

*В. В. ГОДОВАН*

# ФАРМАКОЛОГИЯ В РИСУНКАХ И СХЕМАХ

*В 2-х томах*

Том 1



ОДЕССКИЙ  
МЕДУНИВЕРСИТЕТ



**В. В. Годован**

# **ФАРМАКОЛОГИЯ В РИСУНКАХ И СХЕМАХ**

*В 2-х томах*

Том 1

*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 978-966-443-018-7

Посвящается моему Учителю  
Валентину Иосифовичу Кресюну  
в знак благодарности за вложенный труд  
в учеников и последователей...

*Автор*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Каждая книга имеет свою предысторию. Решение о создании данного руководства обусловлено необычайным интересом врачей, преподавателей, интернов и студентов к лекциям, читаемым на кафедре.

Данное руководство представляет собой своеобразный экскурс по современной фармакологии. Фармакология стала не просто медицинской наукой о действии лекарств на живой организм. Она органично интегрировалась с биологией, неорганической и органической химией, биохимией, нормальной и патологической физиологией, нормальной и патологической анатомией, гистологией, микробиологией, иммунологией, всеми клиническими дисциплинами и, конечно, фармацией, наукой об «искусстве изготовления лекарств». Если в прошлые столетия наблюдалось разделение «учения о лекарствах»: отдельно выделялась «аптекарская ветвь» (фармация), отдельно — врачевание (собственно фармакология), то в настоящее время отмечается тесное переплетение этих наук, исходящее из понимания того, что в жизни все происходит по единым биологическим законам. Это требует от современного врача, использующего лекарственные средства с лечебно-профилактическими целями, глубоких знаний фармакологии.

На что хотелось бы обратить особое внимание читателей. Во-первых, вследствие огромного информационного потока, связанного с невероятно большим количеством оригинальных (брендовых) препаратов и тысячами их воспроизведенных копий (генериков) с разнообразными коммерческими названиями, существенно изменилось понимание фармакологии и методов ее познания. У современного врача, овладевающего фармакологией, должно формироваться, прежде всего, общее представление о той или иной группе лекарственных средств, а не просто «заучивание» фармакологических характеристик отдельных препаратов. Поэтому в данной книге автор акцентировал внимание на основополагающих моментах, привлекающих читателей на понимание общих закономерностей действия каждой фармакологической группы лекарственных средств. Это, вне сомнения, поможет врачу в дальнейшем индивидуализировать на-

значающую фармакотерапию, а также хорошо ориентироваться в информационном пространстве при появлении новых оригинальных и генерических лекарственных средств.

Схематичное, в виде графиков, рисунков, таблиц, изложение материала поможет читателю выделить главные моменты в фармакокинетике, фармакодинамике, показаниях и противопоказаниях к назначению, нежелательных эффектах отдельных групп препаратов. Однако это не исключает необходимости глубокого изучения монографической, справочной и периодической литературы.

Руководствуясь главным врачебным принципом «Не навреди», врач должен основывать выбор назначаемого препарата не просто на показаниях, изложенных в инструкции по клиническому применению или справочниках, а на глубоком понимании индивидуальных особенностей личности и организма пациента в сопоставлении с особенностями фармакокинетики, фармакодинамики и нежелательных эффектов данного лекарственного средства. Учитывая то обстоятельство, что главные требования, предъявляемые к современной фармакотерапии, — это максимальная индивидуализация, эффективность, рациональность и, самое главное, безопасность, врач при назначении лекарственных средств особое внимание должен уделять возможному развитию нежелательных эффектов. Согласно современным требованиям к «лекарственной безопасности», каждый врач обязан (!) информировать больного о возможных отрицательных последствиях назначаемой фармакотерапии.

Эти цели и преследовал автор в предлагаемом широкому кругу читателей научно-практическом руководстве.

И последнее. Никому нельзя забывать, что «только в умелых руках вещество становится лекарством, а в неумелых — ядом».

***Член-корреспондент АМН Украины,  
заслуженный деятель науки и техники Украины,  
доктор медицинских наук, профессор  
В. И. Кресюн***

*Раздел I*  
**ВВЕДЕНИЕ В СПЕЦИАЛЬНОСТЬ**

*Тема 1*  
**ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**



**КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ ОГМУ**



**БОРИСОВ**  
Петр Яковлевич  
(1902–1916)



**ЛАВРОВ**  
Давид Мелитонович  
(1921–1928)



**ЦЫГАНОВ**  
Сергей Васильевич  
(1928–1958)



**МАКСИМОВИЧ**  
Ярослав Борисович  
(1960–1985)



**КРЕСЮН** Валентин Иосифович  
член-корреспондент АМН Украины,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки и техники  
Украины. Возглавляет кафедру  
с 1985 года



## КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ОГМУ

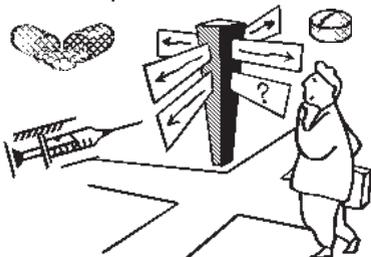
- Курс общей и частной фармакологии (3-й курс медицинского, педиатрического и медико-профилактического факультетов, 2–3-й курсы стоматологического факультета, 3–4-й курсы фармацевтического факультета)
- Курс клинической фармакологии (4-й курс стоматологического факультета, 6-й курс медицинского, педиатрического и медико-профилактического факультетов)
- Курсы по клинической фармации и фармакотерапии (4–5-й курсы фармацевтического факультета)
- Элективный курс «Система фармакологического надзора в мире и в Украине» (6-й курс медицинского факультета)
- Цикловые занятия по клинической фармакологии для врачей-интернов, клинординаторов, провизоров-интернов, предаттестационные циклы



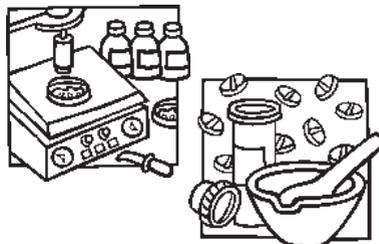
## ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ

### Лекарство (*Pharmakon*)

**Фармакология** —  
медико-биологическая  
наука о взаимодействии  
лекарств с живыми  
организмами



**Фармация** —  
наука о строении, свойствах,  
изготовлении  
и доведении до пациента  
лекарств





## ФАРМАКОЛОГИЯ

### Направления

- Теоретическая
- Экспериментальная
- Клиническая
- *Специальные:* педиатрическая, гериатрическая, радиационная, иммунофармакология, психофармакология, фармакогенетика, хронофармакология и др.



### Виды фармакотерапии

- Этиотропная
- Патогенетическая
- Симптоматическая
- Заместительная
- Профилактическая



## ФАРМАКОЛОГИЯ

- ◆ **Врачебная рецептура** — раздел, изучающий порядок и правила прописывания лекарств
- ◆ **Фармакокинетика** — раздел, изучающий судьбу лекарства с момента введения и до выведения из организма
- ◆ **Фармакодинамика** — раздел, изучающий все те изменения, которые происходят в результате взаимодействия лекарства с организмом
- ◆ **Фармакотоксикодинамика** — раздел, изучающий нежелательные проявления лекарств





## ТЕРМИНОЛОГИЯ

- **Лекарственное сырье** — это продукты растительного, животного, минерального, бактериального, грибкового и синтетического происхождения, из которых получают лекарственное вещество
- **Лекарственное вещество (ЛВ)** — это индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество, используемое в качестве лекарственного средства
- **Лекарственное средство (ЛС, лекарство)** — это средство, включающее одно или несколько ЛВ и разрешенное для клинического применения уполномоченным на то органом страны (Государственный фармакологический центр МЗ Украины)
- **Лекарственный препарат** — это ЛВ в виде определенной лекарственной формы
- **Лекарственная форма** — это состояние ЛВ, удобное для практического применения с целью получения лечебного или профилактического воздействия



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

### По назначению:

- ◆ дозированные
- ◆ недозированные

### По консистенции:

- ◆ твердые (порошки, капсулы, таблетки, драже, присыпки и др.)
- ◆ жидкие (настои, отвары, настойки, капли, растворы, суспензии, эмульсии и др.)
- ◆ мягкие (суппозитории, пластыри, мази, линименты и др.)

### По изготовлению:

- ◆ магистральные
- ◆ официнальные





## ДОЗА

(греч. *dosis* — прием, порция) — это количество лекарственного вещества, выражаемое в единицах:

- весовых (... 0,001, 0,01, 0,1, 1,0, 10,0 ... г)
- объемных (... 0,1, 1, 10 ... мл)
- биологических (УЕ, ЕД, МЕ)

### Виды доз:

- ◆ **разовая** (*dosis pro dosi*): минимально действующая, среднетерапевтическая, высшая разовая, ударная, поддерживающая
- ◆ **суточная** (*dosis pro die*)
- ◆ **курсовая** (*dosis pro cursus*)
- ◆ **эффективная** (ЕД<sub>50</sub>)



## РЕЦЕПТ

(лат. *recipere* — взять) — это письменное предписание врача фармацевту о приготовлении, отпуске лекарственного препарата определенному лицу с указанием способа применения

I. *Iscriptio*

{ Поликлиника № 1 г. Одессы  
г. Одесса, ул. Мизикевича, 15, тел. 733-33-33  
Дата — 10 сентября 2008 г.  
Больной — Иванов И. И., 56 лет  
Врач — Безымянный С. С.

