в/в 5000–10 000 ЕД, затем капельно 900 ЕД/ч или фракционно — каждые 4 ч 75–100 ЕД/кг (вначале СД = 60–90 тыс. ЕД, в последующем — 30–35 тыс. ЕД)*
- **Профилактика тромбозов** (операции, диагностические процедуры на сосудах, сердце, органах таза, нижних конечностей; гемодиализ, искусственное кровообращение; ИБС, сердечная недостаточность; после родов, ожогов, обморожений, сепсисе, при травматическом шоке и др.) — *п/к по 5000–10 000 ЕД каждые 8 или 12 ч*
- **Местно: тромбофлебит поверхностных вен, хроническая варикозная болезнь, асептические инфильтраты и др.** (лиотон, гепариновая мазь)
- **В комплексной терапии больных бронхиальной астмой, ревматизмом, гиперальдостеронизмом, гломерулонефритом, атеросклерозом и др.**



ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАРИНА

Оптимальность терапии

- ◆ Активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — допустимо ↑ нормы (27–35 с) в 1,5–2 раза
- ◆ Время свертывания крови — ↑ нормы (5–7 мин) в 2–2,5 раза

Особенности препаратов НМГ

- **Обладают антитромботическим действием** (не влияют на коагуляцию); **обеспечивают локальный тромболизис** (↑ эластичность эритроцитов, ↓ миграцию лейкоцитов, ↑ тканевых активаторов плазминогена); **не влияют на агрегацию тромбоцитов**
- ⇒ **профилактика венозного тромбоза** у ортопедических, хирургических, неврологических, терапевтических больных и **неотложная помощь острой тромбоэмболии легочной артерии**
- **Преимущества фармакокинетики** (более предсказуема, ↑ биодоступность, пролонгирование действия) ⇒ **вводятся 1–2 раза в сутки п/к без контроля показателей свертывания крови**
- **Реже вызывают кровотечения и тромбоцитопению**



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА

- ◆ **Геморрагии** (у 10–30 % больных, часто из операционных ран и забрюшинной гематомы, гематомы в месте инъекций), **тромбоцитопении** (у 6–16 % больных; в связи с иммуногенностью НГ; изредка тяжелый т. н. «синдром белых тромбов» — внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и артериальный тромбоз)
- ◆ При ↑ чувствительности **аллергические реакции** (анафилактический шок, гипертермия)
- ◆ При длительном приеме (более 5 месяцев) **алопеция**, остеопороз (↑ паратиреоидина, остеокластов), **тошнота**, рвота, **диарея**

*При тяжелых кровотечениях в/в медленно вводят антидот гепарина — протамина сульфат (белок, получаемый из спермы лосося и других видов рыб);
1 мг нейтрализует 100 ЕД гепарина*

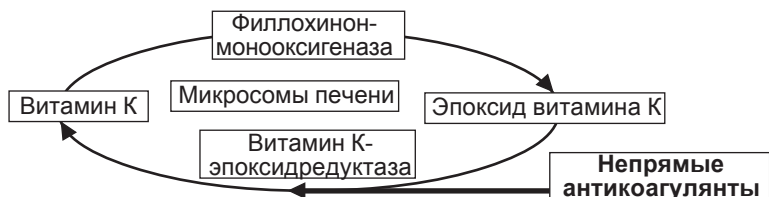


НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- ◆ **Производные кумарина** — неодикумарин, синкумар (аценокумарол, тромбостоп), варфарин, фенпрокумарол
- ◆ **Производные индандиона** — фенилин

Фармакодинамика

- Антагонисты витамина К (антивитамины)
- Нарушают восстановление эпоксида витамина К в микросомах печени ⇒ ↓ карбоксилирование II, VII, IX, X факторов, а также протеинов С и S, т. е. опосредовано ↓ коагуляционный гемостаз
- ⇒ действуют только *in vivo*, эффективны при *венозных тромбозах*





НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Фармакокинетика

Всасывание: в тонком кишечнике хорошее (80–90 %) ⇒ введение *пероральное*

Связь с альбуминами: 90 %!

Начало действия: период полуэлиминации угнетаемых факторов свертывания крови длительный ⇒ действие препаратов развивается через 8–72 ч, продолжительно и после отмены длится 24–72 ч!

Биотрансформация: в печени за счет микросомального окисления (P450); некоторым свойственна *энтеропеченочная циркуляция*

Выведение: почками, $T_{1/2}$ различен: 2 ч (неодикумарин), 42 ч (варфарин)

Кумуляция: у большинства *выраженная*

Непрямые антикоагулянты часто взаимодействуют (фармакокинетически и фармакодинамически) с другими лекарствами и изменяют свой эффект при разных заболеваниях!



НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Взаимодействия, вызывающие

| ↑ эффекта | ↓ эффекта |
|--|--|
| Фармакокинетическое | Фармакокинетическое |
| ↓ <i>элиминации</i> : амиодарон, циметидин, дисульфирам, метронидазол, миконазол, триметоприм/сульфаметоксазол ↓ <i>связывания</i> с альбумином: фенилбутазон | ↑ <i>элиминации</i> : адсорбенты, индукторы микросомального окисления печени (барбитураты, рифампицин) ↓ <i>всасывания</i> : холестирамин |
| Фармакодинамическое | Фармакодинамическое |
| ↑ <i>угнетение синтеза витамина К</i> : цефалоспорины 3-го и 4-го поколений — дополнительное воздействие на гемостаз: аспирин, гепарин; болезни печени, тромбоцитопения, дефицит витамина К, ↑ <i>потребности в витамине К</i> : клофибрат, тиреотоксикоз | Диуретики, витамин К Факторы организма: наследственная резистентность, гипотиреоз, гиперлипидемия |



НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Показания к назначению

Длительная терапия для предупреждения и лечения венозных тромбозов

- ◆ Предупреждение системной эмболизации при наличии: тромбофлебитов глубоких вен конечностей, флеботромбозов; протезирования клапанов сердца; ИБС; мерцания/трепетания предсердий; тяжелой сердечной недостаточности; ишемических инсультов; ревматического поражения сердца; атеросклероза коронарных и других сосудов
- ◆ Лечение острой тромбоэмболии легочной артерии или ее рецидивов
- ◆ Предупреждение идиопатического тромбоза и семейного предрасположения к нему
- ◆ Врожденный и приобретенный дефицит факторов свертывания крови



НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Нежелательные эффекты

Лечение антикоагулянтами — сложная задача для врача (протромбиновый индекс = 40–50, 2 раза в неделю!).

Лечение строго индивидуально!

- ◆ Кровотечения (0,9–2,7 %), кровоизлияния
- ◆ Реже — диарея, гепатит, васкулит, экзема, некроз кожи, алопеция, синдром «голубых пальцев стоп»
- ◆ Наследственная резистентность к кумаринам
- ◆ Тератогенность

Антидот — препараты витамина К, при необходимости переливание крови

Принципы назначения

- ◆ *Немедленный результат* — антикоагулянты прямого действия
- ◆ *Длительное лечение* — антикоагулянты непрямого действия
- ◆ *Комбинация*: прямые антикоагулянты, через 2–4 дня — непрямого действия

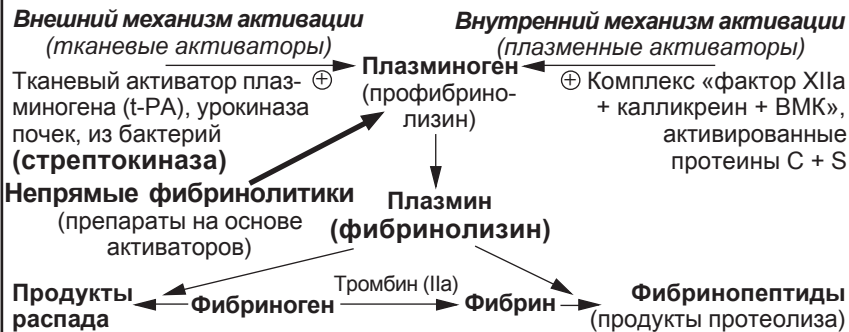


ФИБРИНОЛИТИКИ

- **Прямые** — фибринолизин, гепарин, трипсин
- **Непрямые** (активизирующие профибринолизин) — стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, алтеплаза

Фармакодинамика

Способствуют растворению фибриновых тромбов — *тромболизу* (венозные лизируются легче, чем артериальные)



ФИБРИНОЛИТИКИ

| Препарат | Источник | Молекулярная масса | Сродство к фибрину | Примечание |
|---------------|---|--------------------|--------------------|--|
| Фибринолизин | Кровь человека | 75 000–120 000 | + | Ликвидирует только свежие фибриновые тромбы в венах, редко применяется |
| Стрептокиназа | Бета-гемолитические стрептококки | 47 000 | – | Антигенные свойства ⇒ аллергия, толерантность к препарату |
| Анистреплаза | Ацилированный комплекс стрептокиназы и плазминогена | 139 000 | + | То же |
| Урокиназа | Культуры клеток эпителия почечных канальцев | 33 000 | + | Лишена антигенных свойств |
| Алтеплаза | Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена | 70 000 | + | То же |



ФИБРИНОЛИТИКИ

Показания к назначению

- ◆ Острый инфаркт миокарда (*первые 4–6 ч*)
- ◆ Тромбоэмболия легочной артерии (*5–14 дней*)
- ◆ Периферические артериальные тромбозы
- ◆ Тромбоз центральной вены сетчатки, печеночных, почечных и других вен, кроме нижних конечностей
- ◆ Тромбоз дополнительных сосудистых шунтов, протезов клапанов сердца

Нежелательные эффекты

- **Кровотечения** ⇒ контроль протромбинового времени, АЧТВ (↑ вдвое), уровня фибриногена, количества тромбоцитов; комбинируют с гепарином, АСК
- **Аллергические реакции:** неспецифические реакции на белок (гиперемия лица, боль по ходу вены, а также за грудиной и в животе), лихорадка, крапивница
- **Артериальная гипотензия**



АНТИАГРЕГАНТЫ

| Инициаторы и активаторы агрегации тромбоцитов | Ингибиторы агрегации тромбоцитов |
|---|--|
| Коллаген | – |
| АДФ | Аденозин и его стабилизаторы |
| Норадреналин (через α_2) | α_2 -Адренолитики |
| Серотонин | Антисеротониновые средства |
| Гистамин | Антигистаминовые средства |
| Тромбин | Гепарин |
| Ионы кальция | Блокаторы кальциевых каналов |
| цГМФ и его индукторы | цАМФ и его индукторы (через β -адренорецепторы и ингибиторы ФДЭ) |
| Арахидоновая кислота | Декстраны, альбумин |
| Тромбоксан A_2 | Простациклин I_2 |

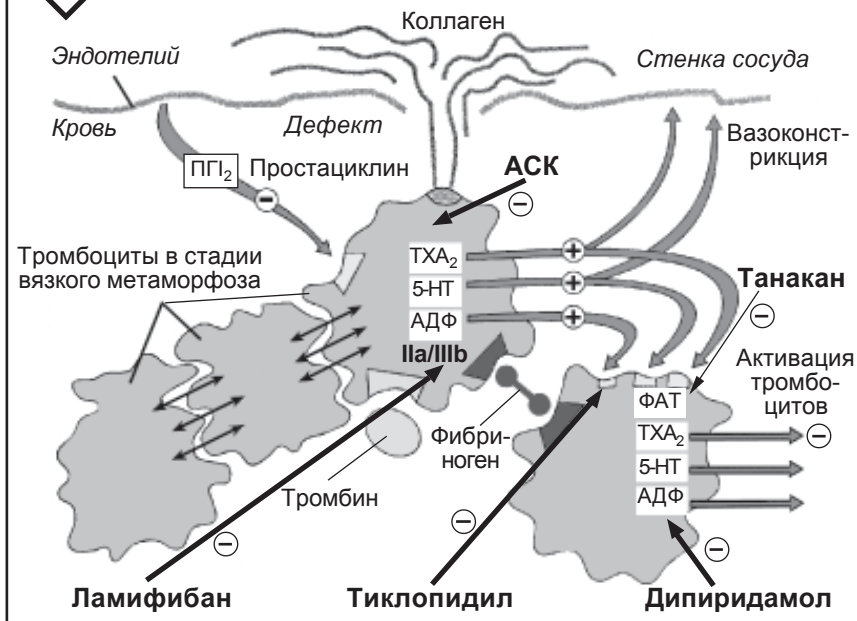


АНТИАГРЕГАНТЫ

- ◆ ↓ синтез тромбосана A_2 : ингибиторы ЦОГ — (АСК (малые дозы!), аспирин-кардио (325 мг); ингибиторы тромбосантинсинтетазы (дазоксибен)
- ◆ Блокаторы рецепторов на тромбоцитах: АДФ (тиклопидин, клопидогрел (плавикс)); ФАТ (кетотифен, препарат гинко двулопастного — танакан); серотонина (кетансерин), гликопротеиновых типа IIb/IIIa (реопро, ламифибан, тирофибан, ксемилофибан и др.)
- ◆ Ингибиторы ФДЭ + аденозиндезаминазы (↑ содержание цАМФ и аденозина в тромбоцитах): дипиридамо, пентоксифиллин
- ◆ ↑ активности простаглицлиновой системы (↑ простаглицлиновые рецепторы): эпопростенол



АНТИАГРЕГАНТЫ





АНТИАГРЕГАНТЫ

Показания к назначению

- ◆ Профилактика возникновения тромбов
- ◆ Протезирование клапанов сердца, шунтирование сосудов
- ◆ ИБС, нарушения мозгового, периферического кровообращения, болезнь Рейно
- ◆ Для профилактики ДВС-синдрома при инфекционных токсикозах, септицемии (шок)
- ◆ Обезвоживание, гемодиализ



Нежелательные эффекты

- Кровотечения, тромбоцитопения
- Лейкопения, анемии, гемолиз эритроцитов
- Диспепсия, ulcerогенность, гепатиты (*АСК, тиклопидин, пентоксифиллин*)
- Покраснение лица, головокружение, головная боль, тахикардия
- Аллергия и др.

Раздел VIII
**ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ**

Тема 27
**ИММУНОТРОПНЫЕ
И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**



ИММУНИТЕТ

Поступление антигена (АГ) ⇒ последовательно включаются:

- ◆ **Неспецифический** (врожденный, природный):
 - *механические барьеры* (кожа, слизистые, секреты) и *физиологические факторы* (чихание, рвота и др.)
 - *химические и биохимические реакции, угнетающие развитие инфекции в организме* (лизоцим, лактопероксидаза, низкая кислотность секретов и др.)
 - *клеточный компонент*: мононуклеарные фагоциты (моноциты, тканевые макрофаги), гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), киллерные клетки — естественные (натуральные, НК-клетки), просто киллерные (К-клетки), лимфокинаktivированные киллерные (ЛАК-клетки)
 - *гуморальный компонент*: природные АТ, система комплемента (группа сывороточных белков для удаления внеклеточных форм патогена, опосредующая реакции гуморального иммунитета и фагоцитоза), белки (пропердин, β-лизин, лактоферин, интерфероны и др.)
- ◆ **Специфический** (приобретенный, адаптационный):
 - *клеточный компонент (система)*: Т-лимфоциты
 - *гуморальный компонент (система)*: В-лимфоциты, плазматические клетки (плазмоциты) и продуцируемые ими специфические АТ (иммуноглобулины)

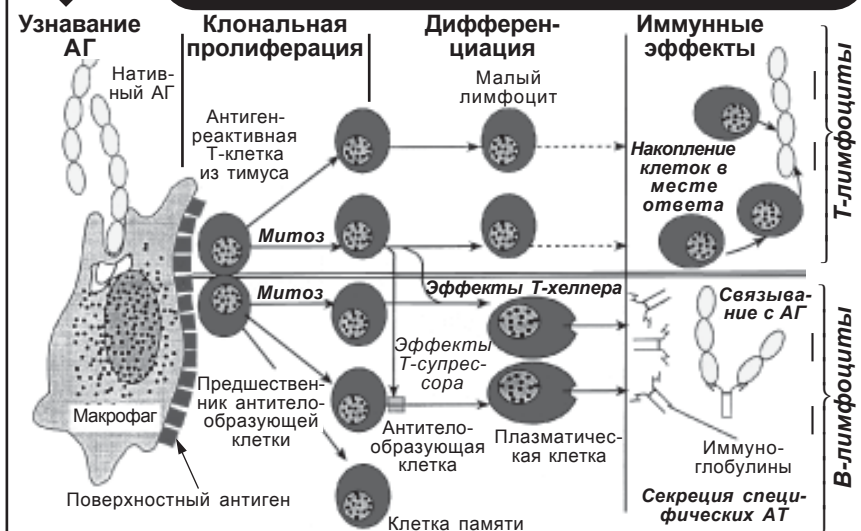


СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- **Клеточный — Т-системой** — цитотоксическое (киллерное) разрушение генетически отличающихся клеток и тканей (чужеродных трансплантатов, раковых, вируstransформированных клеток):
 - ✓ *Т-система включает тимус* (место дифференцировки костномозговых предшественников Т-клеток), *субпопуляций собственно Т-клеток* (Т-хелперы/индукторы (CD4), Т-киллеры/ супрессоры (CD8), *группу ими продуцируемых цитокинов*
 - ✓ *основные функции*: цитотоксическая реакция (цитотоксическими Т-лимфоцитами — ЦТЛ; CD8 Т-клетками); реакция гиперчувствительности замедленного типа (CD4 Т-клетками воспаления — Тн1); реакция «трансплантат против хозяина» (CD8, CD4); реакция отторжения трансплантата; а также иммунологическая память, супрессия или стимуляция В-клеток
- **Гуморальный ответ в виде продукции АТ (иммуноглобулинов) — В-системой** — защита против бактерий и их токсинов:
 - ✓ В-лимфоциты (генерация в костном мозге) трансформируются в плазматоциты — активные продуценты АТ, выполняющие функции: нейтрализация АГ, опсонизация (присоединение к АГ лигандов, облегчающих его фагоцитоз) бактерий, ↑ системы комплемента