II. *Praepositio*

Rp.: Pyridoxini hydrochloridi 0,002

III. *Designatio materialium*

Acidi nicotiniци 0,025

Sacchari 0,3

IV. *Subscriptio*

M. f. pulvis. D. t. d. N. 12

V. *Signatura*

S. По 1 порошку 4 раза в день

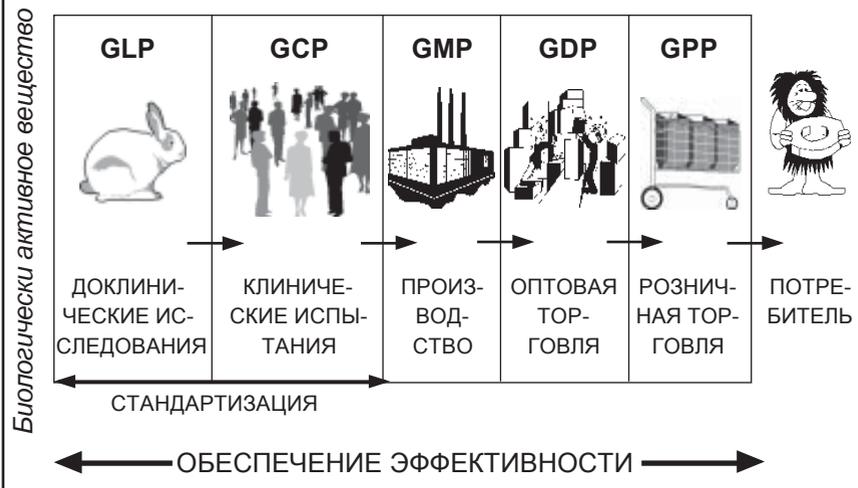
VI. *Nomen medici*

Подпись

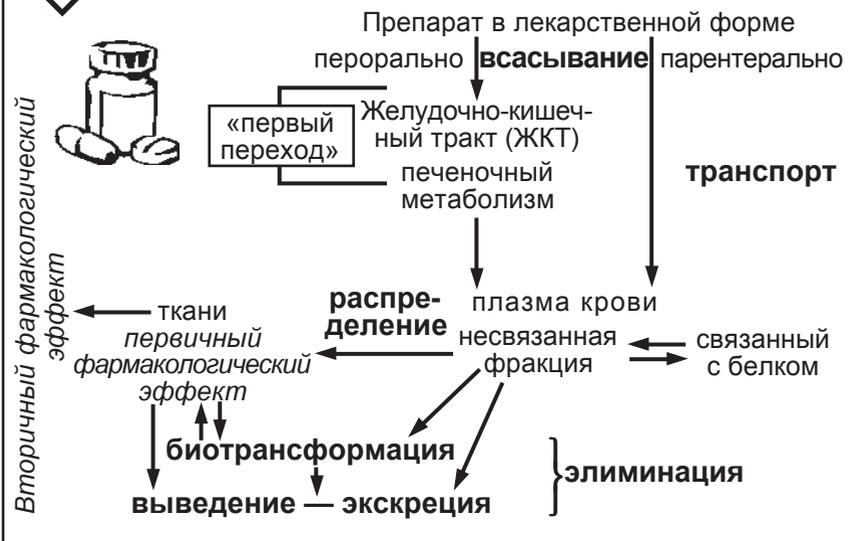
Печать



## СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МИРОВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ



## ФАРМАКОКИНЕТИКА





## ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

### Энтеральные

- Пероральный (*per os*)
- Сублингвальный, буккальный
- Ректальный (*per rectum*)
- Через зонд



### Парентеральные

- Инъекционные: подкожный (п/к), внутрикожный (в/к), внутримышечный (в/м), внутривенный (в/в), внутриартериальный, внутрикостный и т. д.
- Аппликационный (накожный)
- Ингаляционный
- Внутриполостной

**Биодоступность** — количество препарата, достигающего системного тока крови в процентах от введенной дозы (в/в — 100 %)

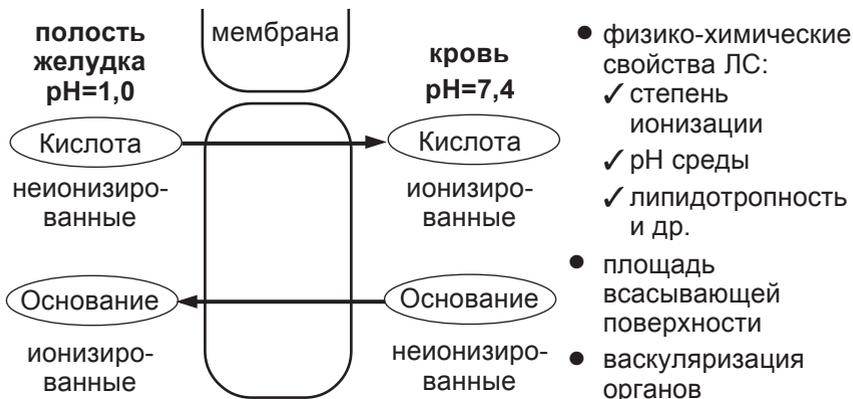
**Биоэквивалентность** — степень выраженности терапевтического эффекта при достижении эквивалентных концентраций ЛС в крови



## ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

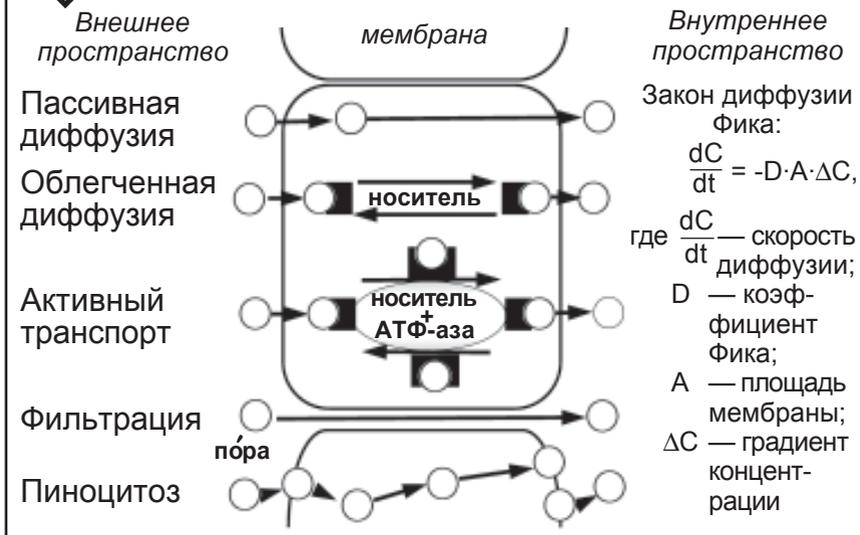
### Барьеры

слизистая желудка, кишечника, кожа, капиллярная стенка, гематоэнцефалический, плацентарный и др.





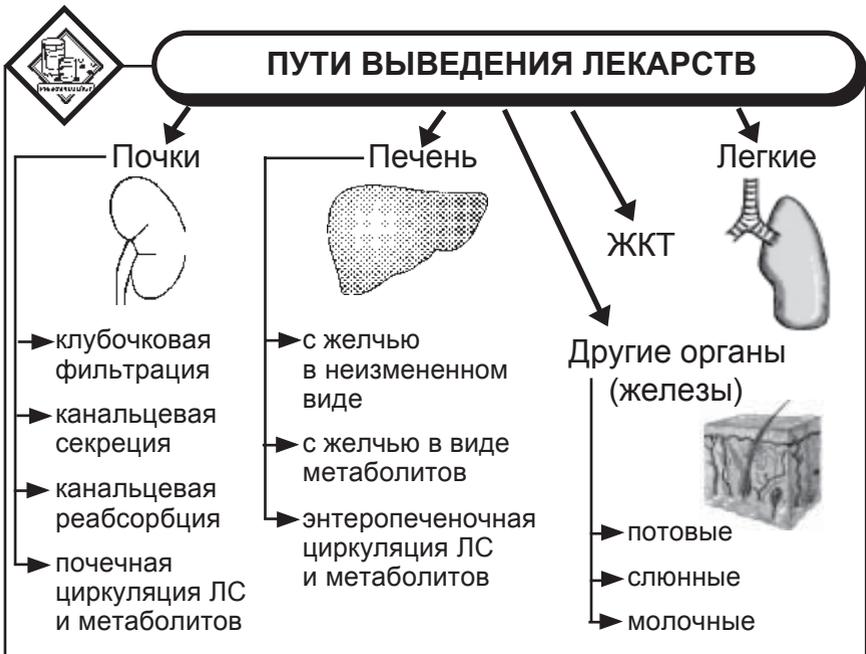
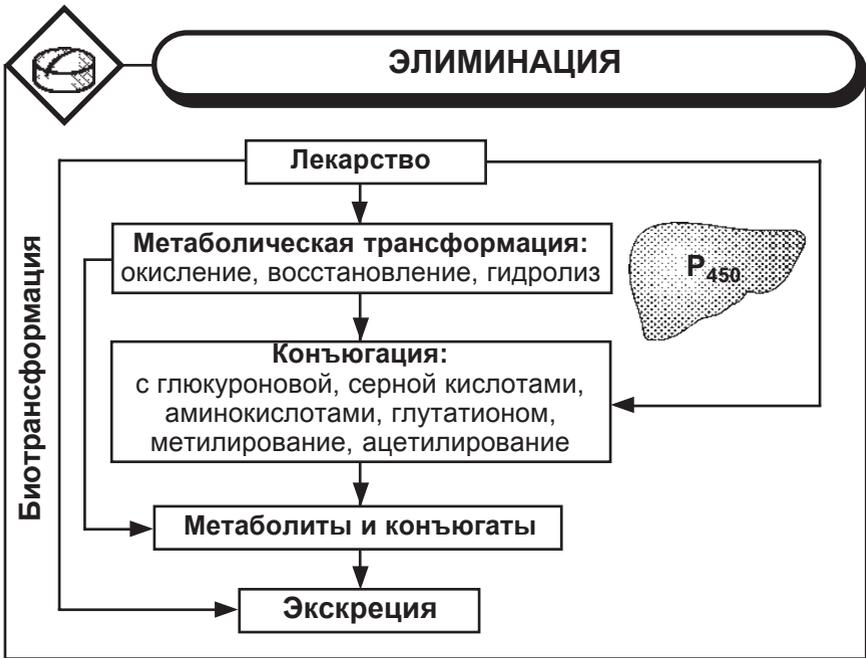
## ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВ



## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

- **Связь с белками крови:**
  - ✓ *неспецифическими* (альбуминами, в меньшей степени —  $\alpha$ -,  $\beta$ -глобулинами)
  - ✓ *специфическими* (цианокобаламин — транскобаламином, ионы железа — трансферрином, меди — церулоплазмином и др.)
- **Регионарный кровоток:** сначала в хорошо васкуляризированные органы и ткани, затем в плохо кровоснабжаемые
- **Физико-химические свойства лекарства** (полярность, коэффициент распределения в системе липид/вода и др.)
- **Объем распределения ( $V_d$ )** — гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения в концентрации, равной концентрации в плазме крови

$$V_d \text{ (в плазме)} = 0,05 \text{ л/кг}$$





## ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

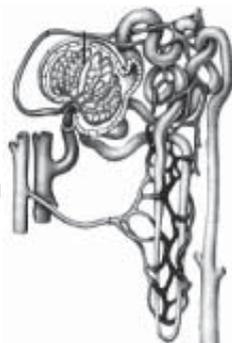
### На почечную экскрецию влияют:

- степень связывания лекарства с белками плазмы
- скорость клубочковой фильтрации
- канальцевая секреция
- канальцевая реабсорбция
- pH мочи, ионизация и др.

**Общий клиренс ( $Cl_t$ , мл/мин, л/ч)** — условный объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени

**Почечный клиренс ( $Cl_R$ )** — условный объем, освобождающийся от ЛС за единицу времени за счёт выделения его почками

$$Cl_R = \frac{C \text{ в моче (мкг/мл)} \cdot V \text{ мочеотделения (мл/мин)}}{C \text{ в плазме (мкг/мл)}}$$



## ОСНОВНЫЕ ФАРМАКО-КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

- ◆ **Константа скорости абсорбции ( $K_{01}$ , ч<sup>-1</sup>, мин<sup>-1</sup>)** — скорость поступления препарата из места введения в системный кровоток
- ◆ **Период полуабсорбции ( $T_{1/2a}$ , ч, мин)** — время, необходимое для абсорбции из места введения в системный кровоток 50 % введенной дозы
- ◆ **Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ , ч, мин)** — время достижения максимальной концентрации препарата в крови
- ◆ **Время полувыведения ( $T_{1/2}$ , ч, мин)** — период, за который выводится 50 % введенной дозы
- ◆ **Константа скорости элиминации ( $K_{el}$  или  $K_{эл}$ , ч<sup>-1</sup>, мин<sup>-1</sup>)** — скорость исчезновения (элиминации) препарата из организма
- ◆ **Константа скорости экскреции ( $K_{ex}$ , ч<sup>-1</sup>, мин<sup>-1</sup>)** — скорость выделения ЛС с экскретом (мочой, желчью, слюной, потом, молоком и др.)



## ФАРМАКОДИНАМИКА

### Виды действия лекарств

- Местное и резорбтивное: прямое и не прямое (косвенное, рефлекторное)
- Специфическое и неспецифическое
- Избирательное и неизбирательное
- Обратимое и необратимое
- Главное и побочное (сопутствующее)
- Желательное и нежелательное (отрицательное)



## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

### Взаимодействие с биосубстратом

- **Физическое и физико-химическое** (редко; лекарства, выделяемые в неизмененном виде)
- **Химическое** — образование:
  - ✓ координационных ковалентных связей
  - ✓ стабильных комплексов (например, хелатных, антидотов)
  - ✓ ионных (электростатических) связей
  - ✓ дипольное взаимодействие
  - ✓ ван-дер-ваальсовых
  - ✓ гидрофобных

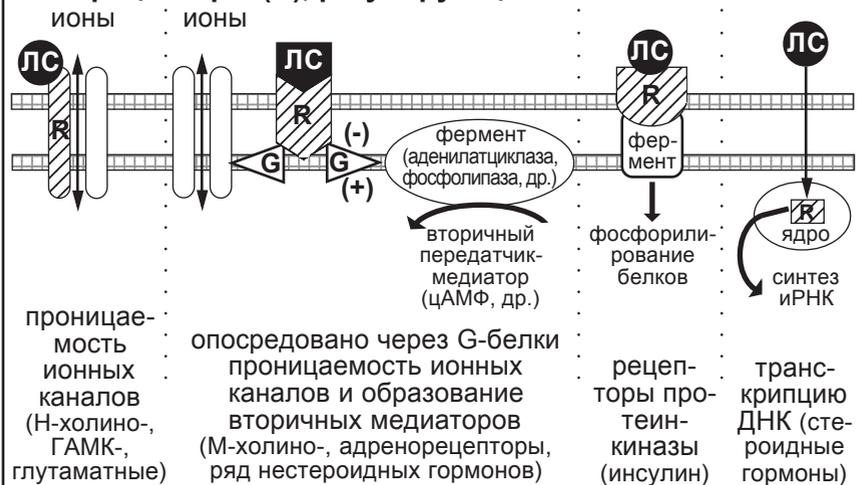




## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Воздействие:

- на рецепторы (R), регулирующие:



## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

### Некоторые типы и подтипы рецепторов

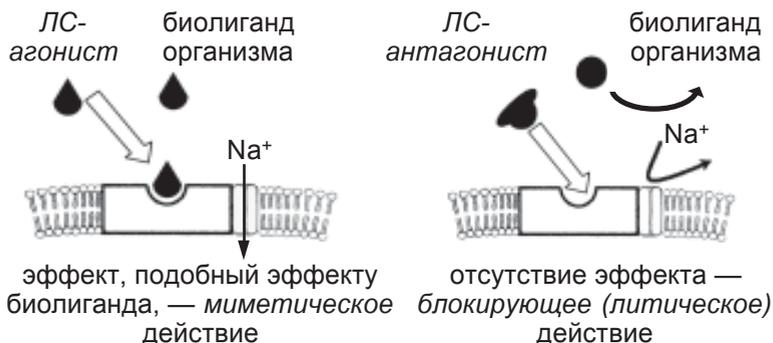
- ✓ Холинергические: мускариновые ( $M_1, M_2, M_3, M_4, M_5$ ); никотиновые ( $N_M, N_N$ )
- ✓ Адренергические: альфа- ( $\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}, \alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$ ); бета- ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ )
- ✓ Дофаминовые:  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5$
- ✓ Серотониновые: 5-НТ<sub>1-7</sub>
- ✓ ГАМК:  $GABA_A, GABA_B, GABA_C$
- ✓ Гистаминовые:  $H_1, H_2, H_3$
- ✓ Брاديкининовые:  $B_1, B_2$
- ✓ Ангиотензивные:  $AT_1, AT_2$
- ✓ Пуринергические:  $P_1$  (аденозиновые —  $A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3$ ),  $P_{2X}, P_{2Y}, P_{2Z}, P_{2U}, P_{2T}$
- ✓ Опиоидные:  $\mu, \kappa, \delta, \epsilon, \sigma$
- ✓ Возбуждающих аминокислот (ионотропные): NMDA, AMPA, каинатные
- ✓ Лейкотриеновые:  $LTB_4, LTD_4, LTC_4$
- ✓ Простаноидные: DP, FP, IP, TP, EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>
- ✓ Нейропептида Y:  $Y_1, Y_2$
- ✓ Холецистокининовые:  $ССК_A, ССК_B$



## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Обладая аффинитетом (сродством) к рецептору, ЛС проявляют:

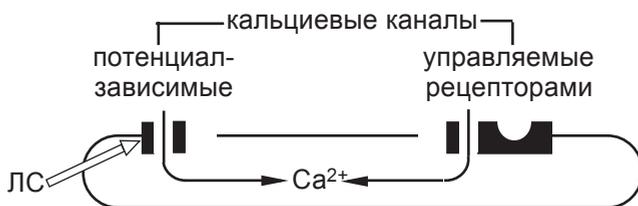
- ◆ агонизм (полный, частичный)
- ◆ антагонизм (конкурентный, неконкурентный)
- ◆ агонизм-антагонизм



## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Воздействие:

- на ионные каналы (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и др.) — активаторы и блокаторы



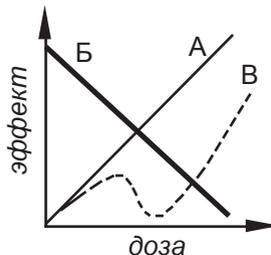
- на ферменты (МАО, АЦХ, цАМФ, ЦОГ и др.) — ингибиторы
- на транспортные системы (белки-переносчики, осуществляющие, например, нейрональный захват норадреналина) — активаторы и ингибиторы
- на гены





## ФАКТОРЫ, ОТ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- **Физико-химические свойства лекарства, его качество** (субстандартные и фальсифицированные препараты), **доза** (А — прямо пропорционально, Б — обратно пропорционально, В — стохастически)
- **Состояние больного** (возраст, масса тела, пол, беременность, лактация, степень тяжести основного и сопутствующего заболеваний, аллергический статус, этнический и генетический факторы)
- **Внешние относительно больного факторы** (климат, экология, условия работы, суточные и сезонные ритмы, проводимая врачом терапия, полипрагмазия и др.)



## ПОВТОРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

- ✓ **Кумуляция** (материальная и функциональная)
- ✓ **Сенсибилизация** (идиосинкразия)
- ✓ **Толерантность** (привыкание, резистентность), тахифилаксия
- ✓ **Эффект последействия**
- ✓ **Синдром «отмены»**
- ✓ **Синдром «отдачи»** (рикошета)
- ✓ **Лекарственная зависимость** (психическая, физическая), **синдром абстиненции** (лишения)





## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

### Полипрагмазия — одновременное назначение большого количества препаратов

➤ **Фармацевтическое** (при в/в введениях или применении двух веществ в одном препарате)

➤ **Фармакологическое**

● **Фармакокинетическое:**

- ✓ на этапе абсорбции
- ✓ за счет вытеснения из связи с белками
- ✓ на этапе распределения в тканях
- ✓ во время метаболизма (индукторы, ингибиторы микросомального окисления)
- ✓ на этапе выведения



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

● **Фармакодинамическое**

◆ **Синергизм:**

✓ суммация (аддиция):  $A1/2 + B1/2 = 1$

✓ потенцирование (супрааддиция):

$$A1/2 + B1/2 > 1$$

◆ **Антагонизм** (антидотизм):  $A1/2 + B1/2 < 1$

✓ физический

✓ химический

✓ физиологический (функциональный): конкурентный, неконкурентный, независимый

◆ **Синергоантагонизм**





## ФАРМАКОТОКСИКОДИНАМИКА

**Безопасность ЛС** — отсутствие серьезных и непредвиденных побочных реакций/действий при клинических испытаниях или медицинском применении ЛС



**Побочное действие (ПД)** — любая нежелательная реакция, обусловленная фармакологическими свойствами ЛС и наблюдаемая исключительно в терапевтических дозах

**Побочная реакция (ПР)** — нежелательная для здоровья, опасная реакция при условии, что не может быть исключена связь между реакцией и применением ЛС

**Побочное явление** — какое-либо неблагоприятное клиническое проявление при применении ЛС, необязательно связанное с его назначением (симптом, заболевание, совпавшее по времени с применением ЛС)



## ВИДЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- **Токсическое:** как правило, на клеточном, органном и системном уровнях
- **Аллергические реакции:** немедленного и замедленного типов
- **Идиосинкразия:** генетически обусловленная извращенная реакция организма на лекарство (например, недостаточность, отсутствие ферментов, участвующих в метаболизме ЛС)
- **Мутагенное:** способность воздействовать на генетическом уровне, вызывая мутации у нескольких поколений
- **Бластомогенное:** способность вызывать новообразования как доброкачественные, так и злокачественные (*канцерогенное*)
- **Тератогенное:** способность вызывать уродства у зародыша (в первом триместре беременности)
- **Эмбрио- и фетотоксическое:** способность токсически воздействовать на эмбрион и плод соответственно, вызывая нарушения нормальной деятельности вплоть до смерти



## ПРЕПАРАТЫ, ИЗВЕСТНЫЕ СВОИМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Препарат	Дата	Побочное действие	Исход
Стрептоцид	1937	Повреждение печени	Изменен растворитель
Талидомид	1961	Фокомелии	Запрещен
Левомецетин	1966	Дискразии крови	Огранич. исполъз.
Клиохинол	1975	Миопатическая невропатия	Запрещен
Беноксапрофен	1982	Повреждение печени	То же
Зомепирак	1983	Анафиласия	«
Индопрофен	1984	Желудочно-кишечные кровотечения, перфорации	«
Осмозин	1984	То же	«
Бутадион	1984	Дискразии крови	Огранич. исполъз.
Аспирин	1986	Синдром Рейно (дети)	То же
Спиринолактон	1988	Карцинома у животных	«
Метипранолол	1990	Передний увеит	Запрещен
Теродилин	1991	Сердечные аритмии	То же



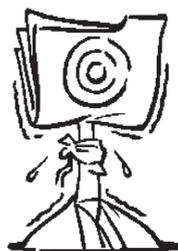
## КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### 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 (синдромы «отмены», «отдачи», абстиненции)
- Органотоксическое действие



### 4. Отсроченное действие

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



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР** — это государственная система сбора, научной оценки информации о побочных реакциях ЛС при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных решений (см. раздел XII)