СХЕМА КЛЕТОЧНОГО И ГУМУРАЛЬНОГО ИММУНТЕТА





ЦИТОКИНЫ

| Цитокины | Свойства |
|--|---|
| Интерфероны α (лейкоцитарный) и β (фибробластный) | Антивирусные и антипролиферативные (противоопухолевые) |
| Интерферон- γ (лимфоцитарный) | Иммуномодулирующие (\uparrow макрофаги, все виды цитотоксичности; \uparrow клеточный и аутоиммунитет, \downarrow гуморальный); синергист факторов некроза опухоли (ФНО); слабое противовирусное |
| Интерлейкин-1 | Стимулирует эндогенный пироген и рост костного мозга; медиатор воспаления |
| Интерлейкин-2 | Стимулирует пролиферацию Т-клеток и их активацию в «киллерные клетки» |
| Интерлейкин-3 | Стимулирует ранние предшественники в костном мозге; «мульти CSF» |
| Интерлейкин-4 | Стимулирует пролиферацию АГ-активированных В- и Т-клеток |
| Интерлейкин-5 | Стимулирует пролиферацию эозинофилов |
| Интерлейкин-6 | Стимулирует плазмциты и ранние предшественники костного мозга |
| Интерлейкин-7 | Стимулирует дифференциацию ранних клеточных предшественников |
| Интерлейкин-8 | Фактор хемотаксиса нейтрофилов |
| Интерлейкин-9 | Фактор роста тучных клеток |
| Интерлейкин-10 | Подавление иммунного ответа |
| Факторы некроза опухоли (ФНО, TNF) α и β | Стимуляторы цитотоксичности, интерлейкинов, гранулоцитов, эндогенных окислителей, апоптоза опухолевых и других клеток; эндогенные пирогены; \uparrow адгезинов, коллагеназы, прокоагулянтов, фактора активации тромбоцитов, фиброгенеза; \uparrow гранулематоза, ангиогенеза; контринсулярное; гиперкатаболизм; кахексия; α — медиатор преиммунного ответа и септического шока; β — медиатор цитотоксических лимфоцитов и гранулоцитов |
| Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) | Стимулирует пролиферацию, дифференциацию гранулоцитов, нейтрофильных моноцитов-макрофагов, эозинофилов |
| Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF) | Стимулирует пролиферацию и дифференциацию гранулоцитов |
| Колонiestимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) | Стимулирует пролиферацию и дифференциацию моноцитов-макрофагов |



ЭФФЕКТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

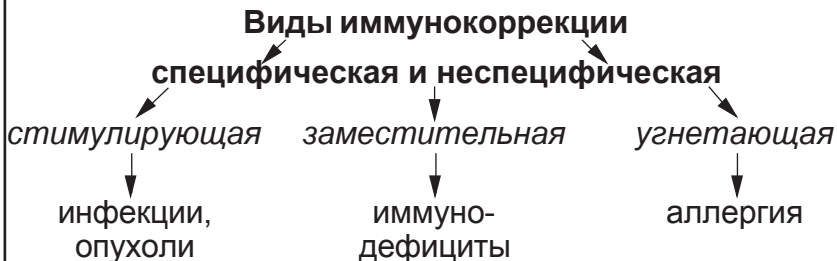
| Эффекторы | Секретируемые продукты |
|--|--|
| Т-лимфоциты (не адгезируются на стекле; спонтанно образуют «розетки» с эритроцитами барана) | Интерлейкин-4 (ИЛ-4) в Т-хелперах; γ-интерферон в Т-супрессорах |
| В-лимфоциты (адгезируются на стекле; образуют «розетки» с эритроцитами барана, покрытыми АТ и комплементом) | Специфические АТ класса М (IgM); ? интерферон |
| Плазматическая клетка (из В-клеток) | Специфические АТ классов IgG, IgA, IgM, IgD или IgE; интерферон |

H₂-гистамино-рецептор АГ гистосовместимости Рецептор комплемента
 тета-АГ рецептор АГ АГ-связывающие рецепторы
Т-лимфоцит **В-лимфоцит** **Плазмоцит**



ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

Медико-биологическая дисциплина, изучающая взаимодействие лекарственных препаратов с иммунной системой организма человека и животных (III международный конгресс фармакологов, 1968)





ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммунокорректирующие средства, препараты химической или биологической природы, которые модулируют (стимулируют или угнетают) реакции иммунитета вследствие влияния на иммунокомпетентные клетки, процессы их миграции или на взаимодействие этих клеток и их продуктов (лимфокины, АТ) с соответствующими мишенями

Преимущественно иммуностимуляторы

Преимущественно иммуносупрессанты

Феномен «маятника» — противоположное влияние на иммунитет одного и того же препарата (азатиоприн, меркаптопурин, циклофосфамид, дактиномицин и др.)

На конечный эффект влияют:

- ✓ доза и схема введения препарата
- ✓ исходный иммунный статус
- ✓ генетические особенности организма
- ✓ биологический вид (человек, экспериментальное животное)

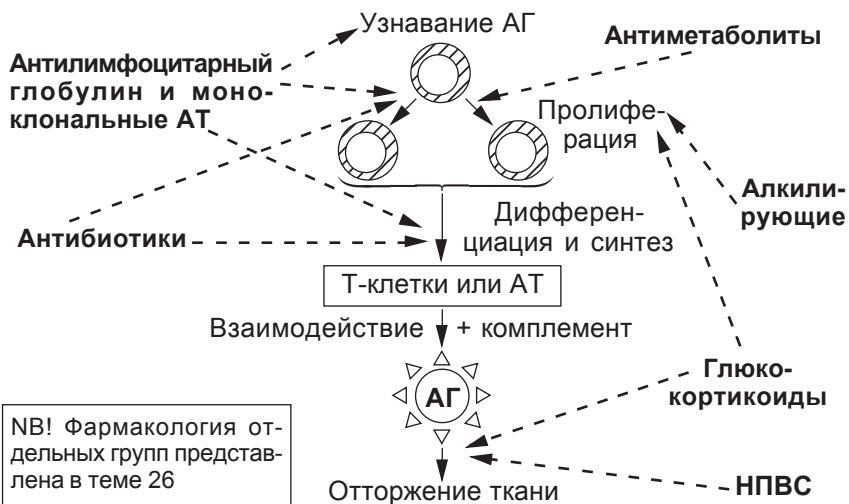


КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

- **Антиметаболиты:** меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, бреквинар, аллопуринол и др.
- **Алкилирующие вещества:** циклофосфамид, хлорбутин и др.
- **Антибиотики:** циклоспорин А, такролимус (FK 506), рапамицин, хлорамфеникол, противоопухолевые (дактиномицин, даунорубицин, митомицин, блеомицин) и др.
- **Глюкокортикостероиды:** гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и др.
- **Антитела:** антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), антитимоцитарный глобулин (АТГ), моноклональные антитела (ОКТ-3, зенапакс) и др.
- **НПВС:** кислота ацетилсалициловая, парацетамол, вольтарен и др.
- **Производные разных химических групп и растительные алкалоиды:** винкристин, винбластин, аспарагиназа; лефлюномид, хлорохин и др.



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ



NB! Фармакология отдельных групп представлена в теме 26



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

| Заболевание | Препараты |
|---|--|
| Аутоиммунные | |
| Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура | Преднизолон, винкристин, иногда меркаптопурин или азатиоприн, высокие дозы гамма-глобулина |
| Аутоиммунная гемолитическая анемия | Преднизолон, циклофосфамид, меркаптопурин, азатиоприн |
| Острый гломерулонефрит | То же |
| Разные «аутореактивные» расстройства | Преднизолон, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин |
| Изоиммунные | |
| Гемолитическая анемия новорожденных | Rh0(D)-иммуноглобулин |
| Трансплантация органов | |
| Почек | Циклоспорин, азатиоприн, ОКТЗ, АЛГ |
| Сердца | ОКТЗ, дактиномицин, циклофосфамид |
| Печени | Циклоспорин, преднизолон |
| Костного мозга | АЛГ, облучение, костный мозг донора и др. |



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

Ранние

- ◆ Нарушение функций костного мозга
- ◆ Нарушение функций ЖКТ
- ◆ Склонность к инфекциям
- ◆ Аллергические реакции



Поздние

- ◆ Канцерогенность (цитостатики)
- ◆ Нарушение репродуктивной функции (10–70 %) и тератогенность
- ◆ Задержка роста у детей
- ◆ Другие: синдром гиперпигментации, фиброз легких, геморрагические циститы, алопеция; гепатотоксичность (антиметаболиты), нейротоксичность (алкалоиды барвинка)



КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

По происхождению

- **Эндогенные и их синтетические аналоги:**
 - ✓ *препараты тимуса* (тималин, тимоген, тактивин, тимактид, вилозен, имунофан), *красного костного мозга* (миелопид), *плаценты* (экстракт плаценты)
 - ✓ *иммуноглобулины*: человеческий поливалентный иммуноглобулин (интраглобин)
 - ✓ *интерфероны*: человеческий иммунный интерферон-гамма, рекомбинантный интерферон-гамма (гаммаферон, имукин)
 - ✓ *интерлейкины*: рекомбинантный интерлейкин-2 (пролейкин, ронколейкин), рекомбинантный интерлейкин 1-бета (беталейкин)
 - ✓ *ростовые факторы*: рекомбинантный человеческий гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор (молграмостим)
 - ✓ *регуляторные пептиды*: тафцин, даларгин



КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

По происхождению (продолжение)

- **Растительного происхождения и их аналоги:** *адаптогены* (препараты эхинацеи (иммунал), элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой), *другие* (алоэ, чеснок, фасоль, лук, красный перец и др.)
- **Бактериального происхождения и их аналоги:** *вакцины* (БЦЖ и др.), *липополисахариды клеточной стенки* (пирогенал, продигиозан, мурамилдипептид), *экстракты* (биостим), *лизаты* (бронхомунал, имудон, риновак), *сочетание рибосом и фракций клеточной стенки* (рибомунил), *грибковые* (бестатин и др.) и *дрожжевые полисахариды* (зимозан, натрия нуклеинат), *пробиотики* (линекс, бластен)
- **Синтетические:** *производные имидазола* (дибазол), *пурина и пиримидина* (метилурацил, пентоксил, изопринозин, диуцифон и др.)
- **Других классов:** *препараты витаминов С, А, Е; металлов* (цинка, меди и др.)



КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

По механизму действия

| Группа | Препараты |
|---|---|
| Преимущественно стимулирующие <i>неспецифические факторы защиты</i> | Анаболические нестероидной (метилурацил, пентоксил и др.) и стероидной структуры, препараты витаминов А, Е, С; растительные |
| Преимущественно стимулирующие <i>моноциты (макрофаги)</i> | Нуклеинат натрия, зимозан, вакцины (БЦЖ и др.), пирогенал, продигиозан, биостим |
| Преимущественно стимулирующие <i>T-лимфоциты</i> | Дибазол, тималин, тактивин, тимоген, препараты цинка, интерлейкины (ИЛ-2) |
| Преимущественно стимулирующие <i>B-лимфоциты</i> | Миелопид, тафцин, даларгин, бестатин, амастатин и др. |
| Преимущественно стимулирующие <i>NK и K-клетки</i> | Интерфероны, противовирусные препараты (изопринозин), экстракт плаценты |



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

- ◆ **Первичные (наследственные) иммунодефициты**
- ◆ **Вторичные иммунодефициты** (чаще Т-системы):
 - при вирусных (корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, вирусные гепатиты, СПИД), бактериальных (лепра, холера, сифилис, туберкулез), микозных, протозойных (малярия, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманиоз) болезнях, гельминтозах
 - при опухолях лимфоретикулярной природы (ретикулосаркома, лимфогранулематоз, миелома, лимфосаркома, хронический лимфолейкоз и др.)
 - вследствие патологических процессов, сопровождающихся гипопроотеинемией (болезни почек, ожоговая болезнь, сахарный диабет, хронические гепатиты, тяжелые травмы, хронический стресс и др.)
 - в результате применения ЛС (иммуносупрессанты, угнетающие ЦНС, антикоагулянты и др.), алкоголя, ионизирующего излучения, пестицидов
 - у новорожденных детей и детей первых лет жизни (незрелость системы); вследствие старения



ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

- Применяются в комплексе с этиотропной и патогенетической фармакотерапией
- При абсолютной целесообразности в иммунотерапии необходимо оценить характер и степень иммунологических нарушений
- Выбор препарата или комбинации ЛС с учетом направленности их действия (активация, супрессия, модуляция), степени селективности *in vitro* к иммунцитам конкретного больного и механизмов (эффект «маятника»)
- Определение оптимальной дозы препарата, частоты приема, путей введения, продолжительности курса с учетом возраста больного, половых, нейроэндокринных, генетических особенностей, биологических ритмов, сопутствующей патологии и др.
- Комбинируют иммуностропные препараты, действующие только на различные звенья иммунной системы



ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

- Учет иммуотропных эффектов сопроводительной терапии
- Предусмотрение побочных эффектов, а также возможности изменения спектра действия иммуномодуляторов у конкретного больного
- Выраженность клинического эффекта \uparrow у больных в остром периоде заболевания или в тяжелом состоянии и при многократном введении
- Помнить, что устранение дефицита одного звена иммунитета компенсирует стимуляцию другого
- Не следует делать поспешных выводов об эффективности иммунотерапии (необходимо от 30 суток до полугода и более)
- Для полного излечения, \downarrow частоты рецидивов и хронизации процесса необходимо своевременное повторное иммунологическое обследование, а при необходимости — лечение
- Эффективность иммунотерапии \uparrow при применении с витаминами, микроэлементами, адаптогенами, энтеросорбентами



АЛЛЕРГИЯ

1906 г. Клеменс ПИРКЕ впервые дал определение аллергии:

«Вакцинированный относительно к вакцине, сифилитик — к возбудителю сифилиса, туберкулезный — к туберкулину реагируют иначе, чем индивидуум, не встречающийся с этим антигеном.

Он, однако, очень далек от состояния нечувствительности.

Его реактивность является измененной.

Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю термин аллергия»



К. Пирке



АЛЛЕРГИЯ

Проявление в организме повышенной извращенной чувствительности, вызванной реакцией взаимодействия антигенов с антителами

Аллергия — недуг рукотворный!

**Около 10 % населения развитых стран страдает явными аллергическими заболеваниями;
50 % — имеют преходящие симптомы аллергии**

Писатель-фантаст В. Ефремов предсказывает в наши дни, «...что и тогда, когда все заболевания будут побеждены, вышедшей победительницей в тяжелой борьбе горстке человечества будет смертельно угрожать еще непобежденная аллергия»



КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЙ

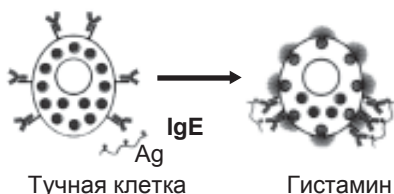
- **Реакции НЕМЕДЛЕННОГО типа** — гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) — через 20–25 мин после воздействия специфического антигена: *анафилактический шок, отек Квинке, крапивница, некоторые виды бронхиальной астмы, сывороточная болезнь, поллинозы (сенная лихорадка) и др.*
- **Реакции ЗАМЕДЛЕННОГО типа** — гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) — через 24–48 ч: аллергические реакции при инфекционных заболеваниях (туберкулез, бруцеллез, токсоплазмоз); трансплантация органов и тканей (переливание крови); контактное воздействие на кожу и слизистые оболочки химических веществ (контактные аллергические дерматиты); пищевая и лекарственная аллергия, укусы насекомых



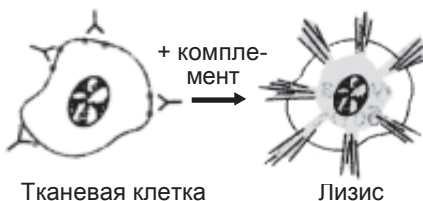


ТИПЫ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

I тип — реагиновый (немедленный) — острые аллергические реакции, обусловленные IgE (на укусы, пыльцу, пищу, ЛС): *анафилактический шок, отек Квинке, крапивница, поллинозы, бронхиальная астма*



II тип — цитотоксический — комплементзависимая реакция ГНТ, обусловленная IgG, сорбированными на клеточной поверхности (бактерии, вирусы, ЛС — пенициллины и др.): *аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гемолитическая болезнь новорожденных при резус-конflikте*

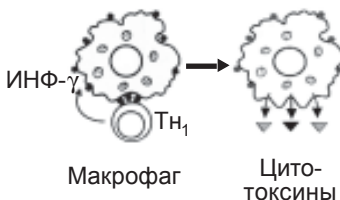


ТИПЫ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

III тип — иммунокомплексный — реакция ГНТ, обусловленная повреждением тканей иммунными комплексами (IgG + экзогенный АГ) с участием комплемента и лизосомальных ферментов (вирусы, бактерии, ЛС — сульфаниламиды и др.): *сывороточная болезнь, реакция Артюса (на месте введения), гломерулонефрит, ревматоидный артрит, СКВ и др.*



IV тип — клеточный — реакция ГЗТ, опосредуемая цитотоксинами сенсibilизированных Т-лимфоцитов (бактерии, вирусы и др.): *контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, туберкулез, инфекционный ринит, фаринголарингоbronхит, заболевания инфекционно-аллергического генеза (миокардиты, нефриты) и др.*





РОЛЬ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ

| Реакция | Гистамин | МРС-А (лейкотриены) | Серотонин | Брадикинин | Простагландин E ₂ |
|---|----------|---------------------|-----------|------------|------------------------------|
| Бронхоспазм | ++ | +++ | + | ++ | ++ |
| Спазм кишечника | ++ | + | + | ++ | + |
| ↑ проницаемости сосудов | +++ | + | ++ | ++ | + |
| Секреция желез (бронхиальных, носоглотки) | ++ | 0 | 0 | + | 0 |
| Расширение мелких сосудов, ↓ АКД | +++ | 0 | Сужение | +++ | Сужение |



ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЙ

- ◆ **Иммунологическая стадия** соответствует процессу *сенситизации организма*, его аллергической настройке за счет АТ
- ◆ **Патохимическая стадия** — результат взаимодействия АТ со вновь поступающим аллергеном, происходит «*активация*» клетки — нарушение ее метаболизма с ↑ медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина, МРС-А и других БАВ; всего около 20) ⇒ ↑ проницаемости сосудов, гистогематических барьеров, *возникновение воспалительного отека*
- ◆ **Патофизиологическая стадия** соответствует *расстройствам функции* организма, свойственным аллергической реакции с ее клиническими и патоморфологическими проявлениями





ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЙ

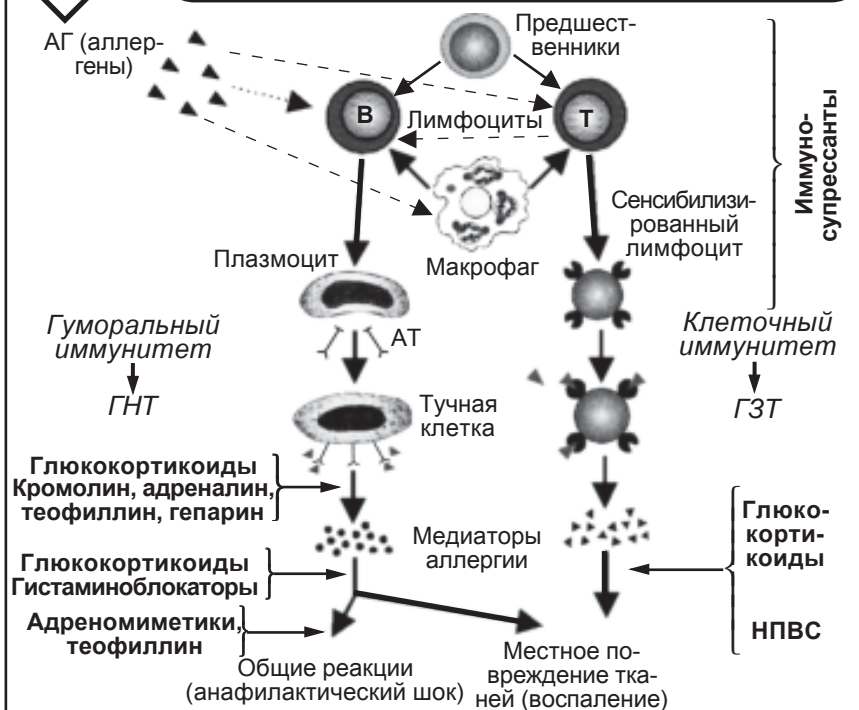


ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- ◆ Для лечения реакций **НЕМЕДЛЕННОГО** типа:
 - **Глюкокортикоиды**
 - **Антигистаминные:**
 - ✓ стабилизаторы тучных клеток — кетотифен, кромолин-натрия и др.
 - ✓ H₁-гистаминоблокаторы — димедрол, супрастин, тавегил, диазолин и др.
 - ↓ **проявления аллергии** (функциональные антагонисты аллергии) — адrenomиметики, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст), спазмолитики (эуфиллин)
 - ↓ **повреждение тканей** — стероидные и нестероидные ПВС
- ◆ Для лечения реакций **ЗАМЕДЛЕННОГО** типа
 - **Иммуносупрессанты**
 - ↓ **повреждение тканей** — средства противовоспалительные стероидные, нестероидные и медленного действия (хингамин, препараты золота, далсон и др.)



ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Глюкокортикоиды

Механизм противоаллергического действия

- ↓ высвобождения гистамина, десенсибилизация H_1 -рецепторов к медиаторам аллергии
- + иммуносупрессивное и противовоспалительное действие (см. тему 23)

Показания к назначению

- Неотложная терапия тяжелых аллергических реакций (анафилактический шок, отек Квинке, ангионевротический отек, крапивница, сывороточная болезнь, астматический статус и др.) — **несколько дней в больших дозах!**
- Систематическое лечение заболеваний с аллергическим компонентом (бронхиальная астма и др.)



ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Стабилизаторы тучных клеток

Кромолин-натрия (интал) и на его основе препараты (натрия недокромил (тайлед), оптикорм, ломузол); **кетотифен** (зидатен)

Механизм противоаллергического действия

- ↓ синтез и высвобождение из тучных клеток гистамина и других медиаторов аллергии

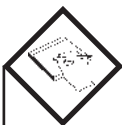
Показания к назначению

- **Кромолин-натрия**: эффект через 2–4 недели приема ⇒ для ↓ частоты приступов бронхиальной астмы; предупреждения приступов бронхоспазма при бронхиальной астме, астматическом бронхите, пневмосклерозе и др.; **недокромил натрия**: бронхиальная астма различного генеза (бронходилатирующее + противовоспалительное); **оптикорм**: аллергические заболевания глаз; **ломузол**: аллергические заболевания носа
- **Кетотифен**: для лечения бронхиальной астмы у взрослых и профилактики ее приступов у детей (+ гистаминоблокирующей + седативный эффект)



ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

| Рецепторы | Локализация | Эффекты возбуждения | Блокаторы |
|----------------------|-----------------------|---|--|
| H₁ | Гладкие мышцы бронхов | ↑ тонуса | 1-го поколения (димедрол, дипразин, диазолин, супрастин, тавегил, фенкарол) 2-го и 3-го поколений (лоратадин, цетеризин, телфаст) |
| | кишечника | ↑ тонуса | |
| | Сердце | ↓ AV | |
| | Сосуды | ↓ артерии, ↑ вены | |
| | Капилляры | ↑ проницаемости | |
| | Рецепция боли и зуда | ↑ | |
| | ЦНС | Разные | |
| H₂ | Желудочные железы | ↑ секреции | Циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин |
| | Сердце | + ино- и хроно- | |
| | Артерии | ↓ тонуса | |
| | Миометрий | Расслабление | |
| | ЦНС | ↑ рвотного, ↓ сосудодвигательного центров | |



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

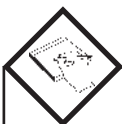
1-е поколение

Действуют на периферические и центральные H₁-гистаминорецепторы, вызывают седативный эффект, не обладают дополнительным антиаллергическим действием

- **Этаноламины:** дифенгидрамин (димедрол, бенадрил), клемастин (тавегил)
- **Фенотиазины:** прометазин (пипольфен, дипразин)
- **Этилендиамины:** хлоропирамин (супрастин)
- **Алкиламины:** диметинден (фенастил), фенирамин
- **Хинуклидины:** хифенадин (фенкарол)
- **Тетрагидрокарболины:** мебгидролин (диазолин, омерил)
- **Пиперидины:** ципрогептадин (перитол), азатадин

Фармакодинамика 1-го поколения

- ◆ **Противоаллергическое:** конкурентная и обратимая блокада H₁-рецепторов (всего ≈ 30 %) ⇒ ↓ тонус гладкой мускулатуры бронхов, матки, кишечника, частично сосудов;
↓ проницаемость капилляров, гиперемия, зуд



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Фармакодинамика 1-го поколения

- ◆ **Дополнительные эффекты:**
 - ✓ блокада M-холинорецепторов ⇒ атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, расстройства мочеиспускания, нарушения аккомодации) ⇒ эффективность при неаллергических ринитах (см. ниже)
 - ✓ блокада центральных H₁-рецепторов и M-холинорецепторов ⇒ седативный и снотворный эффект; противорвотное, антипаркинсоническое действие
 - ✓ антисеротониновая и антидофаминовая активность (перитол) ⇒ противозудящее действие; депрессивные осложнения
 - ✓ блокада α-адренорецепторов ⇒ ↓ АКД
 - ✓ местноанестезирующее действие (блокада натриевых каналов) — димедрол, дипразин
 - ✓ анальгетический эффект и потенцирование анальгетиков (блокада гистаминергических и серотонинергических звеньев ноцицептивных рефлексов)



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Фармакокинетика

Всасывание: лучше при pH > 8,0 ⇒ за час до еды или через 2–3 ч после; препараты с раздражающим действием (дипразин, димедрол) после еды; пик концентрации в крови через 1–2 ч

Связь с белками: 60–80 % и более ⇒ 1) возможность вытеснения других препаратов при комбинации; 2) при гипопроотеинемии обычные дозы могут быть токсичными

Распределение: 1-е поколение — хорошо проникает через ГЭБ ⇒ центральные эффекты (седативный, снотворный)

Биотрансформация: ферментами цитохрома P450 в печени; «эффект первого прохождения» ⇒ при неотложных состояниях в/в или в/м введение; терфенадин и астемизол образуют активные метаболиты

Экскреция: почками в виде метаболитов, проникают в молоко матери; T_{1/2} 1-го поколения ≈ 4–6 ч; 2-го и 3-го поколений — 12–24 ч, эффект может сохраняться до 2 дней (диазолин), 10 дней (астемизол)



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Показания к назначению 1-го поколения

- **Аллергические реакции** (острые; особенно те, где основным медиатором — гистамин; на ранних стадиях, когда свободны гистамино-рецепторы): крапивница; анафилактический шок, отек Квинке (парентерально, как дополнительное средство); аллергический ринит (эпизодические симптомы; длительность обострений < 2 недель); аллергические и псевдоаллергические реакции на ЛС (профилактика и лечение); пищевые продукты; сывороточная болезнь
- **Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), бронхиты** (за счет антихолинергического действия «подсушивающий» эффект на слизистые): супрастин, димедрол, фенирамин (+ парацетамол + аскорбиновая кислота = фервекс), хлорфенирамин (+ парацетамол + аскорбиновая кислота = антигриппин) и др.
- **Коррекция нарушений сна** (↑ засыпание, глубину и качество сна, эффект не > 7–8 дней): дипразин
- **Для стимуляции аппетита:** перидитол
- **Морская, воздушная болезнь:** димедрол, дипразин
- **Потенцирование действия анальгетиков и местных анестетиков** (премедикация, компонент литических смесей): димедрол, дипразин



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Нежелательные эффекты 1-го поколения

- **Седативный и снотворный эффект** ⇒ нарушение координации, ↓ внимания, потенцирование действия алкоголя и депрессантов ЦНС; в токсических дозах — возбуждение, судороги
- **Депрессивные осложнения**
- **Атропиноподобные эффекты:** сухость слизистых, обстипация, нарушения аккомодации, преходящая тахикардия и др.
- **Аритмогенное действие** (хинидиноподобное действие на сердце), ↓ АКД
- **↑ аппетита, гастроинтестинальные нарушения** (дипразин, димедрол)
- **Тахифилаксия** (к 7–12 дню)
- **Аллергические реакции** при их использовании более 7–10 дней



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

2-е поколение

Действуют на периферические H₁-гистаминорецепторы, не вызывают седативного эффекта, обладают дополнительным антиаллергическим действием

- **Азатидиновые:** лоратадин (кларитин, ринорал)
- **Пиперазиновые:** цетиризин (зиртек)
- **Трипролидиновые:** акривастин (семпрекс)
- **Оксипиперидиновые:** эбастин (кестин), левокабастин (гистимет)
- **Имидазолы:** астемизол (гисманал)*
- **Пиперидиновые:** терфенадин (селдан)*



3-е поколение

- **Активный метаболит терфенадина:** фексофенадин (телфаст)

* Вследствие кардиотоксичности запрещены во многих странах



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Преимущества 2-го и 3-го поколений

- **Противоаллергическое действие:**
 - ✓ высокая специфичность и сродство к H₁-рецепторам
 - ✓ + *дополнительные эффекты*: стабилизация тучных клеток; ↓ экспрессии молекул адгезии и индуцированное эозинофилами выделение ИЛ-8, ГМ-КСФ и sICAM-1 из эпителиальных клеток, ↓ выраженности аллерген-индуцированного бронхоспазма, ↓ явлений бронхиальной гиперреактивности
 - ✓ возможность использования высоких доз, достаточных для купирования дневных и ночных симптомов у больных на протяжении периода цветения
- **Отсутствие блокады других типов рецепторов, особенно холинергических**
- **Отсутствие тахифилаксии**



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Преимущества 2-го и 3-го поколений

- **Улучшение фармакокинетики:**
 - ✓ быстрое начало действия (отсутствие влияния пищи на абсорбцию)
 - ✓ достаточная длительность эффекта (до 24 ч и более)
 - ✓ более липофобны ⇒ плохо проникают через ГЭБ ⇒ *отсутствие седативных эффектов*

Недостатки 2-го поколения

- **Возможность передозировки вследствие угнетения метаболизма; факторы риска** — заболевания печени, гиперкалиемия; одновременное применение с макролидами, противогрибковыми азолами, антиаритмиками, антидепрессантами, блокаторами кальциевых каналов, фторхинолонами и другими ЛС; соком грейпфрута
- **Кардиотоксичность — фатальные аритмии** (терфенадин, астемизол)





H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Характеристика 2-го и 3-го поколений

- **Потенциально седативные** — цетиризин, лоратадин
- **Потенциально кардиотоксичные** — терфенадин, астемизол, эбастин
- **Неседативные и некардиотоксичные** — фексофенадин

Показания к назначению 2-го и 3-го поколений

- ◆ *Долговременная терапия* аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления:
 - ✓ круглогодичный аллергический ринит
 - ✓ сезонный аллергический ринит (конъюнктивит) с длительностью сезонных обострений > 2 недель
 - ✓ хроническая крапивница
 - ✓ атопический дерматит
 - ✓ аллергический контактный дерматит
 - ✓ ранний атопический синдром у детей



H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

| Препараты | Антигистаминная активность | | | Седативный эффект | М-холинолитический эффект | Раздражающее действие |
|--------------|----------------------------|------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Скорость | Сила | Длительность, ч | | | |
| Димедрол | Быстро | ++ | 3–5 | ++ | ++ | + (п/к) |
| Дипразин | То же | ++++ | 6–8 | +++ | +++ | + (п/к) |
| Тавегил | « | +++ | 8–12 | + | + | + (п/к) |
| Супрастин | « | ++ | 4–6 | + | + | + (п/к) |
| Диазолин | Медленно | ++ | >24 | - | - | + (внутри) |
| Фенкарол | То же | ++ | 6–8 | + | + | + (внутри) |
| Лоратадин | 30 мин | ++ | 24 | + | - | - |
| Фексофенадин | 30 мин | +++ | 24 | - | - | - |



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ

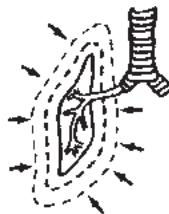
Адреномиметики

Механизм противоаллергического действия

- Активация аденилатциклазы и \uparrow уровня цАМФ в тучной клетке и базофилах \Rightarrow кальциевые каналы не раскрываются \Rightarrow угнетает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и развитие последующих реакций
- \downarrow системные проявления ГНТ (\downarrow спазм бронхов, \uparrow тонус сосудов, \uparrow деятельность сердца)

Показания к назначению

- ✓ *Адреналин*: анафилактический шок
- ✓ *Эфедрин, бета-адреномиметики*: купирование и профилактика приступов бронхиальной астмы



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ

Ксантины

Теofilлин, его водорастворимый препарат аминофиллин (эуфиллин) и его пролонгированные препараты бамифиллин, теofilлин-ретард, теотард, дурофиллин, тео-дур, теонова, эуфилонг и др.

Механизм противоаллергического действия

- Препятствуют выходу гистамина и других медиаторов ГНТ из тучных клеток
- \downarrow системные проявления ГНТ (*миотропный спазмолитик*), см. тему 20
- Длительный прием способствует образованию Т-супрессоров, подавляющих синтез IgE

Показания к назначению

- ✓ *Теofilлин*: инъекционно для купирования астматического статуса приступов и бронхиальной астмы; в таблетках для профилактики приступов бронхиальной астмы
- ✓ *Пролонгированные формы*: профилактика ночных приступов бронхиальной астмы



АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Системная генерализованная аллергическая реакция немедленного типа на повторное введение аллергена в результате быстрого массивного IgE опосредованного выделения медиаторов из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов периферической крови

Лекарства, вызывающие шок

- ◆ *Часто:* вакцины, сыворотки, пенициллины (бициллины — 10 %, бензилпенициллин — 7 %), цефалоспорины, стрептомицин (6 %), органопрепараты, местные анестетики (новокаин — 6 %), тиамин (3 %), контрикал, неогемодез, реополиглюкин, полиглюкин, протамина сульфат, рентгеноконтрастные вещества
- ◆ *Реже:* сульфаниламиды, тетрациклины, поливитамины, кокарбоксилаза, фолиевая кислота, цианокобаламин, кальция хлорид, димедрол, гепарин, фолиевая кислота, ПАСК, омнопон, промедол и др.



АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Типы

- **Гемодинамический** (критическое ↓ АҚД)
- **Асфиксический** (бронхоспазм, эмфизема легких, отек легких)
- **Абдоминальный** (болевого синдром по типу острого живота, коллапс)
- **Церебральный** (кровоизлияние в головной мозг)
- **Тромбоэмболический** (тромбозы сердца, головного мозга)

Лечение

Симптоматическое, направленное на ликвидацию сердечно-сосудистого коллапса, расстройств дыхания, внутреннего дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), судорог



АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Лечение

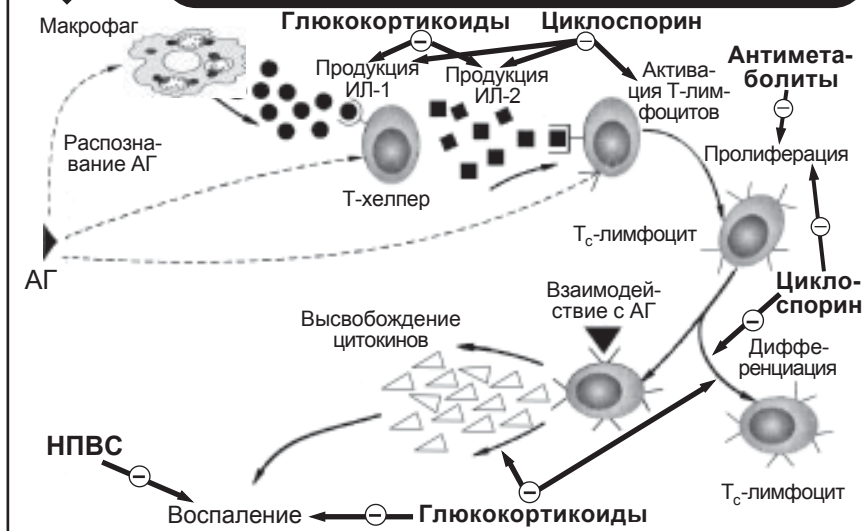
- **Адреналина гидрохлорид** 0,3–0,5 мл 0,1 % раствора п/к в место введения аллергена с интервалом в 5–15 мин под контролем АКД, суммарная доза — 2 мл
- **Глюкокортикоиды в больших дозах!**: по возможности в/в струйно, затем капельно преднизолон до 100 мг, дексаметазон 40–80 мг, гидрокортизон 1000 мг на 300–500 мл 5 % раствора глюкозы или физиологического раствора + адреналин (0,1 % раствора 0,5–1 мл) или мезатон (1 % раствора 1 мл)
- **Кальция хлорид** в/в 10 мл 10 % раствора
- **Антигистаминные препараты** (дипразин 2,5 % раствора 2–4 мл, супрастин 2 % раствора 2–4 мл, димедрол 1 % раствора 5 мл)
- *При наличии показаний:*
 - ✓ **бронхоспазм** — аминофиллин 24 % раствора 1–2 мл в/в или 2,4 % 10 мл в/м
 - ✓ **сердечные гликозиды** (дигоксин в/в 0,025 % раствора 1 мл в 20 мл физиологического раствора)
 - ✓ **отек легких** — фуросемид в/в или в/м 4 % раствора 2 мл



ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА



ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА



ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

1824 г. А. П. НЕЛЮБИН опубликовал трактат «Зарождение теории лекарств», впервые высказал предположение о возможности образования комплексов «лекарство-белок», позже названное «гаптенем»

1834 г. А. М. ФИЛОМАФИТСКИЙ предложил первую классификацию нежелательного действия лекарств, которая легла в основу открытия «идиосинкразий»:

1. **Антипатия** — когда «обыкновенное ЛС действует необыкновенно сильно»
2. **Гетеропатия** — когда «наружные проявления находятся в противоестественном отношении к общему закону возбуждаемости»
3. **Апатия** — когда «возбуждаемость не приводится в действие обыкновенными влияниями»



А. М. Филомафитский



ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

1891 г. Шарль РИШЕ (Riche) описал сывороточную болезнь, где белковая аллергия легла в основу понимания всех других аллергий. За работы по анафилаксии удостоен Нобелевской премии (1913)

1901 г. Е. А. АРКИН ввел термин «лекарственная болезнь» и утверждал, что это сложный комплекс проявлений, а не просто лекарственная сыпь

1934 г. Н. В. ЛАЗАРЕВ опубликовал работу «Лекарство — это не яд, а лечебный препарат»

Академик Е. М. ТАРЕЕВ придал нозологическую очерченность термину «лекарственная болезнь»



Е. М. Тареев



ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Не будем, однако, слишком обольщаться нашими победами над природой. За каждую такую победу она нам мстит. Каждая из этих побед имеет, правда, в первую очередь те последствия, на которые мы рассчитываем, но во вторую и третью очередь, совсем другие, непредвиденные последствия, которые очень часто уничтожают значение первых.