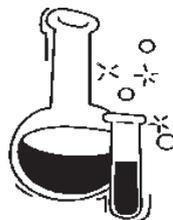
## Раздел II ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

### Тема 2 ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ И АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



#### ОБЩЕПРИНЯТАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

- ◆ **Дезинфицирующие средства** — это лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний *во внешней среде*
- ◆ **Антисептические средства** — это лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний *наружно на поверхности тела*
- ◆ **Химиотерапевтические средства** — это средства, подавляющие жизнедеятельность возбудителей *в макроорганизме*, то есть обладающие общим (резорбтивным) действием





## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ, ПРОТИВОПАЗИТАРНЫХ СРЕДСТВ

- Дезинфицирующие и антисептические
- Химиотерапевтические:
  - *антибиотики*
  - *сульфаниламиды*
  - *разной химической структуры* (производные нитрофурана, 8-оксихинолина, имидазола, хиноксалина, нафтиридина, фторхинолоны)
  - *по специальным показаниям:*
    - ✓ противотуберкулезные
    - ✓ противогельминтозные
    - ✓ противосифилитические
    - ✓ противовирусные
    - ✓ противопротозойные
    - ✓ противоопухолевые
    - ✓ противомикозные



## КЛАССИФИКАЦИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

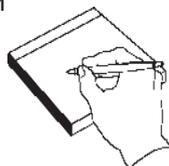
- **Галогеносодержащие соединения:** препараты хлора (хлорамин, хлоргексидин, пантоцид и др.) и йода (раствор йода спиртовый, раствор Люголя, йодиол, поливидон-йод и др.)
- **Окислители:** перекись водорода, калия перманганат, натрия гипохлорит (амукин)
- **Кислоты и щелочи:** кислота салициловая, раствор аммиака, бензоилпероксид и др.
- **Фенолы:** резорцин, поликрезулен (ваготил) и др.
- **Дегти, смолы, минеральные масла, продукты переработки нефти:** деготь березовый, ихтиол, нефть нафталанская, озокерит медицинский, винизоль, цитраль, сульсен и др.
- **Альдегиды и спирты:** формальдегид, цидипол, гексаметилентетрамин (уротропин), спирт этиловый
- **Соединения металлов:** серебра нитрат, протаргол, меди сульфат, оксид цинка, цинка сульфат и др.
- **Красители:** бриллиантовый зеленый, этакридина лактат, метиленовый синий
- **Детергенты и мыла:** церигель, роккал, этоний, декаметоксин, мирамистин, зеленое и калийное мыло и др.
- **Производные разных химических групп:** нитрофурана (фурацилин), тиосемикарбазона (фарингосепт) и др.
- **Средства природного происхождения:** шалфей, календула, ромашка, новоиманин, хлорофиллипт, эктерицид, лизоцим и др.



## ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

### Дезинфицирующие средства

- ◆ Бактерицидное действие
- ◆ Безопасность для лиц, соприкасающихся с ними
- ◆ Не повреждать обрабатываемые предметы
- ◆ Быть химически стойкими
- ◆ Доступны для широкого применения



### Антисептические средства

- ◆ Бактерицидное и бактериостатическое действие
- ◆ Не вызывать повреждения и раздражения тканей
- ◆ Не оказывать резорбтивное действие
- ◆ Не обладать аллергизирующими свойствами
- ◆ Не нарушать процессы регенерации

### Химиотерапевтические средства

- ◆ Бактерицидное и бактериостатическое действие
- ◆ Не нарушать основные функции организма



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИСЕПТИЧЕСКИХ (ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ) И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Показатель	Антисептические (дезинфицирующие)	Химиотерапевтические
Основной механизм действия	Неспецифическое — коагуляция белков микробной клетки	Избирательное
Антимикробная активность	Относительно низкая	Относительно высокая
Спектр антимикробного действия	Очень широкий	Узкий (на отдельные виды)
Характер действия	В основном бактерицидный	Бактериостатический и бактерицидный
Токсичность для макроорганизма	Как правило, высокая	Как правило, низкая
Способы применения	Местное	Резорбтивное, местное
Привыкание микроорганизмов	Редко, практического значения не имеет	Быстро и к большинству препаратов



## УСЛОВИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

- Химическая структура, физические и химические свойства
- Концентрация, степень диссоциации
- pH среды
- Время (экспозиция)
- Температура
- Вид микроорганизма, способность к спорообразованию
- Число микробных тел
- Свойства субстрата (белок, гной и пр.), в котором осуществляется действие препарата



## ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- ✓ Дезинфекция
- ✓ Лечение и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек
- ✓ Консерванты в пищевой и медицинской промышленности
- ✓ Антидотная терапия (перманганат калия, метиленовый синий)





## ГАЛОГЕНЫ (Cl<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>)

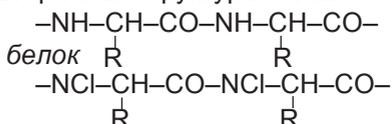
Препараты хлора:  
*хлорамин, хлоргексидин,  
пантоцид*

Препараты йода: *раствор  
йода спиртовой, раствор  
Люголя, йодополимеры*  
(йодиол, поливидон-йод и др.)

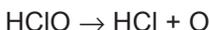
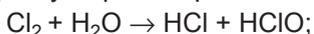
### Механизм действия

*Бактерицидное:*

Хлор замещает атом водорода, вследствие чего нарушается вторичная структура белка



При взаимодействии с водой выделяется атомарный кислород, окисляющий субстрат микробной клетки



*Бактерицидное:*

Активный молекулярный йод взаимодействует с NH-группами белковых молекул, вызывая денатурацию белков

В зависимости от концентрации *раздражающее, дубящее, прижигающее действие*

Также оказывает *фунгицидное, противовирусное, отвлекающее действие*



## ОКИСЛИТЕЛИ (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

*Перекись водорода*  
*diluta (3 %) и concentrata (33 %)*

*Калия перманганат*

### Механизм действия

*Бактерицидное:* выделение атомарного кислорода, окисление субстрата микробной клетки обеспечивает гибель микроорганизмов

Под влиянием каталазы расщепляется с образованием молекулярного O<sub>2</sub> (*раноочищающее*)

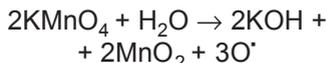


Под влиянием пероксидазы образуется незначительное количество атомарного кислорода (*антисептическое*)



Также обладает *кровоостанавливающим, дезодорирующим, обесцвечивающим действием*

Под влиянием пероксидаз расщепляется с образованием атомарного кислорода



Также обладает *дезодорирующим действием*.

Вследствие образования MnO<sub>2</sub> альбуминатов в зависимости от концентрации обладает *вяжущим, раздражающим и прижигающим эффектом*.

Является *антидотом* алкалоидов





## ДЕГТИ И СМОЛЫ (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH)

*Деготь березовый, ихтиол, винизоль, цитраль, сульсен и др.*



### Механизм действия

*Бактерицидное: зависит от содержания фенолов*

*Также обладают кератопластической, кератолитической, местнораздражающей, инсектицидной активностью*

*Входят в состав линимента Вишневского, мази Вилькинсона*



## АЛЬДЕГИДЫ И СПИРТЫ (НСНО, С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН)

*Формальдегид, цидипол, гексаметилентетрамин (уротропин) и др.*

*Спирт этиловый*

### Механизм действия

*Бактерицидное: формальдегид присоединяется к аминогруппам белков, вызывая их денатурацию*

*Формальдегид и его производные также обладают дезодорирующим действием*

**Гексаметилентетрамин** — это полостной антисептик: в моче (*кислая реакция!*) разлагается на формальдегид и аммиак

*Бактерицидное: обезвоживает и денатурирует белки клетки и стенки микроорганизмов (20–70 %)*

*Также обладает поверхностной активностью, раздражающим (20–40 %), дубящим (>70 %) эффектом*

*В концентрациях >70 % как антисептик не применяется!*

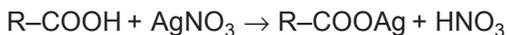


## СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ (Ag, Cu, Zn)

*Протаргол, серебра нитрат, меди сульфат, оксид цинка, цинка сульфат и др.*

### Механизм действия

*Бактерицидное:* при взаимодействии ионов металлов с белком образуются альбуминаты, что приводит к денатурации белка микроорганизмов



### Ряд Шмидеберга:

**Al, Pb, ... Fe, Cu, Zn, Ag, ... Hg**

альбуминаты плотные  $\longrightarrow$  альбуминаты рыхлые  
*вяжущее  $\longrightarrow$  раздражающее  $\longrightarrow$  прижигающее*

В зависимости от концентрации происходит  $\uparrow$  действия  
*кератопластическое  $\longrightarrow$  кератолитическое*



## КРАСИТЕЛИ

*Бриллиантовый зеленый,  
метиленовый синий, этакридина лактат*

### Механизм действия

*Бактерицидное:* тормозят ферментативные процессы, создают тяжелорастворимые комплексы, влияют на проницаемость клеточных мембран, вызывают лизис

- ✓ Бриллиантовый зеленый активен по отношению к золотистому стафилококку, возбудителю дифтерии и другим грамположительным (Гр<sup>+</sup>) микроорганизмам
- ✓ Метиленовый синий обладает также окислительно-восстановительными свойствами и является антидотом при отравлении цианидами, анилином (1 % водный раствор в/в, препарат «Хромосмон»)



## ДЕТЕРГЕНТЫ

Синтетические вещества, отличающиеся высокой поверхностной активностью и обладающие антисептическими, моющими, пенообразующими свойствами

*Катионные* — *церигель, роккал, декаметоксин, мирамистин и др.*

*Анионные* — *калийное, зеленое и другие мыла, стиральные порошки*

### Механизм действия

*Бактерицидное:* понижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз  $\Rightarrow$  нарушается структура и проницаемость оболочки микробной клетки, осмотическое равновесие, азотный и фосфорный обмен, происходят лизис и гибель бактерий

К катионным детергентам чувствительны  $G_r^+$  и  $G_r^-$  бактерии, дрожжи, грибы

Обладают также *противозудящим*, регенеративным, *дезодорирующим* действием

**Катионные и анионные детергенты — антагонисты!**



## ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

*Фурацилин (нитрофурал), фурапласт, лифузол*

### Механизм действия

Содержат в своей структуре нитрогруппу, которая восстанавливается в аминогруппу, вследствие чего нарушается функция ДНК, тормозится клеточное дыхание; подавляется образование лимонной кислоты, нарушается цикл Кребса

В терапевтических концентрациях оказывают *бактериостатическое*, в высоких — *бактерицидное* действие

Чувствительны  $G_r^+$  и  $G_r^-$  бактерии (стафилококки, стрептококки, возбудители дизентерии, газовой гангрены), простейшие, крупные вирусы, грибы

Обладают также *ранозаживляющей* активностью

# ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

## Тема 3 АНТИБИОТИКИ



### КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- ◆ **Антибиотики**
- ◆ **Сульфаниламиды**
- ◆ **Разной химической структуры** — производные:
  - *нафтиридина*. *Хинолоны* (кислоты налидиксовая и др.).  
*Фторхинолоны* (ципрофлоксацин и др.)
  - *имидазола* (метронидазол, тинидазол)
  - *8-оксихинолина* (хлорхинальдол, нитроксолин и др.)
  - *нитрофурана* (фуразолидон, фурадонин и др.)
  - *хиноксалина* (диоксидин, хиноксидин)
- ◆ **По специальным показаниям:**
  - противотуберкулезные
  - противосифилитические
  - противопротозойные
  - противомикозные
  - противогельминтозные
  - противовирусные
  - противоопухолевые





## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

- **Рациональный выбор препарата** (в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний, анамнеза и др.)
- **Раннее начало лечения**
- **Путь введения** (в зависимости от локализации, тяжести патологического процесса, сопутствующих заболеваний)
- **Выбор дозы** для создания терапевтической концентрации (в зависимости от массы, возраста, пола, сопутствующей патологии и др.)
- **Интервал введения** (в зависимости от фармакокинетических свойств препарата)
- **Длительность лечения** (принцип «шлейфа» — продолжение лечения до клинического и бактериологического выздоровления)
- **Комбинированное лечение**
- **Повышение иммунологической реактивности организма** (пробиотики, витаминопрепараты, иммуномодуляторы)



## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ

1877 г. Л. ПАСТЕР и Ж. ЖУБЕР  
установили принцип  
антагонизма микроорганизмов



И. И. МЕЧНИКОВ  
предложил  
его практическое  
применение

1928 г. А. ФЛЕМИНГ  
открыл пенициллин





## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ

1940 г. Х. ФЛОРИ и Э. Б. ЧЕЙН  
получили очищенный пенициллин  
(Нобелевская премия)

1942 г. З. В. ЕРМОЛЬЕВА  
наладила промышленный  
выпуск пенициллина в СССР



1944 г. З. ВАКСМАН выделил  
стрептомицин  
(Нобелевская премия)



## АНТИБИОТИКИ

***Вещества преимущественно биологического происхождения (биосинтетические), их полусинтетические и синтетические аналоги, оказывающие повреждающее или губительное действие на чувствительные к ним микроорганизмы***

### По происхождению

- *Плесневые грибы* — пенициллины, цефалоспорины и др.
- *Лучистые грибы* — стрептомицин, левомицетин, тетрациклин
- *Бактерии* — грамицидин
- *Синтетические* аналоги и производные природных антибиотиков





## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

### По химической структуре

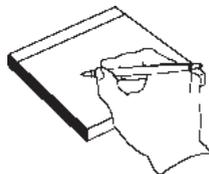
- ◆ *Бета-лактамы* — бета-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбепенемы, монобактамы)
- ◆ *Макролиды* — лактонное кольцо (эритромицин) и азалиды (азитромицин)
- ◆ *Тетрациклины* — 4 кольца (тетрацилин, доксицилин и др.)
- ◆ *Аминогликозиды* — содержащие аминоксахара (стрептомицин, гентамицин и др.)
- ◆ *Линкозамиды* (линкомицин и др.)
- ◆ Производные диоксиаминофенилпропана (*левомицетин*)
- ◆ *Полимиксины* — циклические полипептиды (полимиксин В)
- ◆ *Полиены* (амфотерицин В, нистатин и др.) и другие



## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

### По антимикробному спектру

- *С преимущественным действием на Gr<sup>+</sup> микрофлору:*
  - бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, бета-лактамоподобные)
  - макролиды и азалиды
  - по специальным показаниям (рифампицины, линкозамиды и др.)
- *С преимущественным действием на Gr<sup>-</sup> микрофлору:*
  - аминогликозиды
  - полимиксины
- *Действующие на Gr<sup>+</sup> и Gr<sup>-</sup> микрофлору:*
  - тетрациклины
  - левомицетин
- *Действующие на Gr<sup>+</sup> и Gr<sup>-</sup> микрофлору и применяемые наружно*
- *Противогрибковые* (полиены и др.)
- *Противоопухолевые*





## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

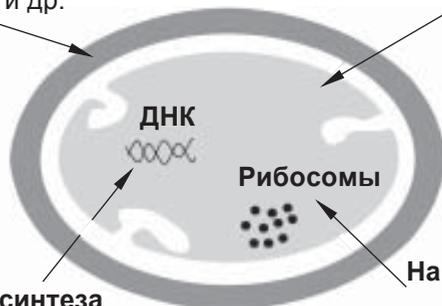
### По механизму действия

**Нарушение синтеза белков**  
**клеточной стенки:**

пенициллины, цефалоспорины,  
ристомин и др.

**Нарушение проницаемости**  
**клеточной стенки:**

полимиксины, полиены



**Нарушение синтеза**

**нуклеиновых кислот:**

рифампицин, гризеофульвин,  
противоопухолевые и др.

**Нарушение синтеза**  
**белка клетки:**

макролиды, аминогликозиды,  
тетрациклины, левомицетин,  
линкомицин и др.



## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

### По виду действия

- ◆ Преимущественно бактерицидное — пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и **фунгицидное действие** — полиены
- ◆ Преимущественно бактериостатическое — тетрациклины, левомицетин, макролиды

**Минимальная подавляющая концентрация (МПК)** — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая полностью подавляет видимый рост бактерий *in vitro*

**Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)** — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени

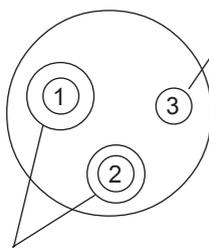


## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

### • Рациональный выбор антибиотика

(в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний, аллергологического, медикаментозного анамнеза и др.)

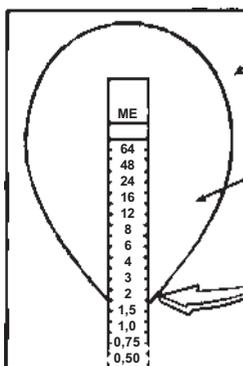
#### дисково-диффузный метод



Нет зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (3 — микроорганизм устойчив к антибиотику)

Зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (1 — микроорганизм чувствителен к антибиотику или 2 — микроорганизм умеренно резистентен к антибиотику)

#### Е-тест



Зона роста бактерий

Эллипсоидная зона подавления роста

МПК:  
2 мкг/мл  
(мг/л)



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

### • Рациональный выбор антибиотика

Категория чувствительности	Клиническая характеристика
Чувствительный	Терапия успешна в обычных дозах
С промежуточной резистентностью	Терапия успешна при максимальных дозах или локализации инфекции в тканях накопления антибиотика
Резистентный	Нет эффективности при использовании максимальных доз



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Раннее начало лечения**
- **Путь введения** (в зависимости от локализации и тяжести процесса, сопутствующих заболеваний)
- **Выбор дозы для создания терапевтической концентрации** (в зависимости от массы тела, возраста, сопутствующих заболеваний)
- **Интервал введения** (в зависимости от фармакокинетических параметров)



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Длительность лечения:**  
согласно рекомендациям ВОЗ, 1 препарат не более 5–7 дней; принцип «шлейфа»  
**Постантибиотический эффект (ПАЭ)** — подавление жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающееся после прекращения контакта с антибиотиком (минуты, часы)
- **Комбинированное лечение:**  
оправдано при смешанной инфекции, угрозе жизни чаще — бактерицидный с бактерицидным, бактериостатик с бактериостатиком
- **Повышение иммунологической реактивности организма** (пробиотики, витаминпрепараты, иммуномодуляторы)





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- ◆ Развитие полирезистентности у микроорганизмов (биологическая, видовая, вторичная, персистирующая, перекрестная)
- ◆ Развитие аллергических реакций (немедленного типа — бета-лактамы и др.; замедленного типа)
- ◆ Прямые органотоксические эффекты (нейро-, гепато-, миело-, нефротоксичность, гастроинтестинальные нарушения и др.)
- ◆ Развитие реакции обострения (эндотоксической)
- ◆ Развитие суперинфекции (кандидомикоз, стафилококкоз, гиповитаминоз)
- ◆ Мутагенное, тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие



## ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И КРИТЕРИИ РАЗЛИЧИЯ АНТИБИОТИКОВ

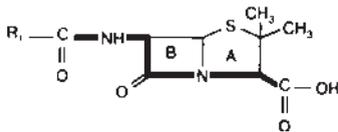
- Устойчивость к микроорганизмам, мутировавшим в процессе применения антибактериальных средств
- Широта спектра антибактериального действия
- Наименьшая токсичность для макроорганизма
- Пролонгирование действия
- Кислотоустойчивость
- При необходимости — проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)



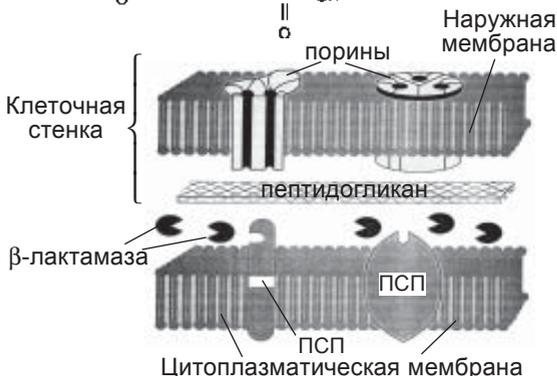
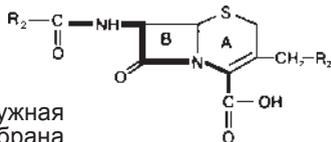


## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

### ПЕНИЦИЛЛИНЫ



### ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



*Бактерицидное:*  
необратимое  
ингибирование  
транспептидазы  
(фермента реакции  
транспептидирования)  
вследствие сходства  
их структуры с  
D-аланил-D-аланин-  
пептидной цепью  
пептидогликана



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **Биосинтетические:** *короткого действия* — бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, феноксиметилпенициллин; *депо-препараты* — бензатин бензилпенициллин (экстенциллин, бициллин-1), бициллин-5
- **Полусинтетические:**
  - ✓ *изоксазолилпенициллины* — оксациллин, флоксациллин, флуоксациллин
  - ✓ *аминопенициллины* — ампициллин, амоксициллин
  - ✓ *антисинегнойные* — карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин)
  - ✓ *комбинированные и ингибиторозащищенные* — ампиокс, хеликоцид (амоксициллин + метронидазол), амоксиклав (амоксициллин + клавуланат), ампициллин + сульбактам, тикарциллин + клавуланат, пиперациллин + тазобактам и др.