Ф. Энгельс «Диалектика природы»

Лекарственная болезнь (ЛБ) — это своеобразная стойкая реакция, в большинстве случаев связанная со специфической иммунологической перестройкой организма на применение терапевтических или разрешающих (малых) доз лекарств и проявляющаяся разнообразными клиническими синдромами



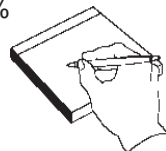
ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Частота ЛБ составляет 15–50 %

Ежегодно заболевает 2,2 млн человек,
умирает 100 000 человек

По сути, любой лекарственный препарат может привести к лекарственной аллергии

- 1-е место занимают антибиотики (33 %): пенициллины, цефалоспорины — 59 %, стрептомицин — 15 %
- 2-е место — сыворотки и вакцины (23 %)
- 3-е место — транквилизаторы (14 %)
- 4-е место — гормонопрепараты (10 %)
- 5-е место — НПВС, сульфаниламиды
- Далее — рентгеноконтрастные вещества, витаминпрепараты (особенно группы В), спазмолитики, хинин, препараты золота, местноанестезирующие и др.



ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Причины развития

- **Условия применения ЛС** — передозировка (абсолютная, относительная, кумуляционная); чрезмерная местная концентрация; длительность применения; неправильная техника введения; самолечение и назначение без учета противопоказаний; полипрагмазия, фармакологическая несовместимость; токсические примеси в препарате
- **Внетерапевтические проявления ЛБ** — сенсibilизация (экзо-, ауто-); острая и хроническая интоксикация; канцерогенность; мутагенность; тератогенность; осложнения кортикостероидной терапии («кушингоидизм», синдром «отмены»); тропность некоторых ЛС; язвoгенность; дисбактериоз; рефлексорные реакции; толерантность; зависимость и др.
- **Состояние объекта воздействия (предрасположенность):**
 - ✓ **аллергологический анамнез:** аллергическая конституция; отягощенная наследственность; специфическая лекарственная сенсibilизация; сенсibilизация другими аллергенами (ЛС является «разрешающим» фактором)
 - ✓ **неаллергические проявления:** генетические энзимопатии; «извращенный» метаболизм ЛС; заболевания внутренних органов (печень, почки); эндокринные заболевания; дерматозы; опухоли; психоневротические расстройства; алкогольное, наркотическое опьянение; беременность и др.



ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

◆ Аллергические:

- *немедленного типа*: поражения сосудов (изменение тонуса, нарушение проницаемости, переполнение органов кровью, кровоизлияния, тромбы); спазм и дилатация бронхиол; инфильтрация клеток (лимфоцитов, эозинофилов, плазматических); дистрофические изменения внутренних органов (мутное набухание, жировая дистрофия)
- *замедленного типа*: васкулиты, ретикуло-плазмоцитарная инфильтрация лимфоидного аппарата; поражения кожи (экссфолиативный дерматит); костного мозга (агранулоцитоз, гемолитические и апластические анемии); висцериты (некроз печени, ЖКТ и др.); вторичные поражения органов (лекарственные каверны, свищи, рубцы и др.)

◆ Инфекционные поражения: дисбактериоз; суперинфекция (кандидомикоз, стафилококкоз, гиповитаминоз)

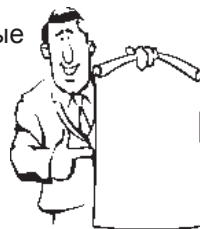
◆ Изолированные язвенные поражения ЖКТ: стероидные, аспириновые, бутадиионовые

◆ Другие поражения: атрофия надпочечников; картина острой или хронической интоксикации; стимуляция опухолевого роста и др.



КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- **По течению:** острые и затяжные
- **По тяжести:** легкие, средние, тяжелые
- **По исходу:** выздоровление, хронизация, смерть
- **По проявлениям:**
 - ✓ аллергические осложнения (локальные или системные)
 - ✓ неаллергические осложнения, обусловленные прямым фармакологическим действием ЛС (антибиотикотерапии, кортикостероидной терапии)
 - ✓ неаллергические осложнения, обусловленные собственно побочным действием ЛС (ближайшие, отдаленные)
 - ✓ синдром «отмены» (кортикостероидов, инсулина, антикоагулянтов)





ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- Строится на единых принципах, но с учетом особенностей клинической картины ЛБ
 - ✓ Режим постельный
 - ✓ Не раздражающая диета с достаточным введением жидкости
 - ✓ Отмена всех лекарственных препаратов
 - ✓ Десенсибилизирующая терапия: хлористый кальций, антигистаминные средства, глюкокортикоиды
 - ✓ Специфическая гипосенсибилизация (однако она малоэффективна и не проводится при панцитопениях)
 - ✓ Симптоматическая терапия



ПРАВИЛА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Нам не обойтись без лекарств, так же как без огня или автомашин, поэтому для комфортной жизни надо знать не только правила дорожного движения или пожарной безопасности, но и правила лекарственной безопасности!

Доктору:

- ◆ Там, где есть минимальная возможность, не назначайте лекарства
- ◆ Назначая препараты, задайте себе вопрос: «Какова причина жалоб пациента?» или «Как я могу ему помочь?», а не «Какой препарат мне следует выписать?»

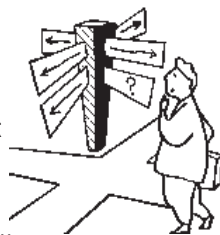




ПРАВИЛА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Пациенту:

- ◆ Обязательно посоветуйтесь со своим врачом, перед тем как вносить любые изменения в схему лечения
- ◆ Старайтесь не доверять рекламе. Как правило, в рекламе не освещаются или недостаточно излагаются негативные свойства препарата и чрезмерно завышается его эффективность
- ◆ Если Вы получили инструкции, советы или наставления у работника аптеки, то прежде чем следовать им, обязательно перепроверьте их у своего врача. Сотрудник аптеки не может оценить полностью Вашего состояния: у него нет ни анализов, ни возможности осмотра, ни достаточной квалификации — его не учили лечить людей



ПРАВИЛА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Миф: Во время приема антибиотиков обязательно нужно принимать антигистаминные препараты для уменьшения аллергической реакции

Антигистаминные препараты (кроме 3-го поколения) обладают выраженными нежелательными эффектами. Кроме того, они могут «смазывать» клинические проявления аллергии

Миф: Детям при приеме антибиотиков нужно давать диазолин

Миф: Диазолин — наиболее безопасный препарат для детей

Диазолин — один из старейших антигистаминных препаратов. Его лечебный эффект не самый сильный, но он обладает большим количеством побочных эффектов, особенно для детского организма (нейротоксичность). Хотя есть детская форма диазолина (гранулят для приготовления раствора), благоразумнее подобрать более современный и безопасный препарат



ПРАВИЛА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Миф: Антигистаминные препараты можно принимать без рекомендации врача

Практически все препараты 1-го поколения оказывают седативное действие, затормаживают физическую и психическую реакцию, а 2-го поколения — кардиотоксическое действие; их следует принимать под контролем врача. Многие антигистаминные препараты усиливают действие некоторых лекарств, алкоголя

Миф: Димедрол можно принимать при бессоннице

Димедрол — антигистаминный препарат, угнетающий ЦНС и обладающий большим количеством других побочных эффектов; его нельзя принимать в качестве снотворного средства

Миф: Гистаминоблокаторы 2-го поколения безопаснее и сильнее препаратов 1-го поколения

2-е поколение гистаминоблокаторов не обладает выраженным седативным эффектом, но оказывает сильное кардиотоксическое действие. Лечебный эффект наступает медленнее, но сохраняется продолжительное время. «Кларитин» можно считать более безопасным препаратом, так как он не обладает кардиотоксическим действием

Раздел IX
ФАРМАКОЛОГИЯ
НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Тема 28
ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ



ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

В постоянном употреблении человека находятся более чем 60 000 ксенобиотиков; ежегодно поступает на рынок \approx 500 новых химических веществ

Факторы, определяющие токсичность

- ◆ **Физико-химические свойства** токсина
- ◆ **Доза (концентрация), путь и скорость проникновения** токсина в организм
- ◆ **Биологический вид** (человек, животные), **возраст, пол, масса, индивидуальные особенности** (генетическая предрасположенность, режим питания, сопутствующие заболевания и др.)
- ◆ **Прочие факторы:** географические, температурные, хронологические, экологические, производственные и др.





ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОКСИНА

(состояние агрегации, степень дисперсности, кристаллический полиморфизм, летучесть, растворимость в различных жидкостях, степень ионизации)

- ◆ Токсичность потенциальных газов ↑, чем жидких и твердых веществ
- ◆ Чем выше дисперсия твердых токсинов, тем больше степень их токсичности
- ◆ Аморфные вещества развивают ↑ токсический эффект
- ◆ Чем ↑ летучесть, тем ↑ риск отравления (↑ адсорбция)
- ◆ ↑ всего адсорбируются молекулы со средним коэффициентом распределения (жидкость/вода)
- ◆ Чем ↑ жирорастворимость, тем ↑ проникновение в организм (↑ повреждение кожи и мембран клеток)



ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОКСИНА

- ◆ Токсичность водорастворимых токсинов прямо пропорциональна степени их растворимости в воде (нерастворимый сульфат бария нетоксичен, а другие его соли, растворимые в воде, токсичны)
- ◆ ↑ токсичность реактивные химические группы токсина, стереохимическое строение и его электронная активация
- ◆ Аффинитет (сродство) токсина к рецептору, прочность и динамичность этой связи определяются его оптической и геометрической структурой, распределением и электронной конформацией молекулы
- ◆ Степень ионизации токсина прямо пропорциональна его токсичности; например, токсичность соединений тяжелых металлов определяет их способность высвобождать ионы металлов (металлическая ртуть даже при в/в введении нетоксична, а малые дозы хлорида и оксида ртути приводят к смертельным исходам)



ДОЗА ТОКСИНА

**Самый важный фактор,
определяющий токсичность вещества!**

**В зависимости от летальной дозы (LD)* вещества
делятся на 6 категорий (*по Hodge и Gleason*)**

1. Сверхтоксические — $LD_{100} = 3$ мг/кг и менее
2. Крайне токсические — $LD_{100} = 5-50$ мг/кг
3. Большой токсичности — $LD_{100} = 50-500$ мг/кг
4. Умеренной токсичности — $LD_{100} = 0,5-5$ г/кг
5. Малой токсичности — $LD_{100} = 5-15$ г/кг
6. Практически нетоксичны — $LD_{100} > 15$ г/кг

* LD_{10} ; LD_{50} ; LD_{100} — доза, вызывающая гибель в 10, 50 и 100 % случаев соответственно; ED_{50} (эффективная, или среднетерапевтическая) — доза, вызывающая необходимый эффект у 50 % пациентов



КОНЦЕНТРАЦИЯ, ПУТЬ И СКОРОСТЬ ПРОНИКНОВЕНИЯ ТОКСИНА В ОРГАНИЗМ

Концентрация — доза жидких и газообразных веществ выражается концентрацией: 5 мл концентрированной серной кислоты вызывают смертельные повреждения; 0,2–0,3 % растворы — безвредны

- ◆ Предельно допустимые концентрации (ПДК), мг/м³:
тетраэтиленсвинец — 0,005 (в США — 0,1); пары ртути — 0,05;
соединения свинца — 0,2; никотин — 0,5;
оксид углерода — 9,0; ацетон — 9,4 (в США в 10 раз больше);
диоксид серы — 13,0; анилин — 19,0 (в США в 10 раз больше),
фенолы — 19,0; тетрахлолорэтан — 65,0; метанол — 260,0

Путь поступления:

- ◆ по токсичности: ингаляционный > в/в > энтеральный > через слизистые > чрескожный
- ◆ по частоте: 85,6 % — через ЖКТ; 11,6 % — дыхательные пути; 2,7 % — через кожу; 0,1 % — другие (плацента)

Скорость поступления: зависит от физико-химических свойств токсина (липофильности) и места проникновения (васкуляризации и др.)



БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВИД

- ◆ Наперстянка и красавка (*Digitalis et Belladonna*) чрезвычайно токсичны для человека и безопасны для травоядных
- ◆ *Datura stramonium* (дурман обыкновенный), содержащий атропин и скополамин, токсичен для человека и нетоксичен для животных
- ◆ Токсичность атропина ↑ у кролей, а наперстянки ↓ у крыс
- ◆ Яд майских жуков (кантариды) смертелен для человека и безопасен для птиц
- ◆ Фенилтиомочевина (крысиный яд) вызывает у крыс отек легких; для обезьян нетоксична (LD_{50} для крыс — 5 мг/кг, кроликов — 40 мг/кг, кур — 100 мг/кг, морских свинок — 250 мг/кг)
- ◆ Гербицид «паракват» токсичен для крыс и нетоксичен для человека



ОСОБЕННОСТИ ИНДИВИДУМА

- ◆ **Возраст:** наиболее восприимчивы *дети* (несовершенство систем и органов, участвующих в адсорбции, биотрансформации и экскреции токсинов), *лица пожилого и старческого возраста* (заболевания печени, почек и др.)
- ◆ **Пол:** женщины более чувствительны (особенно в период беременности, лактации, *mensis*):
 - LD_{50} для крысы-самца — 4,01 мг/кг, для самки — 1,81 мг/кг
- ◆ **Вес:** предопределяет дозу токсина
- ◆ **Питание:**
 - белковое питание ↓ токсичность
 - гиполипидемия ↑ токсичность гептахлора
 - мёд ↓ токсичность алкоголя
 - витамины B_6 , B_{12} ↓ токсичность свинца, изониазида
- ◆ **Генетические особенности** (например, изменение ферментативных систем: «быстрые» и «медленные» ацетилаторы, окислители и др.) **и сопутствующая патология** (прежде всего печени, почек): изменяют кинетику вещества, превращая его в яд или ↑ его токсичность



ТИПЫ ОТРАВЛЕНИЙ

- ◆ **Клинико-эволютивные** (острые, подострые, хронические)
- ◆ **Социально-юридические:**
 - преднамеренные (суициды, убийства, токсико- и наркомании)
 - невольные или случайные
- ◆ **Этиологически детерминированные** (отравления грибами, угарным газом, синильной кислотой, метиловым спиртом и другими техническими спиртами)



Статистика ВОЗ

- ◆ Чаще отравления случаются в возрасте до 16 лет
- ◆ Преднамеренные — 80 % (у женщин — 67 %, у мужчин — 33 %); случайные — 20 % (у женщин — 40 %, мужчин — 60 %)
- ◆ Острые отравления в 2–3 раза чаще у женщин (26 % — 17–20 лет, 53 % — до 30 лет, 6 % — 60 лет и более)



КОМБИНАЦИИ ОТРАВЛЕНИЙ

- ◆ **Синергизм:**
 - **суммация (аддиция):** сложение действий токсинов через одинаковые механизмы — $1+1 = 2$ (тетрахлорметан и дихлорэтан; адреналин и норадреналин; др.)
 - **потенцирование:** ↑ токсичности за счет другого токсина — $1+1 > 2$ (алкоголь и цианамид кальция; толуол и бутилацетат; бутиловый спирт и тетрахлорметан; перекись водорода и диоксид серы (SO_2); др.)
- ◆ **Антагонизм:** 2 и более токсинов ↓, аккумулируют или инверсируют эффекты друг друга — $1+1 < 2$ или $= 0$ (цитрат натрия и кальция; тяжелые металлы и SH-группы; др.)
- ◆ **Синергизм-антагонизм**





КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИНОВ

- ◆ **Чрезвычайно токсичны** — боевые отравляющие вещества (БОВ), мышьяковый ангидрид, стрихнин, ряд уже запрещенных инсектицидов (тиофос, меркаптофос) и др.
- ◆ **Высокотоксичны** — промышленные яды и хлорированные инсектициды (тетрахлорметан (CCl_4), дихлорэтан, изоцианаты и др.), загрязнители воздуха (озон, тетрахлорид углерода, диоксид азота, серы и др.)
- ◆ **Умеренно токсичны** — загрязнители воздуха (оксид углерода, бензол, фенол, толуол и др.), фосфорорганические соединения (ФОС), хлорфеноксильные гербициды и др.
- ◆ **Малотоксичны** — углеводороды ряда метана, бипиридиновые гербициды (паракват)



ПРИМЕРЫ ТРОПНОСТИ ТОКСИНОВ

- ◆ **Нейротропность** — ряд БОВ, ФОС, опиоиды, барбитураты, транквилизаторы, аналептики и др.
- ◆ **Гепатотропность** — промышленные яды и хлорированные инсектициды: тетрахлорметан (CCl_4), дихлорэтан; фосфор и др.
- ◆ **Нефротропность** — ртуть, уксусная кислота и др.
- ◆ **Кроветворение** — загрязнители воздуха: оксид углерода, бензол, фенол, толуол; нитраты (метгемоглобинемия), мышьяк (гемолиз) и др.