## ФАРМАКОКИНЕТИКА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

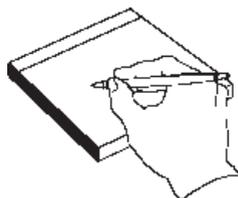
- **Всасывание:** парентерально и перорально (натощак или через 1 ч после еды!); биодоступность 30–50 %
- **Связь с белками:** различная (биосинтетические — до 80 %, оксациллин — 90 %, ампициллин — 20 %)
- **Распределение:** высокая концентрация в печени, легких, почках, репродуктивных органах, более низкая в тканях глаза, предстательной железы, ЦНС; хорошо проникают в слизистые оболочки, плохо — в костную ткань
- **Время терапевтической концентрации (ТК) различное:** бензипенициллина — 3–4 ч, депо препаратов — до 2–4 недель, полусинтетических — 6–8 ч
- **Биотрансформация:** в печени практически не метаболизируются, кроме оксациллина и др.
- **Выведение:** экскретируются, в основном, почками, а также печенью, слюной, грудным молоком



## ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПЕНИЦИЛЛИНОВ

### Различия

- ◆ Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость,  $T_{1/2}$  и др.)
- ◆ Устойчивость к бета-лактамазе (пенициллиназе)
- ◆ Широта антибактериального спектра



**Природные:** кокки, не продуцирующие пенициллиназу (стрептококки, пневмококки, стафилококки, гонококки, менингококки), анаэробы (пептострептококки, клостридии), спирохеты, актиномицеты

Все кислотонеустойчивы, кроме феноксиметилпенициллина!



## ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- ◆ **Аминопенициллины:** более широкий спектр (+ эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, протеи, *Helicobacter*), но не устойчивы к бета-лактамазам. Все кислотоустойчивы!
- ◆ **Оксациллин, клоксациллин:** тот же спектр, что и у природных, но устойчивость к бета-лактамазам (антистафилококковые). Все кислотоустойчивы! Резистентность!
- ◆ **Карбокси- и уреидопенициллины:** большинство энтеробактерий и синегнойная палочка, но менее активны в отношении Гр<sup>+</sup> флоры. Не устойчивы к бета-лактамазам. Все кислотонеустойчивы!
- ◆ **Комбинированные:** расширение спектра (+ клебсиела, протей, бактероиды) за счет комбинации с ингибиторами пенициллиназы — клавулановая кислота, сульбактам



## ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПЕНИЦИЛЛИНОВ

**При заболеваниях, вызванных чувствительными к пенициллинам возбудителями**

- Гнойные инфекции
- Пневмония
- Ревматизм
- Менингит бактериальный
- Гонорея
- Спирохетозы
- Актиномикозы
- Сибирская язва
- Дифтерия
- Газовая гангрена
- Синегнойная инфекция и т. д.





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- ◆ **Аллергические реакции** (немедленного! и замедленного типа). *Перекрестная аллергическая реакция с цефалоспоридами!*
- ◆ **Эндотоксическая реакция** (реакция обострения) — бензилпенициллин при сифилисе
- ◆ **Суперинфекция**
- ◆ **Нейротоксичность** (высокие дозы)
- ◆ **Местнораздражающее действие** (флебиты, инфильтраты, диспепсия)



## КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- **1-е поколение:** цефалоридин, цефазолин (кефзол), цефалотин; *кислотоустойчивые* — цефалексин, цефрадин
- **2-е поколение:** цефокситин, цефамандол, цефпрозил; *кислотоустойчивые* — цефуроксим, цефаклор
- **3-е поколение:** цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим и др.; *кислотоустойчивые* — цефиксим, цефтибутен
- **4-е поколение:** цефипин, цефпиром

### Различия

- Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость,  $T_{1/2}$  и др.)
- Устойчивость к цефалоспоридазе
- Широта спектра антибактериального действия
- Проникновение через ГЭБ



## ФАРМАКОКИНЕТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

**Введение:** парентерально и перорально (в зависимости от вида)

**Биодоступность:** 50–90 %, не зависит от приема пищи

**Связь с белками:** 20–90 % (зависит от поколений)

**ТК в крови:** для 1-го поколения — 3–4 ч, для 2-го поколения — 6–8 ч, 3-го и 4-го поколений — 8–12 ч

**Распределение:** во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах (в том числе внутриглазная жидкость). 3-е и 4-е поколения лучше проникают в ткани (особенно в ЦНС, костную)

**Биотрансформация:** в основном не метаболизируются, кроме цефалотина и цефотаксима (дезацетилируют в печени, почках)

**Выведение:** почками и печенью



## ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- ◆ **1-е поколение** —  $G^+$  кокки (кроме энтерококков), некоторые  $G^-$  бактерии. Не устойчивы к бета-лактамазам и не проникают через ГЭБ
- ◆ **2-е поколение** — как и в предыдущем поколении, но активность к  $G^-$  флоре более выражена (+ эшерихии, гемофильная палочка). Стойки к цефалоспориномам  $G^-$  микроорганизмов. Через ГЭБ проникает только цефуросим
- ◆ **3-е поколение** — более активны к  $G^-$  микрофлоре, чем к  $G^+$  (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам  $G^-$  бактерий и проникают в ЦНС
- ◆ **4-е поколение** — широкого спектра ( $G^+$  и  $G^-$  микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС



## ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- ◆ Инфекции, вызванные  $G^+$  микрофлорой (1-е поколение) и  $G^-$  микрофлорой (2–4-е поколение), костно-суставной системы, мягких тканей, урогенитальных путей, пневмонии, отиты и пр.
- ◆ Септицемия (3–4-е поколение)
- ◆ Менингит (3–4-е поколение)
- ◆ Синегнойная инфекция и др.



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- **Аллергические реакции** немедленного и замедленного типа, в том числе перекрестные с пенициллинами!
- **Суперинфекция**
- **Гепато- и нефротоксичность**
- **Гематологические реакции** (лейкопения, гипотромбопения и др.), особенно 3-е поколение
- **Местнораздражающее действие** (флебиты, инфильтраты, диспепсия)





## ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМЫ

### **КАРБАПЕНЕМЫ** — *имипинем, меропинем*

- **Спектр действия** —  $G^+$  кокки, менинго- и гонококки, шигелла, сальмонелла, кишечная и синегнойная палочки, клостридии, протей, энтеробактерии, гемофильная палочка, серрация
- Применяются в качестве **антибиотиков резерва** при тяжелых инфекциях, вызванных устойчивыми штаммами, при смешанных инфекциях
- **Побочное действие** — аллергические реакции, нейро- и гепатотоксичность, псевдомембранозный колит, местнораздражающее действие

### **МОНОБАКТАМЫ** — *азтреонам*

- **Спектр действия** — аэробная  $G^-$  микрофлора
- Применяется как **антибиотик резерва** при инфекциях, вызванных  $G^-$  штаммами, устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам
- **Побочное действие** — кожные аллергические реакции, диспепсия, диарея, дисбактериоз, эозинофилия и др.



## МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

- **1-е поколение:** эритромицин, олеандомицин
- **2-е и 3-е поколения:** рокситромицин, спирамицин, кларитромицин, джозамицин; азалиды — азитромицин

**Механизм действия** — бактериостатический (в больших концентрациях бактерицидный); нарушение синтеза белка бактериальной клетки посредством связывания с 50S-субъединицей рибосом и ингибирования процесса транслокации

**Антимикробный спектр** —  $G^+$  микрофлора (стафило-, пневмо-, стрептококки), возбудители коклюша и дифтерии, листерии, спирохеты, некоторые микобактерии, легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, амёбы, анаэробы и крупные вирусы





## МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
<b>Антимикробный спектр</b>	Появление резистентных штаммов (стафилококки и др.)	Шире, более выражено к энтеробактериям, псевдомонадам, анаэробам, <i>Helicobacter</i>
<b>Фармакокинетика</b>	Плохая кислотоустойчивость (в оболочках); не проходят ГЭБ, но проникают через плаценту; $T_{1/2}$ — 2–5 ч	Более кислотоустойчивы; выше биодоступность, $T_{1/2}$ — 2–4 дня
<b>Нежелательные эффекты</b>	Аллергические реакции, гепатотоксичность, суперинфекция, диспептические проявления, фотодерматит, эмбриотоксичность	
<b>Резистентность</b>	Перекрестная в пределах группы	
Обладают <i>противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью</i>		



## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **1-е поколение** — стрептомицин, мономицин, канамицин, неомицин
- **2-е и 3-е поколения** — гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, фрамицетин и др.

**Механизм действия** — бактерицидный; необратимое угнетение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30S-субъединицей рибосом приводит к нарушению встраивания аминокислот в белки и образованию нефункционального белка

**Антимикробный спектр** — преимущественно Г<sup>-</sup> микрофлора: эшерихии, клебсиеллы, кишечная палочка, возбудители дизентерии, бруцеллёза, туляремии, туберкулёза, чумы, лепры. Обладают антибиотическим эффектом



## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
<b>Антимикробный спектр</b>	Появление резистентных штаммов (микобактерии и др.)	Шире (+ стафило- и стрептококки, протей, сальмонеллы, шигеллы, синегнойная палочка)
<b>Химиотерапевтический спектр</b>	Туберкулёз, туляремия, бруцеллёз, чума, лепра, эндокардит, перитонит	Кишечные и мочевых путей инфекции, перитонит, менингит, сепсис, пневмония, плеврит, эмпиема
<b>Фармакокинетика</b>	Не всасываются в ЖКТ (только парентерально); не проникают в ЦНС и ткани глаза; $T_{1/2}$ — 6–8 ч и более; выведение в основном почками	



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

- ◆ **Ототоксичность** (особенно 1-е поколение)
- ◆ **Нефротоксичность**
- ◆ **Миорелаксантное действие**
- ◆ **Аллергические реакции**
- ◆ **Суперинфекция**
- ◆ **Местнораздражающее действие**
- ◆ **Эмбриотоксичность**
- ◆ **Быстрое развитие резистентности**, вплоть до появления зависимых штаммов (стрептомицинзависимые)





## ПОЛИМИКСИНЫ В и Е

**Механизм действия** — бактерицидный; нарушают проницаемость клеточной стенки и транспортные механизмы, связываясь с мембраной клетки бактерий

**Антимикробный спектр** — Г<sup>-</sup> микрофлора

**Фармакокинетика** — не всасываются в ЖКТ, при парентеральном введении плохо проникают в ткани, не проникают в живые клетки; выведение почками

**Нежелательные эффекты** — высокая нефро- и нейротоксичность (парестезии, головокружение, нарушение координации движений), дыхательный паралич и др.

**Применяются** — местно (кожа, слизистые, в плевральную, суставную полости и др.)



## ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- **Биосинтетические** — тетрациклин, окситетрациклин
- **Полусинтетические** — метациклин, доксициклин (вibraмицин)
- **Комбинированные** — олететрин, эрициклин

**Механизм действия** — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30S-субъединицей рибосом приводит к нарушению пептидной цепи; образование хелатных соединений с металлами вызывает угнетение ферментных систем

**Антимикробный спектр** — широкий: Г<sup>+</sup> и Г<sup>-</sup> микрофлора, возбудители чумы, холеры, дизентерии, бруцеллёза, туляремии, малярии, риккетсии, спирохеты, актиномицеты, некоторые простейшие и др.





## ТЕТРАЦИКЛИНЫ

### Химиотерапевтический спектр

- Препараты выбора при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями, риккетсиями, некоторыми спирохетами
- Эффективны при дизентерии, бруцеллёзе, туляремии, чуме, холере, менингите, малярии, кишечных инфекциях и желчных путей

### Фармакокинетика

Всасывание в тонком кишечнике — от 30 до 100 %; связь с белками — 40–80 %; хорошо проникают (кроме цереброспинальной жидкости); могут откладываться в костной и зубных тканях; легко проникают через плаценту;  $T_{1/2}$  — 6–12 ч и более; выведение почками, кишечником, с молоком, слюной. Для полусинтетических свойственен энтеропеченочный цикл метаболизма



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- ◆ Суперинфекция
- ◆ Гастроинтестинальные расстройства (глоссит, стоматит, диарея, проктит и пр.)
- ◆ Гепато- и нефротоксичность
- ◆ Гематологические отклонения (тромбоцито-, нейтропения, эозинофилия)
- ◆ Катаболическое действие на макроорганизм
- ◆ Аллергические реакции
- ◆ Нарушение образования костной ткани и тканей зуба (хелатные соединения).  
Противопоказаны до 12 лет!
- ◆ Тератогенность
- ◆ Фотосенсибилизация
- ◆ Перекрестная резистентность





## ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

**Механизм действия** — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 50S-субъединицей рибосом и блокада пептидилтрансферазы приводит к нарушению пептидной цепи

**Антимикробный спектр** — широкий: Gr<sup>+</sup> и Gr<sup>-</sup> микрофлора, риккетсии, спирохеты, крупные вирусы, бактериоиды и др. Резистентность возникает редко

**Применяется** — при угрозе жизни и тяжелых состояниях в связи с сальмонеллезными инфекциями (тиф), менингитом, сепсисом, при устойчивости микрофлоры к другим антибиотикам

**Фармакокинетика** — хорошо всасывается, связь с белками — 30 %, хорошо проникает во все ткани, T<sub>1/2</sub> — 6–8 ч; биотрансформация — конъюгация и восстановление; выведение почками



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА

- **Миелотоксичность** (лейкопения, агранулоцитоз, ретикулоцитопения, апластическая анемия вплоть до летального исхода!). Контроль крови каждые 2 дня!
- «Серый синдром новорожденных»
- **Суперинфекция**
- **Гастроинтестинальные расстройства** (глоссит, стоматит, диарея и пр.)
- **Гепато- и нефротоксичность**
- **Реакция обострения** (при брюшном тифе)
- **Аллергические реакции**
- **Нейротоксичность** (неврит глазного нерва)





## АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

### Противогрибковые антибиотики

- **Полиены:**  
для системного применения: амфотерицин В,  
микогептин внутрь и местно: нистатин, леворин
- **Другие:** гризеофульвин



### Противоопухолевые антибиотики

- ✓ **Антрациклины:** доксорубицин, даунорубицин, рубомицин и др.
- ✓ **Актиномицины:** блеомицин, дактиномицин
- ✓ **Другие**

Р. С. Характеристика противогрибковых антибиотиков приведена в теме 5 «Противотуберкулезные, противосифилитические ... противомикозные ... средства», противоопухолевых — в теме 26 «Средства, влияющие на лейкопоэз, свертывание крови»

Тема 4  
**СУЛЬФАНИАМИДЫ.  
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
РАЗНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ**



**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ  
СУЛЬФАНИАМИДОВ**

**1932 г.** И. КЛАРЕР и Ф. МИТЧ (Германия) синтезировали и испытали *in vitro* антибактериальную активность пронтозила (красный стрептоцид)



**1935 г.** Г. ДОМАГК впервые показал *in vivo* его активность против гемолитического стрептококка и возбудителей других инфекций



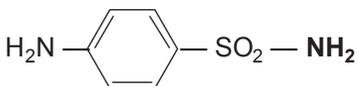
Г. Домагк





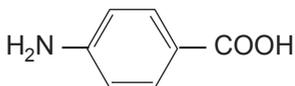
## ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

**Производные сульфониловой кислоты**  
(как правило, белые, не имеющие запаха, горькие кристаллические слабые кислоты, плохо растворимые в воде)



сульфаниламид (стрептоцид)

Модификация через аминогруппу приводит к изменению физических, химических, фармакологических свойств



парааминобензойная кислота  
(ПАБК)

Большинство сульфаниламидов выпускается в виде натриевых солей



## КЛАССИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ◆ **Хорошо всасывающиеся в ЖКТ и обладающие резорбтивным действием:**
  - *коротким* — стрептоцид, этазол, норсульфазол, сульфадимезин
  - *длительным* — сульфапиридазин, сульфадиметоксин
  - *сверхдлительным* — сульфален
- ◆ **Плохо всасывающиеся в ЖКТ:** фталазол
- ◆ **Комбинированные:**
  - *с салициловой кислотой* — салазопиридазин и др.
  - *с триметопримом* — ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), сульфатон, лидаприм и др.
- ◆ **Для местного применения** — стрептоцид, сульфацил-натрий и другие натриевые соли



## ФАРМАКОКИНЕТИКА СУЛЬФАНИАМИДОВ

- **Всасывание** (хорошо всасывающиеся препараты), в основном, в тонком кишечнике
- **Связь с белками:** 20–90 %
- **Распределение:** наибольшие концентрации — в печени, почках, легких, коже; меньшие — в жировой ткани. Хорошо проникают в жидкие среды организма, в том числе через ГЭБ, плаценту
- **Биотрансформация:** ацетируются, окисляются, образуют неактивные глюкурониды или не изменяются. *Ацетилированные формы (особенно в кислой среде!) преципитируют в почечных канальцах, приводя к кристаллурии*
- **Выведение:** почками, в основном, путем клубочковой фильтрации. Препараты длительного действия подвергаются повторной реабсорбции

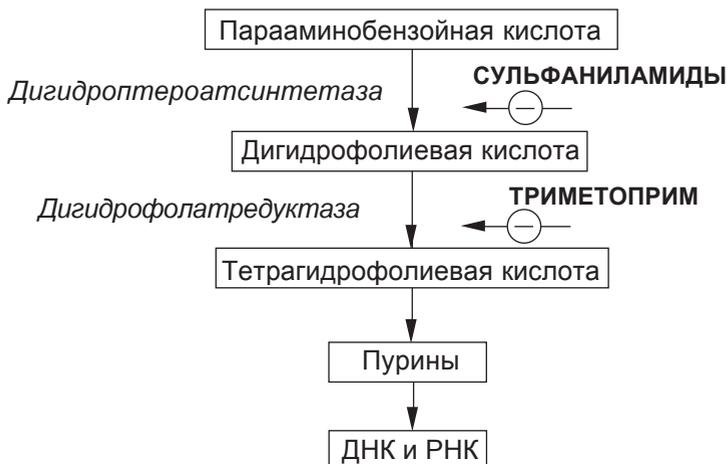


**У детей и людей пожилого возраста фармакокинетика изменяется!**



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИАМИДОВ

### Конкурентный антагонизм с ПАБК





## УСЛОВИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

Концентрация сульфаниламида должна в среднем в 100–1000 раз превышать концентрацию ПАБК в субстрате



Антибактериальная активность снижается при наличии гноя, крови, продуктов распада тканей организма, где содержится большее количество ПАБК



## АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР

### Действие бактериостатическое

- ◆ **Высокочувствительные возбудители:**  
кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные (кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пахового лимфогранулематоза), простейшие (малярии, токсоплазмоза), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др.
- ◆ **Умеренно чувствительны:**  
стафилококки, энтерококки, клебсиелы, возбудители лепры, туляремии, микобактерии, лейшманиоза, актиномицеты

**В комбинации с триметопримом — бактерицидное действие, антибактериальный спектр шире**



## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СУЛЬФАНИЛАМИДАМ

Чувствительны только те микроорганизмы, которым для жизнедеятельности необходима ПАБК

—◆—

Вследствие частого и нерационального приема произошли мутации многих стафилококков, менингококков, стрептококков, гонококков, палочек кишечной группы, что привело к их устойчивости

—◆—

Сульфаниламидам свойственна перекрестная резистентность



## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- **Острые кокковые инфекции** (пневмонии, ангины, бронхиты, синуситы, отиты, холециститы, менингиты и др.) — резорбтивного длительного и сверхдлительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримоксазол
- **Острые инфекции мочевыводящих и половых путей** (циститы, простатиты и др.) — резорбтивного короткого действия (уросульфам), ко-тримоксазол
- **Острые кишечные инфекции** (дизентерия, энтероколиты, колиты и др.) — плохо всасывающиеся (фталазол); неспецифического язвенного колита — салазосульфаниламиды
- **Глазные инфекции** (конъюнктивиты, блефариты и др.) — сульфацил-натрий
- **Для лечения трахомы, малярии, хламидиоза, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры и др.**



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Нарушение мочевыведения:** кристаллурия, гематурия, задержка мочи ⇒ обильное щелочное питье, контроль диуреза!
- **Нарушение кроветворения:** лейкопения, агранулоцитоз, сульметгемоглобинемия, анемии ⇒ контроль крови!
- **Гепатотоксичность:** гепатиты, у детей — желтуха (недостаточность глюкуронилтрансферазы)
- **Аллергические реакции:** дерматиты, синдром Стивенса — Джонсона и др.
- **Нейротоксичность** (головокружение, головная боль, депрессивные состояния)
- **Иммуносупрессия** (ко-тримоксазол)



## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СУЛЬФАНИАМИДОТЕРАПИИ

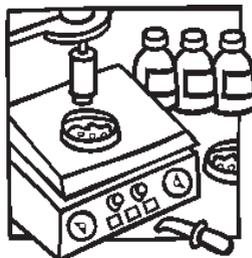
- **Рациональный выбор сульфаниламида с учетом анамнеза больного!** (принимал ли ранее, переносимость сульфаниламидов, болезни)
- **Раннее начало лечения**
- **Принцип ударной дозы!**
- **Интервал введения**
- **Длительность лечения — 6–8 дней** (при острых инфекциях и особенно у детей и пожилых)
- **Комбинированное лечение** (сульфаниламиды вместе не комбинируют!), осторожное применение с другими препаратами (новокаин, дифенин, стероидные противовоспалительные средства (НПВС), синтетические гипогликемические лекарства, диуретики, антикоагулянты и др.)
- **Повышение иммунологической реактивности и снижение осложнений терапии** (витаминопрепараты, иммуномодуляторы)





## ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

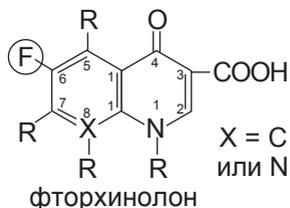
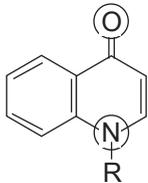
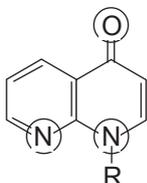
- **Производные нафтиридина. Хинолоны**  
(кислоты налидиксовая, оксолиниевая и др.).  
**Фторхинолоны** (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.)
- **Производные имидазола:** метронидазол, тинидазол
- **Производные 8-оксихинолина:**  
хлорхинальдол, нитроксолин,  
кислота оксолиновая и др.
- **Производные нитрофурана:**  
фуразолидон, фурадонин,  
фурагин и др.
- **Производные хиноксалина:**  
диоксидин, хиноксидин