ЧАСТОТА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

- ◆ **Лекарства** — 55,4 %:
 - полимедикаментозные — 25 %
 - бензодиазепины — 17 %
 - опиоиды — 15 %
 - фенотиазины — 12 %
 - барбитураты — 8 %
 - антидепрессанты — 7 %
 - разных групп — 13 %
 - неизвестные — 3 %
- ◆ **Инсектициды*** — 11,4 % (из них ФОС — 41,4 %)
- ◆ **Этиловый алкоголь** — 8,6 %
- ◆ **Фунгициды*/ратициды*** — 5,0 %
- ◆ **Токсические газы** — 3,3 %:
 - угарный (оксид углерода) — 80,7 %
 - хозяйственный (утилитарный) — 11,4 %
 - болотный (метан) — 5,3 %
 - сварочный — 1,6 %
 - канализационный — 0,8 %



* см. «Пестициды»



ЧАСТОТА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

- ◆ **Грибы** — 2,6 %
- ◆ **Промышленные токсические жидкости (антифризы и др.)** — 2,1 % (трихлорэтилен — 28 %; формалин — 23 %; этиленгликоль — 18 %; хлорметил — 13 %; анилин — 8 %)
- ◆ **Органические растворители** — 2,4 % (скипидар — 58 %; ацетон — 21 %; CCl_4 — 4 %; толуол — 4 %)
- ◆ **Метиловый спирт** — 1,2 %
- ◆ **Детергенты** — 1,9 %
- ◆ **Нефтепродукты** — 1,7 % (бензин — 69 %; керосин — 16 %; солярка — 9 %)
- ◆ **Каустические вещества** (от греч. *kaustikos* — жгучий, палящий) — 1,7 %: каустическая сода (концентрированный щелочной раствор, которым металл обрабатывается для нейтрализации кислоты или удаления органических материалов типа смазочных масел или красок) — 40 %; кальцинированная — 18 %; серная кислота — 9 %; азотистая — 7 %; азотная — 5 %, перекись водорода — 5 %
- ◆ **Неизвестные яды** — 5,1 %



ПЕСТИЦИДЫ

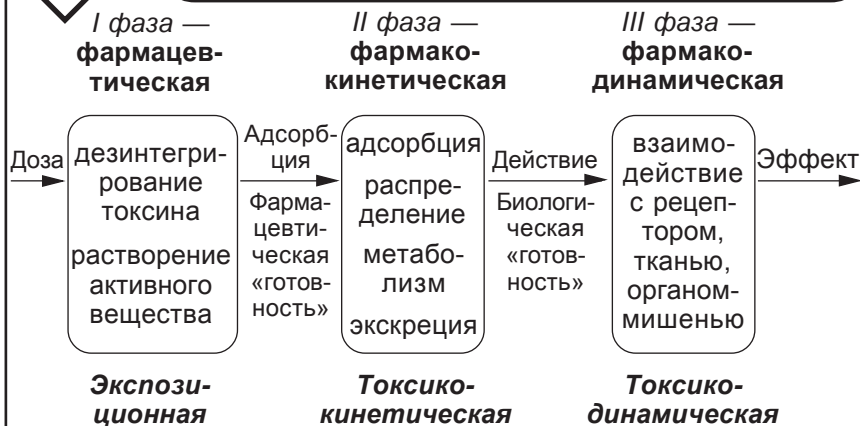
(от лат. *pestis* — зараза, *caedo* — убиваю) — химические средства для борьбы с вредителями и болезнями растений, сорняками, эктопаразитами домашних животных, переносчиками опасных заболеваний человека и животных, а также вещества, облегчающие уборку урожая (дефолианты и десиканты), регуляторы роста растений (ауксины, гиббереллины, ретарданты) и др.

Различают вещества для борьбы:

- ◆ Инсектициды — с вредными насекомыми; акарициды — с клещами
- ◆ Гербициды — с нежелательной растительностью
- ◆ Зооциды — с вредными позвоночными (родентициды — с грызунами, ратициды — только с крысами)
- ◆ Фунгициды, бактерициды, вирусоциды, нематоциды — с грибковыми, бактериальными, вирусными, нематодными заболеваниями растений
- ◆ Моллюскоциды — с вредными моллюсками
- ◆ Репелленты — отпугивающие вредных насекомых, клещей от млекопитающих и птиц, и антифидинги — отпугивающие насекомых от растений
- ◆ Аттрактанты — для привлечения членистоногих с целью их уничтожения
- ◆ Хемостерилизаторы — вызывающие бесплодие у насекомых, грызунов, клещей



ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ ТОКСИНА





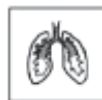
ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

1. Прекращение дальнейшего поступления яда в организм
2. Ускорение выведения яда из организма
3. Применение противоядий (антидотов):
 - ◆ до всасывания (затрудняющих его дальнейшее поступление в организм)
 - ◆ после всасывания
4. Нормализация важнейших физиологических функций организма



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ

- ◆ **Через легкие:** вынести пострадавшего на свежий воздух, защита органов дыхания, ингаляция кислорода
- ◆ **Через кожу, слизистые:** смывание проточной прохладной водой; при необходимости — слабыми щелочными (гидрокарбонат натрия) или кислыми растворами (лимонная и другие органические кислоты)
- ◆ **per os:**
 - а) вызвать рвоту (механическим путем или гипертоническим солевым раствором — 1 ст. л. натрия хлорида на стакан воды); запрещена у лиц в бессознательном состоянии и при отравлении прижигающими ядами
 - б) промывание желудка несколько раз (через 3–4 ч) до полного очищения теплой водой и/или с применением средств связывания и обезвреживания яда (см. ниже), при коме — через зонд





УДАЛЕНИЕ ЯДА ИЗ ОРГАНИЗМА (1)

- ◆ **Невсосавшегося:** применение *солевых (!) слабительных* (25,0 магния или натрия сульфата), очистительные клизмы, стимулирование перистальтики кишечника
- ◆ **Всосавшегося:**
 - **форсированный диурез** — для ликвидации гиповолемии и нарушений электролитного баланса сначала в/в 400–800 мл полиглюкина, 1,5–2 л физраствора или 5 % раствора глюкозы или солевых растворов, а затем сильнодействующие диуретики: манитол (15–20 % раствор из расчета 1–1,5 г/кг массы) или фуросемид (60–90 мг); при необходимости поляризирующая смесь
 - **изменение кислотно-щелочного баланса мочи для ↓ реабсорбции яда в почечных канальцах и ↑ их выведения (контроль кислотно-щелочного состояния):**
 - ✓ при отравлении *слабыми кислотами* (барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, гербициды и др.) — *ощелачивание мочи:* 1000 мл 4 % раствора гидрокарбоната натрия
 - ✓ при отравлении *слабыми основаниями* (алкалоиды) — *подкисление мочи:* аскорбиновая кислота из расчета 2 г на каждые 400 мл изотонического раствора натрия хлорида



УДАЛЕНИЕ ЯДА ИЗ ОРГАНИЗМА (2)

- ◆ **Гемосорбция** — удаление из крови токсинов и регуляция гемостаза путем контакта крови с сорбентом вне организма (отравление хлорамфениколом, депрессантами ЦНС, сердечными гликозидами и др.)
- ◆ **Гемодиализ** — основан на явлении избирательной диффузии через полупроницаемую мембрану, которая с одной стороны омывается кровью, а с другой — диализирующим раствором — «искусственная почка» (отравление бромидами, хлоралгидратом, этанолом, этиленгликолем, изопропиловым спиртом, метанолом, литием, тяжелыми металлами, салицилатами)
- ◆ **Гастроинтестинальный диализ** — удаление ядов из ЖКТ после их выделения через слизистую оболочку желудка с помощью орошения желудка и кишечника изотоническим раствором натрия хлорида
- ◆ **Перитонеальный диализ** — введение диализирующего раствора в брюшную полость, обмен между ним и кровью и выведение токсинов с раствором
- ◆ **Метод физиогемотерапии (УФО)** — основан на ультрафиолетовом облучении крови
- ◆ **Метод плазмафереза** — замена части или всей плазмы у больного
- ◆ **Переливание крови** и др.



АНТИДОТЫ (ПРОТИВОЯДИЯ)

Средства для лечения отравлений с целью обезвреживания яда и устранения вызванного им токсического эффекта; действие основано на явлении антагонизма

По механизму действия

- ◆ **Физико-химические:** использование физико-химических реакций (адсорбция)
- ◆ **Химические:** использование химических реакций (окисления, связывания, осаждения, нейтрализации) для обезвреживания ядов
- ◆ **Физиологические (функциональные):** функциональные антагонисты за биологический субстрат организма (рецептор, фермент и др.)
- ◆ **Иммунологические:** антитоксические сыворотки

По избирательности действия

- ◆ **Неспецифические**
- ◆ **Специфические**

По времени действия

- ◆ **До всасывания яда** — физико-химические и ряд химических (как правило, неспецифические)
- ◆ **После всасывания** — химические, физиологические (как правило, специфические)



РЕАКЦИИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ НЕВСОСАВШЕГО ЯДА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ (1)

- ◆ **Адсорбция** — *адсорбенты* (активированный уголь 30–50 г на 100 мл воды за 10 мин до промывания желудка) и *энтеросорбенты* (отравление алкалоидами, гликозидами, НПВС, солями тяжелых металлов и др.)
- ◆ **Окисление** — промывание желудка 0,1–0,25 % растворами *калия перманганата* (универсальный окислитель при отравлении алкалоидами)
- ◆ **Нейтрализация** — промывание желудка с применением:
 - *слабых кислот* (1 % уксусная, лимонная) — отравление щелочами
 - *слабых щелочей* (5 % раствор гидрокарбоната натрия) — отравление кислотами
 - *тиосульфат натрия* (30 % раствор) — отравление йодом, солями металлов (образование нетоксичных сульфитов)
 - *мыльный раствор* — отравление детергентами



РЕАКЦИИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ НЕВСОСАВШЕГОСЯ ЯДА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ (2)

◆ **Связывание:**

- *танин* преципитирует алкалоиды, гликозиды, тяжелые металлы
- настойка йода (15 капель на 100 мл воды) — Pb, Ag, Hg, хинин, стрихнин
- *крахмал* — йод

◆ **Осаждение** (образование нерастворимых продуктов):

- *меди сульфат* — отравление фосфором (нерастворимая фосфористая медь)
- *сульфат магния* — отравление солями бария (нерастворимый сульфат бария)
- *натрия хлорид* — отравление нитратом серебра, бромидами, литием
- *кальция глюконат* — отравление щавелевой, фтористоводородной кислотами

- ◆ Также связывают и осаждают *яичный белок* (не менее 10 штук), *молоко* (противопоказаны при отравлении жирорастворимыми ядами), *обволакивающие* (слизи, желе, кисель) — отравление раздражающими и прижигающими ядами (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов)



АНТИДОТЫ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ ЯДА

| Антидоты | Токсин | Механизм действия |
|---|---|---|
| Химические | | |
| Комплексоны: ЭДТА, пеницилламин | Цианиды, сердечные гликозиды, тяжелые металлы | Комплексообразование с образованием хелатных соединений |
| Дефероксамин | Железо | То же (100 мг связывают 8,5 мг железа) |
| Донаторы SH-групп: унитиол, ацетилцистеин | Металлы, сердечные гликозиды, парацетамол, дихлорэтан | Комплексные соединения с металлами, токсическими метаболитами (парацетамол), конкуренция за связь с SH-группами белков (↑ сродство) |
| Протамина сульфат | Гепарин | Образует стабильный комплекс (на 100 ЕД гепарина — 1 мг протамина) |
| Физиологические | | |
| Атропин | Мускарин, ФОС | М-холиноблокатор |
| Физостигмин | Атропиноподобные | Ингибитор ацетилхолинэстеразы |
| Прозерин | Недеполяризующие миорелаксанты | То же ⇒ ослабление нервно-мышечного блока |



АНТИДОТЫ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ ЯДА

| Антидоты | Токсин | Механизм действия |
|------------------------|--|--|
| Физиологические | | |
| Дипироксим, аллоксим | ФОС, антихолинэстеразные | Реактиваторы холинэстеразы |
| Флумазенил | Бензодиазепины | Антагонист бензодиазепиновых рецепторов |
| Налоксон | Опиоиды | Антагонист опиатных рецепторов |
| Натрия нитрит | Цианиды | Метгемоглобинообразователь, конкуренция с цианидом за цитохромоксидазу (образование циангемоглобина) |
| Натрия тиосульфат | Цианиды, тяжелые металлы | Превращает циангемоглобин в тиоцианат; с металлами образует нерастворимые сульфиты |
| Метиленовый синий | Цианиды; метгемоглобинообразователи (анилин, нитраты, хлораты и др.) | В высоких дозах превращает оксигемоглобин в метгемоглобин (при отравлении цианидами); в малых дозах восстанавливает метгемоглобин в гемоглобин |



АНТИДОТЫ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ ЯДА

| Антидоты | Токсин | Механизм действия |
|------------------------|--------------------------------|--|
| Физиологические | | |
| Аскорбиновая кислота | Цианиды | см. Метиленовый синий |
| Цианокобаламин | Цианиды | Функциональный антагонист |
| Викасол | Непрямые антикоагулянты | Антагонист по механизму действия |
| Пиридоксин | Изониазид | Ликвидация гиповитаминоза |
| Кальция хлорид | Магния сульфат | Антагонисты, ↓ активность зависимых ферментов |
| Натрия хлорид | Литий, бромиды | То же; ↑ экскрецию бромидов |
| Этиловый спирт | Метиловый спирт, этиленгликоль | Конкуренция за фермент алкогольдегидрогеназу ⇒ ↓ образования токсических метаболитов |
| Бемегрид | Барбитураты, наркотические | Физиологические антагонисты |



АНТИДОТЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ

◆ Солями тяжелых металлов:

- донаторы SH-групп — унитиол (отравление Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni), в/м 7–10 мл 5 % раствора каждые 6 ч
- комплексоны — ЭДТА (отравление Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co) в/в капельно 20 мл 5 % раствора в 200 мл физраствора или 5 % раствора глюкозы; пеницилламин (отравление Cu, Hg, Pb) — 0,2 % раствор по 1 мл в/в на физрастворе или п/к; тиосульфат натрия (отравление Hg, As Pb), в/в 50 мл 30 % раствора

◆ Цианидами: ЭДТА, в/в капельно 20 мл 5 % раствора в 200 мл физраствора или 5 % раствора глюкозы; нитрит натрия, в/в капельно 10–15 мл 3 % раствора; тиосульфат натрия, в/в 50 мл 30 % раствора; метиленовый синий, в/в 50–100 мл 1 % раствора в 25 % растворе глюкозы («хромосмон»); а также кислота аскорбиновая, в/в 1 г медленно; цианокобаламин, в/м 100–1000 мг

◆ Метанолом, этиленгликолем: этиловый спирт, 30 % раствор 50–100 мл внутрь, каждые 2 ч по 50 мл и в/в капельно 100–400 мл 5 % раствора до 1 мл/(кг·сут)

◆ Парацетамолом, дихлорэтаном: ацетилцистеин, в/в 10 мл 5 % раствора



АНТИДОТЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ

◆ Сердечными гликозидами:

- донаторы SH-групп — унитиол, в/м 7–10 мл 5 % раствора каждые 6 ч
- комплексоны — ЭДТА, в/в капельно 20 мл 5 % раствора в 200 мл физраствора или 5 % раствора глюкозы
- соли калия (панангин), в/в 10–20 мл в 100 мл физраствора
- моновалентная антидигоксिनсовая сыворотка

◆ Препаратами железа: дефероксамин, в/м 1–2 г повторно через 12 ч; в/в 15 мг/кг в 1 ч (СД до 80 мг/кг)

◆ Бензодиазепинами: флумазенил, в/в 0,2 мг в течение 30 с до общей дозы 3–5 мг, 0,2 % раствор по 1 мл в/в на физрастворе или п/к; зуфиллин, в/в 1 мг/кг

◆ Опиоидами: налоксон, в/в 0,4–1,2 мг до 2 мг

◆ Барбитуратами: бемегрид, в/в 10 мл 0,5 % раствора, 3–4 инъекции до восстановления рефлексов

◆ Магния сульфатом, щавелевой кислотой, солями фтористой кислоты: кальция хлорид, в/в 5 мл 10 % раствора в/в струйно в течение 3–5 мин



АНТИДОТЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ

- ◆ **Бромидами:** *натрия хлорид*, 0,9 % раствор в/в капельно
- ◆ **Мускарином:** *атропина сульфат*, в/в, в/м, п/к 0,6–1,2 мг через 15 мин до полной атропинизации
- ◆ **ФОС:** *реактиваторы холинэстеразы — алоксим, дипироским* — 1 мл 15 % раствора в/м или в/в, через каждые 3–4 ч, либо капельно в/в 250–400 мг/ч; *атропина сульфат*, в/в 0,6–2 мг через 15 мин до полной атропинизации
- ◆ **Атропиноподобными:** *физостигмин*, в/в, в/м, п/к 1–2 мг каждые 1–2 ч
- ◆ **Недеполяризующими миорелаксантами:** *прозерин*, в/в 3 мл 0,05 % раствора в 10 мл физраствора или 10–12 мл 0,05 % раствора п/к в течение 20–30 мин
- ◆ **Прямыми коагулянтами (гепарин):** *протамина сульфат*, в/в струйно 1 мл 1 % раствора (1 мг — 100 ЕД гепарина)
- ◆ **Непрямыми коагулянтами (неодикумарин):** *викасол*, в/м 1 мл 1 % раствора
- ◆ **Угарный газ:** ингаляция 100 % кислородом



СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ◆ **При нарушении дыхания различной этиологии** (закупорка дыхательных путей, бронхоспазм, отек гортани и легких, угнетение дыхательного центра, паралич дыхательной мускулатуры):
 - обеспечение проходимости дыхательных путей
 - эндотрахеальное зондирование и ИВЛ (на догоспитальном периоде — дыхательные analeптики)
 - при необходимости — кислород, бронхолитики
- ◆ **При нарушении сосудистого тонуса:**
 - ↓ **АКД** (отравление спотворными, ганглиоблокаторами, симпато- и адrenomитиками, препаратами миотропного действия): при САД ниже 80–90 мм рт. ст. — приподнять ноги на 20 см; *гемодинамические плазмозаменители*; при гиповолемии — *добутамин* в/в 2,5–10 мкг/кг в 1 мин; для ↑ почечного кровотока — *небольшие дозы дофамина* (5 мкг/кг в 1 мин); при необходимости *альфа-адреномиметики, глюкокортикоиды*; ↑ САД до 100 мм рт. ст.
 - ↑ **АКД** (отравление сосудосуживающими средствами, analeптиками, фенамином): *гипотензивные экстремальной помощи* (в/м, в/в — миотропные, ганглиоблокаторы, салуретики, альфа-адреноблокаторы; сублингвально — бета-адреноблокаторы, вазотропные блокаторы кальциевых каналов и др.)



СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ◆ **При нарушении сердечной деятельности** (поражение миокарда, тахи- и брадиаритмии, остановка сердца): см. *Антиаритмические*; при остановке сердца — дефибрилляция
- ◆ **При судорожном синдроме** (отравление аналептиками, антихолинэстеразами, Н-холиномиметиками, производными фенотиазина, инсулином, стрихнином и другими судорожными ядами): *транквилизаторы* (диазепам, в/в 2–4 мл 0,5 % раствора на 20–40 мл 40 % глюкозы); *барбитураты* (гексенал, тиопентал, в/в 10 мл 1 % раствора), *магния сульфат* в/в, в/м 25 % 10 мл
- ◆ **При нарушении почечной функции:** катетеризация, восстановление ОЦК, при гипотонии — *добутамин*
- ◆ **При нарушении температуры тела:**
 - **гипертермия** (отравление транквилизаторами, барбитуратами, антигистаминными): вентиляция, лед, прохладные обтирания уксусом, литические смеси
 - **гипотермия** (отравление нейролептиками, опиоидами, спиртами): тепло, растирания этиловым спиртом (30–40 %)



СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ◆ **При метаболических нарушениях:**
 - **кислотно-щелочное равновесие:** ацидоз — 4 % раствор *натрия гидрокарбоната*; алкалоз — 1 % растворы *лимонной, аскорбиновой кислот*
 - **электролитный баланс:** *препараты калия* (панангин, аспаркам), *кальция* (глюконат кальция), *натрия* (хлорид натрия)
- ◆ **При дегидратации** (резко выраженная рвота, диарея): *гемодинамические плазмозаменители*
- ◆ **При резком болевом синдроме:** *наркотические анальгетики* (для предупреждения развития шока)
- ◆ **При психомоторном возбуждении:** *нейролептики* (аминазин, галоперидол, дроперидол)
- ◆ **При гипоксии различной этиологии** (нарушение дыхания и кровообращения, гемолиз, блокада дыхательных ферментов, изменение гемоглобина): меры, направленные на ликвидацию указанных отклонений; *антигипоксанты*



ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

- ◆ Клинический синдром, характеризующийся быстрым появлением симптомов ↓ сердечного выброса, недостаточной перфузией тканей, ↑ давления в капиллярах легких и застоем в тканях в результате нарушения сократительной способности миокарда, ↓ систолического и минутного объема сердца (инфаркт миокарда, миокардиты, аритмии, пороки сердца, внезапное возникновение перегрузки миокарда (в аорте — гипертонический криз; в легочной артерии — тромбоэмболия легочной артерии и др.), декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др.)
 - **С застойным типом гемодинамики:**
 - ✓ правожелудочковая ОСН — венозный застой в большом круге кровообращения
 - ✓ левожелудочковая ОСН — сердечная астма, отек легких
 - **С гипокинетическим типом гемодинамики:** кардиогенный шок — аритмический, рефлекторный или истинный



ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Общие мероприятия лечения острой сердечной недостаточности





ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Лечение острой сердечной недостаточности на догоспитальном этапе

- ◆ **Правожелудочковой:** ликвидация основной причины (тромбозмболии ветвей легочной артерии, астматического статуса и т. д.), ↓ гипоксии, воздействие на кровоток в легочной артерии
- ◆ **Левожелудочковой (отек легких):**
 - купирование «дыхательной паники» — наркотические анальгетики (морфин)
 - ↓ преднагрузки и ↓ давления в системе легочной артерии — диуретики (фуросемид), нитраты, морфин
 - ↓ постнагрузки — нитраты, другие вазодилататоры
 - инотропная стимуляция сердца — кардиотоники: сердечные гликозиды (дигоксин), негликозидные (добутамин, допамин*)
 - пеногашение — пары этилового спирта, синтетические пеногасители
 - кислородотерапия, ИВЛ

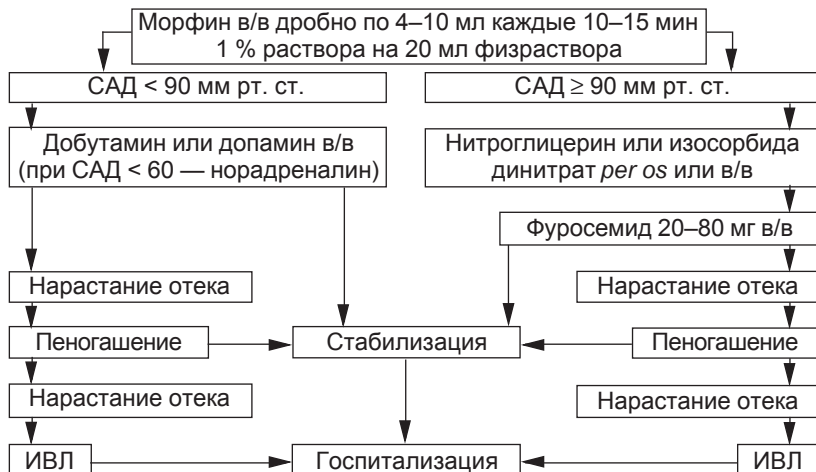
* Допамин в дозах: < 2,5 мкг/(кг·мин) — почечный эффект (стимуляция дофамино-рецепторов почечных артерий ⇒ ↑ почечного кровотока и диуреза); 2,5–15 мкг/(кг·мин) — вазодилатирующий; > 5 мкг/(кг·мин) — «+» ино- и хронотропные эффекты (↑ β₁-адренорецепторов); > 15 мкг/(кг·мин) — вазопрессорный эффект (стимуляция α-адренорецепторов)



ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Отек легких

(алгоритм лечения на догоспитальном этапе)





ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Лечение левожелудочковой острой сердечной недостаточности

- ◆ При любом клиническом варианте ОСН показана скорейшая коррекция состояния, приведшего к ее развитию
 - При нарушениях ритма: антиаритмические
 - ОСН с гипертоническим кризом: + применение гипотензивных (натрия нитропруссид)
 - С низким сердечным выбросом (кардиогенный шок):
 - ✓ борьба с гиповолемией (в/в 200 мл физраствора) и стабилизация гемодинамики
 - ✓ борьба с аритмией (при брадиаритмии — 0,3–1 мл 0,1 % раствора атропина)
 - ✓ обезболивание (морфин)
 - ✓ увеличение сердечного выброса и оксигенации тканей — негликозидные кардиотоники (добутамин, допамин), вазодилататоры



ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- ◆ Инфаркт миокарда (см. тему 17)
- ◆ Острая сосудистая недостаточность — гипертензивные средства (см. тему 19)
- ◆ Спазмы гладкой мускулатуры органов брюшной полости (почечные, печеночные, кишечные колики) — холинолитики, миотропные спазмолитики, ненаркотические и наркотические анальгетики
- ◆ Гипертонический криз (см. тему 19)
- ◆ Анафилактический шок (см. тему 27)
- ◆ Гипергликемическая (диабетическая) и гипогликемическая комы (см. тему 22)



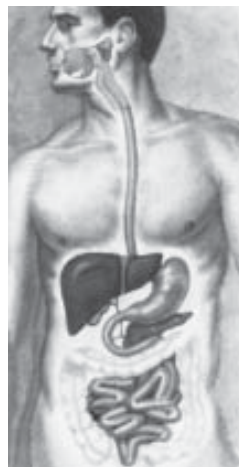
Раздел X
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИИ
ОТДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ**

Тема 29
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ,
ДЫХАНИЯ, МИОМЕТРИЙ**



**ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

- ◆ **На аппетит и пищеварительную функцию:**
 - стимулирующие
 - понижающие аппетит (анорексигенные)
- ◆ **На функцию слюнных желез**
- ◆ **При нарушениях секреторной функции желудка:**
 - стимулирующие
 - угнетающие
 - гастропротекторы
 - улучшающие регенерацию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки
- ◆ **Рвотные, противорвотные**
- ◆ **На моторику желудочно-кишечного тракта:**
 - усиливающие моторику и слабительные, ветрогонные
 - уменьшающие моторику и антидиарейные
- ◆ **Гепатотропные**
- ◆ **Регулирующие функцию поджелудочной железы**





ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ

◆ Стимулирующие аппетит:

- **рефлекторного действия** — *горечи*: настои и настойки горьких трав (золототысячника, полыни, одуванчика); *вкусовые и экстрактивные вещества* (корица, перец, чеснок, бульоны, овощные отвары)
- **центрального действия**: *H₁-гистамино- и серотониноблокатор* — перитол (ципрогептадин)

◆ Понижающие аппетит (анорексигенные)*: центрального действия (главный серотониномиметический эффект!) — *производные фенилалкиламина (амфетаминового ряда)* — фепранон, дезопимон; *серотониномиметики* — фенфлурамин (изолипан), сибутрамин, мазиндол; *дофаминомиметики* — бромкриптин

* Для лечения ожирения применяют и препараты, угнетающие всасывание жиров: орлистат (ксеникал); также ↓ аппетит антидиабетические средства (бигуаниды) и др.

**Все анорексигенные препараты
применяют только по строгим показаниям!**



ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Фармакологическая регуляция секреции слюнных желез

- ◆ **Стимуляторы** — М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства
- ◆ **Ингибиторы** — М-холиноблокаторы

При нарушениях секреторной функции желудка и кишечника

- ◆ **Стимулирующие**:
 - *для диагностики* — пентагастрин, гастрин, гистамин
 - *для заместительной терапии* — сок желудочный натуральный, ацидин-пепсин, пепсидил, абомин, панзинорм форте; углекислые минеральные воды
- ◆ **Угнетающие**: см. далее



УГНЕТАЮЩИЕ СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА

Показания к назначению

- ◆ **Различные кислотозависимые заболевания:** язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная и другие виды диспепсии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера — Эллисона (проявление гастрин-секретирующей нейроэндокринной опухоли — гастриномы), НПВС-гастропатии и др.

Факторы, способствующие язвообразованию

- ◆ Мужской пол
- ◆ Группа крови 0 (I)
- ◆ Низкая кислотообразующая функция желудка
- ◆ Курение, злоупотребление алкоголем
- ◆ Стресс



ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Нарушение равновесия

- ◆ **Повышение агрессивных факторов**
 - **Эндогенных:**
 - ✓ гиперсекреция соляной кислоты вследствие ↑ массы обкладочных клеток, гиперфункции гастрина, нарушения нервной и гуморальной регуляции
 - ✓ ↑ выработки пепсиногена и пепсина
 - ✓ нарушение двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (задержка или ускорение эвакуации из желудка)
 - **Экзогенных:** *Helicobacter pylori*, алкоголь, НПВС
- ◆ **Ослабление защитных факторов:**
 - ↓ выработки и/или нарушение качественного состава желудочной слизи (при алкоголизме)
 - ↓ секреции бикарбонатов (при хроническом панкреатите)
 - ↓ регенераторной активности эпителиальных клеток
 - ↓ кровоснабжения слизистой оболочки желудка
 - ↓ содержания простагландинов в стенке желудка (прием НПВС)



ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- ◆ **Базисная терапия** (для лечения обострений заболеваний и поддерживающего приема): *угнетающие секреторную функцию желудка* — антисекреторные (ингибиторы протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторы, М-холиноблокаторы); *нейтрализующие секрецию* (антациды; см. тему 8)
- ◆ **Вспомогательная** (по специальным показаниям):
 - *антихеликобактерные средства*: антибиотики (полусинтетические пенициллины, макролиды, тетрациклин), синтетические противомикробные средства (метронидазол, препараты висмута)
 - *гастропротекторы и улучшающие регенерацию слизистой оболочки* (см. ниже), чаще назначаемые для лечения и профилактики гастропатий, вызываемых приемом ulcerогенных лекарств
 - *нормализующие двигательную функцию желудка и 12-перстной кишки* (спазмолитики, прокинетики)
 - *для психоэмоциональной коррекции больного* (психоседативные, транквилизаторы и др.)



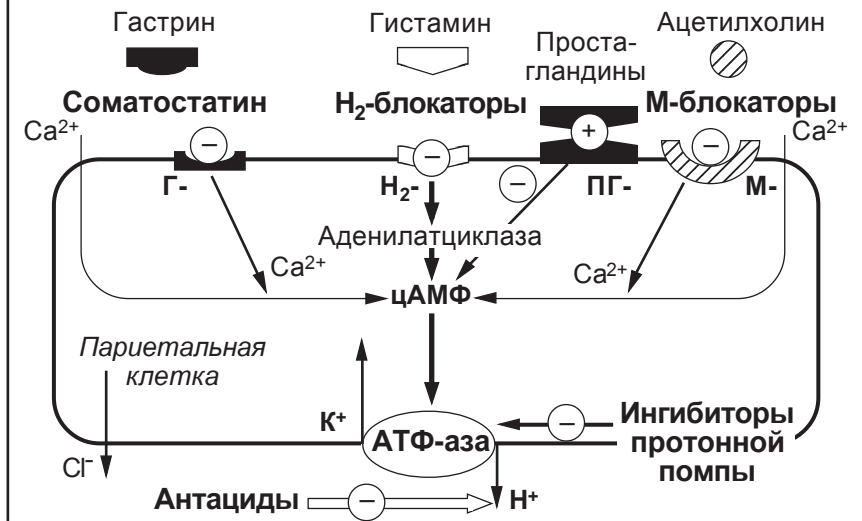
УГНЕТАЮЩИЕ СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА

- ◆ **Ингибиторы H^+ , K^+ -АТФ-азы (протонной помпы):**
 - 1-е поколение — омепразол
 - 2-е поколение — пантопразол, рабепразол и др.
- ◆ **Блокаторы H_2 -гистаминорецепторов:**
 - 1-е поколение — циметидин
 - 2-е поколение — ранитидин
 - 3-е поколение — фамотидин, низатидин, роксатидин и др.
- ◆ **M_1 -холиноблокатор** — гастроцепин
- ◆ **Вещества, регулирующие интенсивность возбуждения ЦНС и вегетативных центров** — психоседативные, транквилизаторы, антидепрессанты
- ◆ **Ослабляющие раздражение афферентных окончаний блуждающего нерва** — антациды, обволакивающие, вяжущие, адсорбенты, местные анестетики





УГНЕТАЮЩИЕ СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПМППЫ

Производные бензимидазола

- ◆ **1-е поколение** — омепразол
- ◆ **2-е поколение** — пантопразол, рабепразол (париет), эзомепразол, лансопразол

Фармакодинамика

- ◆ Являясь *слабыми основаниями*, после всасывания и распределения в организме накапливаются там, где значения pH наиболее низкие: *в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки*, где происходит их превращение в тетрациклический сульфенамид, который ковалентно с помощью дисульфидных связей связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к **необратимому (!) ее ингибированию** и длительному угнетению секреции кислоты (обновление 1/2 молекул H⁺, K⁺-АТФ-азы через 30–48 ч); действие зависит от pH: рабепразол > омепразол (эзомепразол) = лансопразол > пантопразол
- ◆ Обладают **самостоятельным антихеликобактерным эффектом**



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Фармакокинетика

- ◆ **Всасывание:** быстро всасываются в щелочной среде тонкого кишечника (защищены кислотоустойчивыми капсулами)
- ◆ **Биодоступность:** 35–90 % (омепразол — после повторного приема ↑ доступности до 60 %); пик концентрации в крови через 3–4 ч
- ◆ **Связь с белками:** до 90 %
- ◆ **Распределение** равномерное, накопление в тканях с низкой рН (париетальные клетки желудка)
- ◆ **Биотрансформация** в печени при участии CYP 2C19 и CYP 3A4, изоферментов **цитохрома P-450**, за исключением рабепразола; омепразол — ингибитор ⇒ ↑ токсичность лекарств, метаболизирующихся с помощью системы цитохрома P-450 (диазепам, варфарин, фенитоин, этанол, кофеин, анаприлин и др.)
- ◆ **Выведение** с мочой в виде неактивных метаболитов (разный $T_{1/2}$)



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Нежелательные эффекты

- ◆ **Короткие курсы до 3 месяцев:** головная боль (23 %), утомляемость (2 %), головокружение (1 %), диарея (2 %) или обстипация (1 %); редко — аллергические реакции (кожная сыпь, бронхоспазм); при в/в введении омепразола возможно нарушение зрения и слуха
- ◆ **Длительное, непрерывное (несколько лет), особенно больших доз** (не менее 40 мг омепразола, 80 мг пантопразола, 60 мг лансопразола): может приводить к гиперплазии энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка, атрофическому гастриту; снижению всасывания витамина B_{12}
- ◆ В эксперименте у крыс было отмечено канцерогенное действие омепразола; на людях пока не подтверждено



H₂-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

- ◆ **1-е поколение** — циметидин
- ◆ **2-е поколение** — ранитидин
- ◆ **3-е поколение** — фамотидин, низатидин, роксатидин и др.

Фармакодинамика

- ◆ Конкурентно и обратимо блокируют H₂-гистаминорецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка ⇒
- ◆ ↓ ночную и общую суточную секрецию соляной кислоты, вызываемую гистамином, а также гастрином, холиномиметиками, ↑ вагуса
- ◆ ↓ объем желудочного содержимого, базальную и стимулированную концентрацию пепсина
- ◆ ↑ продукцию желудочной слизи и бикарбонатов (незначительно)
- ◆ ↑ синтез простагландинов в стенке желудка, ↑ микроциркуляцию в слизистой, ↑ репаративные процессы в слизистой оболочке желудка



H₂-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Фармакокинетика

- ◆ **Всасывание:** в проксимальных отделах тонкого кишечника
- ◆ **Биодоступность:** 50–100 %; пик концентрации в крови через 30–60 мин
- ◆ **Связь с белками:** до 90 %
- ◆ **Распределение** равномерное; некоторые (ранитидин) липофильны, проникают через плацентарный барьер; меньше через ГЭБ
- ◆ **Биотрансформация** в печени; некоторые (циметидин, ранитидин) — *ингибиторы микросомального окисления печени* ⇒ ↑ токсичность лекарств, метаболизирующихся с помощью системы цитохрома P-450 (диазепам, варфарин, фенитоин, этанол, кофеин, анаприлин и др.)
- ◆ **Выведение** почками и кишечником; в неизмененном виде до 50–90 %; T_{1/2} — 2 ч (циметидин), 8 ч (фамотидин); ↑ при тяжелой почечной недостаточности



H₂-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Нежелательные эффекты

- ◆ Циметидин, реже ранитидин, фамотидин
 - **Антиандрогенное действие (связь с андрогенными рецепторами):** ↑ уровня пролактина в крови, галакторея и аменорея, ↓ сперматозоидов, гинекомастия и импотенция
 - **Гепатотоксичность:** ↓ печеночного кровотока, ↑ уровня трансаминаз в крови, холестаза, в редких случаях — острый гепатит
 - **Нейротоксичность (особенно у пожилых):** головные боли, беспокойство, усталость, лихорадка, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, иногда кома
 - **Гематотоксичность:** нейтро-, тромбоцитопения
 - **Кардиотоксичность:** аритмии
 - **Нефротоксичность:** ↑ уровня креатинина в сыворотке крови



H₂-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Нежелательные эффекты

- ◆ **Все препараты у 1–2 % больных** — диспепсические расстройства (запоры, диарея, метеоризм) и аллергические реакции (преимущественно в виде крапивницы)
- ◆ **При резкой отмене (особенно циметидина)** — синдром отдачи («рикошета») — вторичные гиперсекреторные реакции
- ◆ **При длительном применении (более 8 недель)**, особенно в высоких дозах, — возможность развития гипергастринемии с гиперплазией энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке желудка; а также толерантности к антисекреторному эффекту при повторных приемах
- ◆ **Некоторые пациенты с гастродуоденальными язвами** резистентны к терапии этими препаратами
- ◆ **Осторожно при беременности;** все H₂-гистаминоблокаторы проникают в грудное молоко



УЛУЧШАЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

◆ Гастропротекторы:

- оказывающие механическую защиту слизистой оболочки — сукральфат, препараты коллоидного висмута: висмута субцитрат коллоидный (де-нол, трибимол)
- повышающие стойкость слизистой оболочки к повреждающим факторам — даларгин, аналоги простагландинов (мизопролол)

◆ Улучшающие регенерацию слизистой оболочки:

стероидные анаболические (неробол, ретаболил),
нестероидные анаболические (метилурацил,
рибоксин, оротат калия), витамин U
(метилметионин), ДОКСА, гастрофарм,
натрия оксиферрискарбон, даларгин



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- ◆ Купирование симптомов обострения заболевания (оптимально в течение до 3–4 дней)
- ◆ Достижение быстрого заживления язвенного дефекта (желательно в течение 14–28 дней)
- ◆ Предотвращение рецидивов заболевания (с помощью антихеликобактерной терапии ↓ частоту рецидивов в течение года в 10–15 раз)
- ◆ Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — обязательный компонент эрадикационной антихеликобактерной терапии: в течение 7 дней
 - **Терапия 1-й линии (тройная):**
 - ✓ ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день) + кларитромицин 0,5 г × 2 раза в день + амоксициллин 1 г × 2 раза в день или метронидазол 0,5 г × 2 раза в день
 - ✓ ранитидин висмут цитрат (пилорид) 400 мг × 2 раза в день + кларитромицин 0,5 г × 2 раза в день + амоксициллин 1 г × 2 раза в день или метронидазол 0,5 г × 2 раза в день
 - **Терапия 2-й линии (квадротерапия):** ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат 0,120 г × 4 раза в день + метронидазол 0,5 г × 3 раза в день + тетрациклин 0,5 г × 4 раза в день



ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Рвотные и противорвотные

- ◆ **Рвотные** (см. тему 8)
- ◆ **Противорвотные:**
 - **центрального действия** — *нейролептики* (аминазин, этаперазин), *антисеротонинергические* (гранисетрон, ондасетрон, трописетрон); *дофаминоблокаторы* (домперидон (мотилиум), метоклопрамид (церукал)), *M-холиноблокаторы* (атропин, скополамин, азрон), *антигистаминные* (дипразин, димедрол)
 - **периферического действия** — ослабляющие возбудимость афферентных терминалей вагуса (анестезин, настойка мяты, ментол, обволакивающие, вяжущие)
 - **антирефургитанты** (*против обратного направления — срыгивания, отрыжки*) — серотониноблокатор и холиномиметик цизаприд



ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ

Стимулирующие

- ◆ **Усиливающие эфферентную иннервацию:** M-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, серотонино- и дофаминоблокаторы (метоклопрамид, дромперидон, цизаприд); натрия хлорид и др.
- ◆ **Слабительные:** см. тему 8
- ◆ **Ветрогонные:** *синтетические* — поверхностно-активное вещество — симетикон (эспумизан); *растительные* — настои фенхеля, укропа, тмина, мяты, ромашки и др.





ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ

Угнетающие

◆ **Уменьшающие эфферентную иннервацию:**
М-холиноблокаторы, миотропные спазмолитики

◆ **Антидиарейные:**

- **симптоматические средства:** обволакивающие, вяжущие, адсорбирующие (лигносорб, аттапульгит, смекта), спазмолитики, М-холиноблокаторы, агонисты опиатных рецепторов кишечника — лоперамид (имодиум) и др.
- **при диарее, вызванной инфекционным процессом:**
противомикробные (фталазол; тетрациклины, левомицетин; интетрикс, энтеро-седив и др.), *препараты, регулирующие кишечный биоценоз* (*пробиотики* — бифидумбактерин, бактисубтил, линекс, хилак и др.)



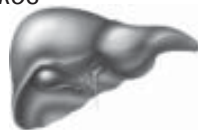
ГЕПАТОТРОПНЫЕ

Основные принципы лечения

◆ **Этиотропная терапия** (вирусные гепатиты) — противовирусные и антимикробные средства

◆ **Патогенетическая** (универсализм основных звеньев патогенеза многих заболеваний печени!):

- *гепатопротекторы*
- *влияющие на процессы тканевого обмена* (антиоксиданты, витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены)
- ↑ *дезинтоксикационную функцию печени и других органов* (адсорбенты, антидоты)
- *ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков*
- *иммуномодуляторы*
- *противовоспалительные* (стероидные и нестероидные)
- *желчегонные*
- *холелитолитические:* хенофальк, урсофальк

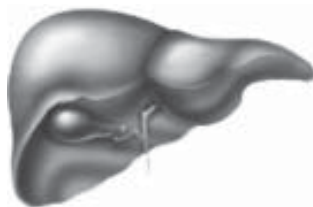




ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

«Идеальный гепатопротектор»

- ◆ Достаточно полная абсорбция
- ◆ Наличие эффекта «первого прохождения» через печень
- ◆ Выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений
- ◆ Возможность ↓ чрезмерно выраженное воспаление
- ◆ Подавление фиброгенеза
- ◆ ↑ регенерации печени
- ◆ Естественный метаболизм при патологии печени
- ◆ Экстенсивная энтерогепатическая циркуляция
- ◆ Отсутствие токсичности



ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Классификация

- ◆ **Содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой (*Silibium marianum* — чертополох, цветок Девы Марии):** гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор
- ◆ **Содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений:** хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив)
- ◆ **Органопрепараты животного происхождения:** сирепар, гепатосан
- ◆ **Содержащие эссенциальные фосфолипиды:** эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир
- ◆ **Препараты разных групп:** бемитил, адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктацид, берлитион), гепа-мерц (орнитин) и др.





ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- ◆ **Стимуляторы:** горечи, кислоты
 - ◆ **Ингибиторы:** ингибиторы протеолиза (контрикал, гордокс), фитопрепараты
 - ◆ **Заместительная терапия:** полиферментные препараты животного и растительного происхождения — панкреатин, мезим-форте, фестал, панзитрат, панзинорм, бетаин
- NB! Недостатки (особенно животного происхождения):**
- синдром «ленивой поджелудочной железы» ⇒ ↑ доз в 5 и более раз
 - при недостаточной биоочистке остатки тканей органов (дополнительные аллергены) или опасные микроорганизмы (вирус губчатого энцефалита и т. п.)
 - ↓ стабильность и ↑ скорость разрушения ферментов (липаза теряет 20 % своей активности через 8 месяцев после изготовления)
 - инактивации в кислой среде желудка (разрушение при pH < 5); актуально у больных с ↑ кислотностью и ↓ скорости эвакуации из желудка
- ◆ **Нормализация функции:** антигомтоксические препараты — момордика композитум, гепар композитум и др., антиоксиданты и др.



ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- ◆ **Стимуляторы дыхания:** аналептики (см. тему 14)
- ◆ **Отхаркивающие** (см. тему 8)
- ◆ **Противокашлевые**
 - **Ненаркотические:**
 - ✓ тормозящие преимущественно центральное звено кашлевого рефлекса — глауцин, тусупрек
 - ✓ тормозящие преимущественно периферическое звено кашлевого рефлекса — либексин, фалиминт
 - **Наркотические:** кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид, эстоцин
- ◆ **Применяемые при отеке легких** (см. тему 28)





ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- ◆ **Применяемые при бронхиальной астме и бронхоспастических состояниях**
 - **Бронхорасширяющие (бронхолитики):**
 - ✓ *адренемиметики* — сальбутамол, фенотерол, изадрин, эфедрин и др.
 - ✓ *M-холиноблокаторы* — ипратропиум
 - ✓ *миотропные спазмолитики* — теофиллин, аминофиллин, но-шпа
 - ✓ *комбинированные* — дитек, беродуал, бронхолитин, солутан
 - **Противоаллергические и десенсибилизирующие:**
 - ✓ *глюкокортикостероиды* — преднизолон, беклометазон, будесонид и др.
 - ✓ *стабилизаторы тучных клеток* — кромолин-натрия (интал), кетотифен
 - ✓ *H₁-гистаминоблокаторы* — димедрол, супрастин, тавегил, гистадин и др.
 - ✓ *антагонисты лейкотриеновых рецепторов* — зафирлукаст, монтелукаст



ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ

- ◆ ↑ **мышечную матку (утеротоники)**
 - **Стимулирующие родовую деятельность (вызывают тонические сокращения беременной матки):**
 - ✓ *биогенные* — окситоцин (2–5 ЕД), питуитрин, эстрон, динопрост, динопростон, простенон, витамины В₁, С
 - ✓ *растительные* — пахикарпин, хинин, масло касторовое
 - ✓ *синтетические* — изоверин, анаприлин, прозерин, соли кальция
 - **Для остановки маточных кровотечений (вызывают тетанические сокращения):**
 - ✓ *биогенные* — окситоцин (10 ЕД);
 - ✓ *растительные* — алкалоиды спорыньи (эргометрин, эрготамин, эрготал), а также сферофизин, барбарис, пастушья сумка, водяной перец и др.
 - ✓ *синтетические* — котарнина хлорид



ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ

◆ ↓ мускулатуру матки (утеро-, токолитики):

- *Бета-адреномиметики* — сальбутамол, партусистен, ритодрин
- *Холиноблокаторы* — атропина сульфат
- *Гормональные препараты* — гестагены (прогестерон, норколут)
- *Средства для наркоза* — азота закись
- *Транквилизаторы* — сибазон
- *Витаминные препараты* — токоферола ацетат
- *Разные* — магния сульфат



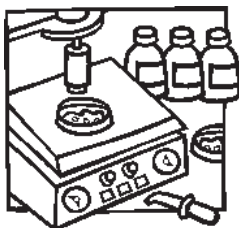
Раздел XI
ФАРМАКОТОКСИКОДИНАМИКА

Тема 30
**ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ:
ПРИЧИНЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ**



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

Государственная система сбора, научной оценки информации о побочных реакциях лекарственных средств при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных решений (*статья 29А, часть 5а Положения Фармацевтической Хартии законодательства ЕС*)





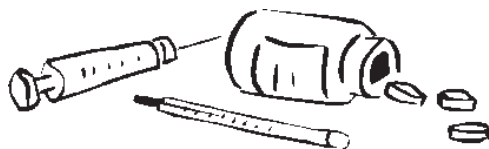
ПРИЧИНЫ НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ ФАРМНАДЗОРА

- ◆ Резкое увеличение имеющихся в арсенале врача лекарственных средств
- ◆ Поиск и создание лекарственных препаратов с высокой биологической активностью
- ◆ Трудности в выявлении побочных реакций лекарств и установлении их частоты и тяжести, медицинские ошибки
- ◆ Несовершенство системы доклинических и клинических исследований лекарств
- ◆ Увеличение некачественной и фальсифицированной фармацевтической продукции
- ◆ Горький опыт истории применения лекарств



ТРЕБОВАНИЯ К СОВРЕМЕННОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ

- ◆ Высокая эффективность
- ◆ Безопасность
- ◆ Доступность для пациента (невысокие расходы)
- ◆ Приемлемость для пациента





ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВ

| | | | |
|-----------------|--|--|---------------------|
| ФАЗА I | Пристрелочная, клинико-фармакологическая | Здоровые (или больные), изучение фармакокинетики, фармакодинамики | 20–50 человек |
| ФАЗА II | Клиническое исследование | Больные (обязательно контрольная группа пациентов), изучение фармакокинетики, фармакодинамики, определение эффективных доз | 60–300 |
| ФАЗА III | Официальные клинические испытания | Изучение эффективности, безопасности в диапазоне предлагаемых доз в сравнении с другими ЛС | 250–1000 и более |
| ФАЗА IV | Пострегистрационная (после поступления в аптеки) | Наблюдение за безопасностью и эффективностью, продолжение официальных исследований | 2000–10 000 и более |



СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ СВЯЗИ ПР/ПД С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВ

| | |
|---------------------|--|
| ОПРЕДЕЛЕННАЯ | Развитие ПР совпадает с развитием действия ЛС, реакция соответствует представлениям о ПД, при отмене устраняется, при повторном приеме вновь появляется |
| ВЕРОЯТНАЯ | Развитие ПР совпадает с развитием действия ЛС, реакция соответствует представлениям о ПД, при отмене устраняется, эффект нельзя объяснить текущим патологическим процессом |
| ВОЗМОЖНАЯ | Развитие ПР после приема ЛС, реакция соответствует представлениям о ПД, можно объяснить как проявлением патологического процесса, так и действием ЛС |
| УСЛОВНАЯ | Развитие ПР после приема ЛС, реакция не соответствует представлениям о начале действия ЛС, эффект невозможно объяснить текущим заболеванием |
| СОМНИТЕЛЬНАЯ | Случай не удовлетворяет указанным выше критериям |



КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1. ДОЗОЗАВИСИМЫЕ (тип А) — *органотоксические*

- ◆ Связанные с фармакологической активностью
- ◆ При передозировке ЛС
- ◆ При взаимодействии ЛС

2. НЕ СВЯЗАННЫЕ С ДОЗОЙ (тип В) — *непредсказуемые*

- ◆ Иммунологические реакции (аллергия, нарушения иммунобиологических свойств)
- ◆ Псевдоаллергические реакции
- ◆ Фармакогенетическая изменчивость (идиосинкразия)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

3. ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

- ◆ Адаптивные изменения
- ◆ При отмене ЛС (синдром «отмены», «отдачи», абстиненции)
- ◆ Органотоксическое действие

4. ОТСРОЧЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ◆ Бластомогенное (канцерогенное)
- ◆ Связанные с репродуктивной функцией и плодом (пониженная фертильность, мутагенность, тератогенность, эмбрио- и фетотоксичность)
- ◆ Препараты в грудном молоке





ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Не связанные с действием ЛС

- ◆ Особенности организма больного (возрастные, половые, генетические, склонность к аллергии, специфика хода заболевания, вредные привычки и др.)
- ◆ Внешние относительно больного факторы (проводимая врачом фармакотерапия, экологические, рабочие условия и пр.)

Связанные с действием ЛС

- ◆ Особенности клинико-фармакологической характеристики ЛС
- ◆ Адекватность его выбора
- ◆ Метод применения ЛС
- ◆ Взаимодействия препаратов при полипрагмазии

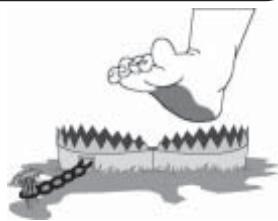
Связанные с качеством ЛС

- ◆ Субстандартные ЛС
- ◆ Фальсифицированные ЛС



НОВЫЕ ОБСТОЯТЕЛЬСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

- ◆ Расширение практики самолечения
- ◆ Безрецептурный отпуск ЛС
- ◆ Бесконтрольное рекламирование ЛС
- ◆ Нелегальная продажа лекарств и наркотических средств через Интернет
- ◆ Увеличение производства и продажи фальсифицированных и субстандартных ЛС
- ◆ Увеличение применения средств народной медицины за пределами стран, имеющих культурные традиции их использования
- ◆ Увеличение применения гомеопатических и фитопрепаратов, БАД в комплексе с другими ЛС и возможность возникновения ПР при их взаимодействии





ОСНОВНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

◆ РАЗВИТИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС



◆ ПРОИЗВОДСТВО И ВЫПУСК НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК НОВЫХ БОЛЕЕ КАЧЕСТВЕННЫХ И БЕЗОПАСНЫХ ЛС



ПОДХОДЫ К ОБЪЕКТИВНОМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

ЭПИЗОДИЧЕСКИЕ
СЛУЧАЙНЫЕ
СООБЩЕНИЯ

ДОБРОВОЛЬНЫЕ
ОРГАНИЗОВАННЫЕ
СООБЩЕНИЯ
(карты спонтанных
сообщений)

МЕТОДЫ

ДРУГИЕ СИСТЕМЫ
ОРГАНИЗАЦИИ НАБЛЮДЕНИЙ
(проспективные, ретроспективные,
популяционная статистика
и пр.)



МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СООБЩЕНИЙ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



В УКРАИНЕ ОРГАНИЗОВАНЫ

- 1996 г.** Центр побочного действия ЛС в составе Фармакологического комитета МЗ Украины
- 1999 г.** Отдел фармакологического надзора в составе Государственного фармакологического центра МЗ Украины
- 2002 г.** Украина стала членом программы ВОЗ по мониторингу лекарств





ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ В УКРАИНЕ

- ◆ Закон Украины «О лекарственных средствах», 1996 год
- ◆ «Порядок государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств», утвержденный постановлением Кабинета Министров Украины № 1422 от 13.09.2000 г.
- ◆ Руководства Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH)
- ◆ Директива Совета Европейского экономического сообщества по вопросам фармакологического надзора 75/319 ЕЭС с дополнениями



НОРМАТИВНАЯ БАЗА ПО ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМНАДЗОРА В УКРАИНЕ

- ◆ Приказы МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г., № 51 от 08.02.2001 г., № 292 от 16.07.2001 г., регламентирующие создание и проведение системы фармакологического надзора за побочными реакциями лекарственных средств на территории Украины



- ◆ Приказ МЗ Украины № 898 от 27.12.2006 г. «Об утверждении Порядка осуществления надзора за побочными реакциями лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению»





О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ ЛЕКАРСТВ УВЕДОМЛЯЮТ

- ◆ Врачи всех специальностей, ЛПУ, медицинские учебные и научно-исследовательские учреждения независимо от подчиненности и форм собственности — форма 137/о
- ◆ Производители лекарств или их представители, фармацевты
- ◆ Государственная инспекция по контролю качества ЛС
- ◆ Уполномоченные международные организации (ВОЗ, ЕС)
- ◆ Организации, представляющие интересы потребителей



О ЧЕМ НЕОБХОДИМО СООБЩАТЬ

О всех побочных реакциях / действиях зарегистрированных в Украине ЛС

1. **Неизвестных и непредвиденных** (не указанных в листе-вкладыше и инструкции для медицинского применения)
2. **Серьезных** (любых, приводящих к смерти, госпитализации, нетрудоспособности)
3. **Предвиденных вероятных** (имеющих достоверные доказательства)
4. **Возможных** (симптомы, заболевание, совпадающее по времени с началом действия ЛС)
5. **При взаимодействии ЛС**
6. **У беременных, во время лактации, на плод и новорожденных**
7. **При злоупотреблении и формировании зависимости**



ФОРМА 137/о

| | |
|--|--|
| Назва міністерства, іншого центрального органу виконавчої влади, органу місцевого самоврядування, у сфері управління яких перебуває заклад _____ Найменування та місцезнаходження закладу _____ Ідентифікаційний код СДРПОУ _____ | МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ Форма первинної облікової документації Форма № 137/о Затверджена наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898 |
| КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (далі — ПР) ЧИ ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ (далі — ВЕ) ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (далі — ЛЗ) ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ (заповнює лікар) | Вид повідомлення <input type="checkbox"/> первинне <input type="checkbox"/> остаточне |

I. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПАЦІЄНТА

| 1. Ініціали пацієнта | 2. Номер історії хвороби/амбулаторної карти | 3. Дата народження | | | 4. Вік, років | 5. Стать | 6. Настіток ПР | |
|---|---|--------------------|--------|-----|---------------|--|--|---|
| | | день | місяць | рік | | | <input type="checkbox"/> видужування без наслідків | <input type="checkbox"/> видужування з наслідками |
| 7. Клінічний діагноз <i>(із зазначенням шифру за МКХ-10)</i> | | | | | | 8. Інша важлива інформація <i>(дані анамнезу, дані лабораторно-інструментальних досліджень, алергологічний стан та ін.)</i> | | |

II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПР/ВЕ

| 9. Початок ПР/ВЕ / / / / | 10. Закінчення ПР / / / / | 11. ПР триває <input type="checkbox"/> | 13. Категорія ПР |
|---|------------------------------|--|--|
| 12. Опис ПР/Значення ВЕ ЛЗ <u>Випадок:</u> | | | <input type="checkbox"/> смерть пацієнта / / / / <input type="checkbox"/> загроза життя <input type="checkbox"/> госпіталізація амбулаторного пацієнта чи подовження терміну госпіталізації стаціонарного <input type="checkbox"/> тимчасова або значима непрацездатність, інвалідність <input type="checkbox"/> вроджені вади розвитку <input type="checkbox"/> нічого з вищезазначеного |

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ

| | | | | | |
|---|----------------------|-------------------------|--|------------------------------------|--|
| 14. ПЛЗ (<i>торгова назва, лікарська форма</i>) | 15. Виробник, країна | | | 16. Номер серії | |
| 17. Показання для призначення | 18. Разова доза | 19. Кратність приймання | 20. Спосіб уведення | 21. Початок терапії ПЛЗ / / / / | |
| 22. Чи стримував хворий ПЛЗ раніше? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> невідомо | | | 23. Якщо так, то які ПР виникли: <input type="checkbox"/> подібні <input type="checkbox"/> інші <input type="checkbox"/> невідомо | | |



ФОРМА 137/о

IV. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ

(за виключенням препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків ПР)

| 24. Супутні ЛЗ (торгова назва, лікарська форма) | 25. Разова доза | 26. Кратність приймання | 27. Спосіб уведення | 28. Дата призначення (від/до) |
|---|-----------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

V. ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ПР

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> Відміна ПЛЗ |
| Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ПР? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| <input type="checkbox"/> Повторне призначення ПЛЗ |
| Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ПЛЗ? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні |
| <input type="checkbox"/> Зниження дози ПЛЗ (зазначити, на скільки): |
| Чи відмічено поновлення ПР після зниження дози ПЛЗ? _ так _ ні |
| <input type="checkbox"/> Корекцію ПР не проводили |
| <input type="checkbox"/> Відміна супутніх ЛЗ (зазначити, які) |
| <input type="checkbox"/> Медикаментозна терапія ПР (зазначити ЛЗ, дозовий режим, тривалість призначення): |

VI. ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПР ТА ПЛЗ

| | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> визначений | <input type="checkbox"/> імовірний | <input type="checkbox"/> можливий | <input type="checkbox"/> сумнівний | <input type="checkbox"/> не підлягає класифікації |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|

VII. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА

| | | |
|-------------------------------------|--|-----------------|
| 29. П. І. Б. повідомника, тел./факс | 30. Назва та місцезнаходження лікувального закладу | Дата заповнення |
| | | Підпис |

Примітка. Усі графи повідомлення обов'язково повинні бути заповненими. Повідомлення направляються в **Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики УОЗ Одеської області державної адміністрації** протягом **15 діб** з моменту виникнення ПР за адресою: **65117, м. Одеса, вул. Ак. Заболотного, 32**; тел. (8048)711-98-97, e-mail: medstat@tm.odessa.ua; всі повідомлення про **серйозні ПР** одночасно повинні протягом **2 діб** відправлятися до відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: **01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18**, тел. (8044)286-75-05; e-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua



ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВ

- ◆ Определение причинно-следственных связей ПР
- ◆ Тяжесть течения заболевания может скрывать проявления негативных свойств ЛС
- ◆ Сложность количественной оценки реального вклада в развитие ПР нескольких одновременно назначаемых препаратов
- ◆ Неизвестна реальная частота возникновения ПР
- ◆ Выявление отсроченных проявлений ПР
- ◆ Личные привязанности и убеждения специалиста относительно эффективности и безопасности определенного ЛС



ЦЕЛЬ МОНИТОРИНГА ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ◆ Раннее выявление новых ПР
- ◆ Внесение изменений в инструкции
- ◆ Распространение информации
- ◆ Оценка преимуществ ЛС перед существующими



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Универсум Паблишинг, 1997. — 530 с.
2. Венгеровский А. И. Лекции по фармакологии / А. И. Венгеровский. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2006. — 704 с.
3. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту : підручник-довідник / С. М. Дроговоз, В. В. Страшний. — К., 2002. — 480 с.
4. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология. В 2-х т. / Б. Катцунг. — 2-е изд., доп. и перераб. — СПб. : Бином Диалект, 2007.
5. Кресюн В. И. Врачебная рецептура с общей фармакологией : рук. для студентов-медиков и врачей / В. И. Кресюн, В. В. Годован. — 2-е изд., доп. и перераб. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — С. 118-209.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М. : Новая Волна, 2007. — 1206 с.
7. Фармакологія / В. М. Бобирів, Ю. Ф. Крилов, І. С. Чекман [та ін]. — К. : Здоров'я, 1996. — 416 с.
8. Фармакологія / за ред. акад. І. С. Чекмана. — К. : Вища школа, 2001. — 490 с.
9. Фармакологія: общая, частная и основы клинической : учебник / под ред. В. М. Виноградова. — 2-е изд., доп. и перераб. — Л. : ВМА, 1985. — 515 с.
10. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. — Изд. 9-е, перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2006. — 736 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------|---|
| АГ | — артериальная гипертензия; в разд. VIII «Препараты, влияющие на иммунные процессы» — антиген |
| АДГ | — антидиуретический гормон (вазопрессин) |
| АКД | — артериальное кровяное давление |
| АКТГ | — адренокортикотропный гормон |
| АЛГ | — антилимфоцитарный глобулин |
| АПФ (АКФ) | — ангиотензинпревращающий (конвертирующий) фермент |
| АРП | — абсолютный рефрактерный период |
| АСК | — ацетилсалициловая кислота |
| АТ | — антитело |
| АТ-рецепторы | — ангиотензиновые рецепторы |
| АТГ | — антиtimoцитарный глобулин |
| АТФ | — аденозинтрифосфат |

| | |
|-----------------------------------|--|
| АХ | — ацетилхолин |
| АцКоА | — ацетилкоэнзим А |
| АЦХ | — ацетилхолинэстераза |
| АЦЦ | — ацетилцистеин |
| АЧТВ | — активное частичное тромбопластиновое время |
| БАВ | — биологически активные вещества |
| БОВ | — боевые отравляющие вещества |
| в/в | — внутривенное введение |
| в/м | — внутримышечное введение |
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения |
| ВЧД | — внутричерепное давление |
| ГАМК | — гамма-аминомасляная кислота |
| ГЗТ | — гиперчувствительность замедленного типа |
| ГнРГ | — гонадотропин-рилизинг-гормон |
| ГНТ | — гиперчувствительность немедленного типа |
| Гр ⁺ , Гр ⁻ | — грамположительная и грамотрицательная микрофлора |
| ГТФ | — гуанозинтрифосфат |
| ГЭБ | — гематоэнцефалический барьер |
| ДА | — дофамин |
| ДАД | — диастолическое артериальное давление |
| ДНК | — дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДОКСА | — дезоксикортикостерона ацетат |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт |
| ИБС | — ишемическая болезнь сердца |
| ИВЛ | — искусственная вентиляция легких |
| ИЗСД | — инсулинзависимый сахарный диабет |
| ИМАО | — ингибиторы моноаминоксидазы |
| ИНЗСД | — инсулиннезависимый сахарный диабет |
| ИПП | — ингибиторы протонной помпы |
| ИЦОГ | — ингибиторы циклооксигеназы |
| КА | — катехоламин |
| КОМТ | — катехолортометилтрансфераза |
| КОС | — кислотно-основное состояние |
| КРГ | — кортикотропин-рилизинг-гормон |
| КЩР | — кислотно-щелочное равновесие |
| ЛБ | — лекарственная болезнь |
| ЛВ | — лекарственное вещество |
| ЛГ | — лютеинизирующий гормон |
| ЛП | — липопротеины |
| ЛПВП | — липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | — липопротеины низкой плотности |
| ЛПОНП | — липопротеины очень низкой плотности |
| ЛППН | — липопротеины промежуточной плотности |
| ЛР | — лекарственная резистентность |
| ЛС | — лекарственное средство |
| ЛСД | — диэтиламид d-лизергиновой кислоты |
| ЛФ | — лекарственная форма |
| М- рецепторы | — мускариновые рецепторы |
| МА | — местный анестетик |
| МАК | — минимальная альвеолярная концентрация |
| МАО | — моноаминоксидаза |

| | | |
|------------------|---|---|
| МБК | — | минимальная бактерицидная концентрация |
| МИТ | — | монойодтиронин |
| МКБ | — | международная классификация болезней |
| МОК | — | минутный объем крови |
| МП | — | монопиковые инсулины |
| МПК | — | минимальная подавляющая концентрация |
| МРС-А | — | медленно реагирующая субстанция |
| НА | — | норадреналин |
| НАД | — | никотинамиддинуклеотид |
| НАДФ | — | никотинамиддинуклеотидфосфат |
| НГ | — | нефракционный гепарин |
| НК | — | никотиновая кислота |
| НМГ | — | низкомолекулярный гепарин |
| НПВС | — | нестероидные противовоспалительные средства |
| НС | — | нервная система |
| ОИМ | — | острый инфаркт миокарда |
| ОРВИ | — | острая респираторная вирусная инфекция |
| ОРП | — | относительный рефрактерный период |
| ОСН | — | острая сердечная недостаточность |
| ОЦК | — | объем циркулирующей крови |
| ПАБК | — | парааминобензойная кислота |
| ПАС | — | противоаритмические средства |
| ПАСК | — | парааминосалициловая кислота |
| ПАЭ | — | постантибиотический эффект |
| ПГ | — | простагландины |
| ПГ ₁₂ | — | простагландин I ₂ |
| ПГЕ ₂ | — | простагландин E ₂ |
| ПД | — | потенциал действия; в разд. XI «Фармакотоксикодинамика» — побочное действие |
| ПДК | — | предельно допустимые концентрации |
| п/к | — | подкожное введение |
| ПНЖК | — | полиненасыщенные жирные кислоты |
| ПОЛ | — | перекисное окисление липидов |
| ПП | — | потенциал покоя |
| ПР | — | побочная реакция (лекарств) |
| ПТГ | — | паратгормон |
| ПЦ | — | простациклин |
| РАС | — | ренинангиотензиновая система |
| РНК | — | рибонуклеиновая кислота |
| РФ | — | ретикулярная формация |
| С | — | серотонин |
| СА | — | сульфаниламиды |
| САД | — | систолическое артериальное давление |
| СА-узел | — | синоатриальный узел |
| СГ | — | сердечные гликозиды |
| СД | — | суточная доза |
| СЖК | — | свободные жирные кислоты |
| СИОЗС | — | селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |
| СКВ | — | системная красная волчанка |
| СН | — | сердечная недостаточность |
| СОЭ | — | скорость оседания эритроцитов |

| | | |
|------------|---|---|
| СП | — | суточная потребность |
| СПИД | — | синдром приобретенного иммунодефицита |
| ССС | — | сердечно-сосудистая система |
| СТГ | — | соматотропный гормон |
| $T_{1/2}$ | — | период полувыведения лекарства |
| T_3, T_4 | — | три-, тетраiodтиронин |
| ТАД | — | трициклические антидепрессанты |
| ТГ | — | триглицериды |
| ТГФ | — | тетрагидрофолат |
| ТТГ | — | тиреотропный гормон |
| TxA_2 | — | тромбоксан A_2 |
| УО | — | ударный объем (крови) |
| ФАД | — | флавинадениндинуклеотид |
| ФДЭ | — | фосфодиэстераза |
| ФМН | — | флавінмононуклеотид |
| ФНО | — | фактор некроза опухоли |
| ФОС | — | фосфорорганические соединения |
| ФСГ | — | фолликулостимулирующий гормон |
| ХЕ | — | хлебная единица |
| ХМ | — | хиломикроны |
| ХПН | — | хроническая почечная недостаточность |
| ХС | — | холестерин |
| ХСН | — | хроническая сердечная недостаточность |
| цАМФ | — | циклический аденозинмонофосфат |
| цГМФ | — | циклический гуанозинмонофосфат |
| ЦНС | — | центральная нервная система |
| ЦОГ | — | циклооксигеназа |
| ЦТЛ | — | цитотоксические лимфоциты |
| ЧСС | — | частота сердечных сокращений |
| ЧХГ | — | человеческий хорионический гонадотропин |
| ЩЖ | — | щитовидная железа |
| ЭДТА | — | этилендиаминтетрауксусная кислота |
| ЭКГ | — | электрокардиограмма |
| ЭРП | — | эффективный рефрактерный период |
| ЭЭГ | — | электроэнцефалограмма |
| ЯБ | — | язвенная болезнь |
| AV-узел | — | (arteriovenous) атриовентрикулярный узел |
| Н- | — | никотиновые рецепторы |
| $H_{1,2}$ | — | гистаминовые рецепторы |
| 5-HT | — | серотониновые рецепторы |
| D | — | дофаминовые рецепторы |
| ED | — | эффективная доза |
| GCP | — | (good clinical practice) доброкачественная клиническая практика (клинические исследования) |
| GDP | — | доброкачественная оптовая торговля |
| GLP | — | (good laboratory practice) доброкачественная лабораторная практика (доклинические исследования) |
| GMP | — | (good manufacture practice) доброкачественная производственная практика |
| GPP | — | доброкачественная розничная торговля |
| LD | — | (lethal dose) летальная доза |
| SH- | — | (sulhydryl) сульфгидрильные группы |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Раздел V | Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему | 3 |
| Тема 15. | Кардиотонические средства. Сердечные гликозиды. Негликозидные кардиотоники | 3 |
| Тема 16. | Противоаритмические средства | 14 |
| Тема 17. | Антиангинальные средства. Комплексная терапия инфаркта миокарда | 27 |
| Тема 18. | Диуретические средства. Комплексная терапия сердечной недостаточности. Урикозурические препараты | 43 |
| Тема 19. | Средства, регулирующие артериальное кровяное давление. Гипотензивные и гипертензивные средства | 61 |
| Тема 20. | Миотропные средства | 78 |
| Тема 21. | Средства, влияющие на кровообращение и микроциркуляцию | 85 |
| Раздел VI | Лекарственные средства, влияющие на обмен веществ | 96 |
| Тема 22. | Гормональные препараты полипептидной и аминокислотной структуры. Антигормональные средства | 96 |
| Тема 23. | Гормональные препараты стероидной структуры, их аналоги и антагонисты | 122 |
| Тема 24. | Витаминные препараты. Ферментные препараты и ингибиторы ферментов. Разные средства, влияющие на обмен веществ | 137 |
| Раздел VII | Препараты, влияющие на систему крови | 149 |
| Тема 25. | Средства, влияющие на эритропоэз. Кровезаменители | 149 |
| Тема 26. | Средства, влияющие на лейкопоэз и свертывание крови | 162 |
| Раздел VIII | Препараты, влияющие на иммунные процессы | 192 |
| Тема 27. | Иммунотропные и противоаллергические средства | 192 |
| Раздел IX | Фармакология неотложных состояний | 223 |
| Тема 28. | Фармакотерапия острых отравлений и экстремальных состояний | 223 |
| Раздел X | Фармакотерапия патологии отдельных систем | 242 |
| Тема 29. | Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения, дыхания, миометрий | 242 |
| Раздел XI | Фармакотоксикодинамика | 257 |
| Тема 30. | Проблема безопасности фармакотерапии: причины и пути ее решения | 257 |
| | Список литературы | 269 |
| | Список сокращений | 269 |

Наукове видання

ГОДОВАН Владлена Володимирівна

ФАРМАКОЛОГІЯ У РИСУНКАХ І СХЕМАХ

У 2-х томах

Том 2

Російською мовою

Провідний редактор **В. М. Попов**

Редактор **А. А. Гречанова**

Художній редактор **О. А. Шамшуріна**

Технічні редактори **Р. В. Мерешко, А. В. Попов**

Коректори **О. М. Фащевська, О. В. Титова**

Поліграфічні роботи **І. К. Каневський**

Підп. до друку 21.07.2009. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарн. Таймс. Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 16,81.

Обл.-вид. арк. 26,0. Тираж 1000. Зам. 1249.

Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.

Годован В. В.

- Г 59 Фармакологія у рисунках і схемах : у 2-х томах / за ред. В. Й. Кресюна. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2009. — Т. 2. — 276 с. — Рос. мова.
ISBN 978-966-443-019-4

У даному poradniku, що складається з двох томів, відображені питання загальної та спеціальної фармакології, стисло викладена історія створення лікарських засобів, подаються сучасні класифікації фармакологічних груп, узагальнені дані про фармакокінетику, фармакодинаміку і фармакотоксикодинаміку ліків, які застосовуються у сучасній медичній практиці. Матеріал висвітлений в інтеграції з іншими медико-біологічними та клінічними дисциплінами. Особливе, унікальне місце у виданні посідає схематичний виклад механізмів дії лікарських засобів та їх ефектів, що розвиваються в результаті цього.

Книга становить інтерес для лікарів, науковців, викладачів вищих медичних навчальних закладів, студентів.

ББК 52.81



Владлена Владимировна Годован принадлежит к новому поколению одесской школы фармакологов и клинических фармакологов, возглавляемой членом-корреспондентом АМН Украины, заслуженным деятелем науки и техники Украины, профессором В. И. Крессюном. Владлена Владимировна занимает в ней видное место. Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии Одесского государственного медицинского университета, ученый секретарь Одесского отделения Ассоциации фармакологов Украины, ведущий научный сотрудник Государственного фармакологического центра МЗ Украины, ученый секретарь специализированного совета. Основные направления научной деятельности — поиск и создание лекарственных средств на основе естественных метаболитов человеческого организма, в том числе координационных соединений германия с биолигандами; разработки в области клинической фармакологии гепатопротекторов и безопасности применения лекарственных средств.

Автор более 210 научных работ, в том числе 2 монографий, 30 учебных руководств, пособий, словарей на украинском, русском и английском языках, 14 патентов Украины и авторских свидетельств.