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### По химической структуре

- **Нефторированные хинолоны:** кислоты налидиксовая (невиграмон, неграм), оксолиниевая, пипемидиевая (палин)
- **1-е поколение — монофторхинолоны:** норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин
- **2-е поколение — дифторхинолоны:** ломефлоксацин, спарфлоксацин
- **3-е поколение — трифторхинолоны:** флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин





## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Механизм действия

- Ингибируют ДНК-гиразу (*бактерицидное*)
- Также влияют на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток
- Обладают постантибиотическим эффектом (~2 ч)

### Антибактериальный спектр

- ✓ Высоко активны в отношении аэробных Г<sup>-</sup> бактерий (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Legionella*, *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa* и др.), ряда Г<sup>+</sup>: большинство стафилококков (стрептококки более устойчивы), хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, а также микобактерии туберкулеза, риккетсии, лейшмании, плазмодии и др.
- ✓ Активны по отношению к бактериям, устойчивым к другим противомикробным препаратам!
- ✓ Появляются резистентные штаммы



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Поколение	Препараты	Спектр активности
Нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота	В основном Г <sup>-</sup> микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )
1-е — «грам-отрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Г <sup>-</sup> микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydomphila</i>
2-е — «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Г <sup>-</sup> микрофлора, <i>S. aureus</i> + высокая активность <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
3-е — «респираторные» + «анти-анаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин	То же + анаэробы, атипичные возбудители



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Фармакокинетика

- **Всасывание:** фторхинолоны хорошо всасываются при приеме внутрь ( $T_{\max} = 1-3$  ч); пища, антациды замедляют всасывание
- **Связь с белками:** не более 30 %
- **Распределение:** фторхинолоны (в отличие от хинолонов!) создают высокие концентрации в органах и тканях (выше, чем в крови!), проникают внутрь клеток. Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин проникают через ГЭБ, плаценту, в грудное молоко
- **Биотрансформация:** хинолоны быстро метаболизируются, фторхинолоны с разной степенью, некоторые метаболиты активны
- **Выведение:** почками, а также с желчью;  $T_{1/2}$  норфлоксацина — 3–4 ч, пефлоксацина — 13 ч



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Показания к назначению

**Нефторированные хинолоны и норфлоксацин:**  
хронические инфекции мочевыводящей системы  
и кишечные инфекции



#### **Фторхинолоны:**

- ЛОР-инфекции: злокачественные отиты и синуситы, вызванные полирезистентными штаммами
- Инфекции нижних дыхательных путей: хронический бронхит, нозокомиальная пневмония, легионеллез
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера
- Сибирская язва
- Интраабдоминальные инфекции



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Показания к назначению

#### Фторхинолоны:

- ◆ Инфекции органов малого таза, мочевыводящей системы, простатит, гонорея
- ◆ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов
- ◆ Инфекции глаз
- ◆ Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин)
- ◆ Сепсис
- ◆ Инфекции у больных муковисцидозом и нейтропенией (лечение и профилактика)
- ◆ Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин как препараты II ряда)



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Нежелательные эффекты

#### Общие для всех хинолонов:

- ✓ *ЖКТ*: изжога, боли в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея
- ✓ *ЦНС*: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги
- ✓ *Аллергические реакции*: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация

#### Характерные для нефторированных хинолонов:

- ✓ *Гематологические реакции*: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — гемолитическая анемия
- ✓ *Печень*: холестатическая желтуха, гепатит



## ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

### Нежелательные эффекты

**Характерные для фторхинолонов:**

- ✓ *Опорно-двигательный аппарат:* артропатии, артралгии, миалгии, тендиниты, тендовагиниты, разрывы сухожилий (**не рекомендуются до 18 лет и беременным!**)
- ✓ *Почки:* кристаллурия, транзиторный нефрит
- ✓ *Сердце:* удлинение интервала QT на ЭКГ
- ✓ *Другие:* наиболее часто — кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз



## ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

**Метронидазол (метрогил, трихопол), тинидазол**

**Механизм действия:** бактерицидный — восстановленная нитрогруппа препарата нарушает репликацию и транскрипцию ДНК микробной клетки

### Антимикробный спектр:

- Анаэробные бактерии
- Трихомонады
- Лямблии
- Амёбы
- Балантидии
- Хеликобактер
- Неэффективны в отношении грибов и аэробов

### Нежелательные эффекты:

- ✓ Анорексия, диарея
- ✓ Сухость, металлический привкус во рту
- ✓ Аллергия
- ✓ Лейкопения
- ✓ Кандидомикоз
- ✓ Дисульфирамоподобный эффект (несовместимость с алкоголем)



## ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

### *Нитроксолин (5-НОК), хлорхинальдол, интетрикс, кислота оксолиновая*

**Механизм действия:** *бактерицидный* — нарушают синтез белка, образуют хелаты, усиливающие окислительные процессы в протоплазме

**Антибактериальный спектр:** широкий —  $G^+$  и  $G^-$  бактерии (стафилококки, энтеробактерии и др.), простейшие (амебы, лямблии, балантидии), патогенные грибы

**Показания:** эффективны при стойкости микрофлоры к другим антибактериальным препаратам:

- кишечная инфекция и дисбактериоз (хлорхинальдол, интетрикс);
- инфекции мочевыводящей системы (нитроксолин)

**Нежелательные эффекты:** периферические невро- и миелопатии, поражение зрительного нерва, аллергические реакции, боль в животе, тошнота



## ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

### *Фурадонин, фуразолидон, нифуроксазид, фурагин; местно — фурацилин и др.*

**Механизм действия:** *бактериостатический и бактерицидный* (от концентрации). Содержащаяся в структуре нитрогруппа восстанавливается в аминогруппу, что нарушает функцию ДНК, клеточное дыхание, цикл Кребса;  $pH < 5,5$  усиливает действие!

**Антибактериальный спектр:**  $G^+$  и  $G^-$  бактерии, простейшие (амебы, лямблии, трихомонады), крупные вирусы, грибы

**Показания:** эффективны при стойкости микрофлоры к антибиотикам и сульфаниламидам

- кишечные инфекции (фуразолидон, нифуроксазид);
- инфекции мочевыводящей системы (фурадонин, фурагин)

**Нежелательные эффекты:** аллергические реакции, невриты, кровотечения, метгемоглобинемия, нефротоксичность, диспептические расстройства, эмбриотоксичность



## ХИНОКСАЛИНЫ

### *Диоксидин, хиноксидин, диоксиколь*

**Механизм действия:** *бактерицидный* — блокируют синтез ДНК бактерий

**Антибактериальный спектр:** Gr<sup>+</sup> и Gr<sup>-</sup> бактерии, вульгарный протей, синегнойная палочка, патогенные анаэробы и др.

Активны по отношению к бактериям, устойчивым к другим химиотерапевтическим средствам

**Показания:** артриты, тяжелые гнойно-висцеральные процессы, сепсис и др.

**Нежелательные эффекты:** мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие, судороги, аллергические реакции, гипертермия

**Назначаются только взрослым  
и строго под наблюдением врача!**

Тема 5

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ,  
ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ,  
ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ,  
ПРОТИВОГЕЛЬМИНТОЗНЫЕ,  
ПРОТИВОМИКОЗНЫЕ,  
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА**



**КЛАССИФИКАЦИЯ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ**

**Группа А** — препараты наибольшей эффективности:

- *антибиотики*: рифампицин, микобутин
- *синтетические препараты*: производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) — изониазид

**Группа В** — препараты средней эффективности:

- *антибиотики*: стрептомицин, канамицин, флоримицин, капреомицин, циклосерин
- *синтетические препараты*: этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, офлоксацин

**Группа С** — препараты наименьшей эффективности:

- *синтетические препараты*: парааминосалициловая кислота (ПАСК), тиацетазон (тибон)



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Препарат, сут. доза	Механизм действия	Нежелательные эффекты
Рифампицин, 0,45–0,9 г	Угнетает синтез РНК (бактерицидное)	Гепато-, нефротоксичность, лейкопения, аллергия, окрашивает в красный цвет мокроту, мочу и другие секреты
Изониазид, 10–15 мг/кг	Образует хелатные соединения с металлами, угнетает дыхательные ферменты, а также синтез миколовых кислот (бактериостатическое)	Гиповитаминоз В, нейро- (периферические невриты, эйфория, гипосомния), гепатотоксичность, анемии, аллергия, диспепсия
Стрептомицин, 1–2 г	Угнетает синтез белка клетки (бактериостатическое)	Нефро- и ототоксичность, миорелаксанта́нный эффект, аллергия и др.

**Рифампицин и изониазид действуют и на внутриклеточные микобактерии! Ко всем быстро развивается резистентность!**



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Препарат, сут. доза	Механизм действия	Нежелательные эффекты
Циклосерин, до 1 г	Нарушает синтез белка клеточной стенки (бактерицидное)	Нервно-психические расстройства, аллергия, диспепсия; резистентность редко
Офлоксацин, 0,8 г	Ингибирует ДНК-гиразу (бактерицидное)	Диспепсия, нарушения со стороны печени, крови, аллергия и др.
Этамбутол, 25 мг/кг	Угнетает синтез РНК (бактериостатическое)	Поражение зрительного нерва (нарушение цветовосприятия), невриты, диспепсия резистентность (быстро)
ПАСК, 12–16 г	Конкурентный антагонизм с ПАБК (бактериостатическое)	Гипотиреоз, аллергия, кристаллурия, агранулоцитоз, гепатит, резистентность (медленно)

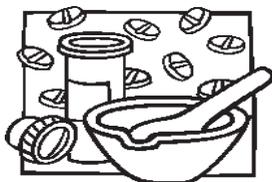


## СПЕКТРЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Изониазид > рифампицин > стрептомицин >  
> канамицин > пиперазид > протионамид >  
> этамбутол > циклосерин > флоримицин >  
> ПАСК > тиаоцетазон





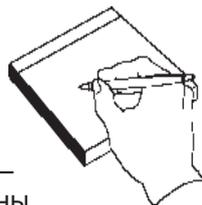
## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

- ◆ Рациональный выбор препаратов по чувствительности микобактерий
- ◆ Раннее выявление и начало лечения
- ◆ Путь введения
- ◆ Доза
- ◆ Интервал введения
- ◆ Длительность лечения (6–12 месяцев и больше)
- ◆ Комбинированное лечение (первые 2–3 месяца комбинации из 3, затем — 2 препаратов)
- ◆ Повышение иммунологической реактивности организма и снижение осложнений терапии (изониазид — витамин В<sub>6</sub>, стрептомицин — кальция пантотенат, ПАСК — обильное щелочное питье и др.)



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- ◆ **Антибиотики:**
  - *выбора* — пенициллины: экстенциллин (бициллин-1), бициллин-5
  - *альтернативные* (при непереносимости или нечувствительности пенициллинов) — цефалоспорины, макролиды, тетрациклины
- ◆ **Препараты висмута:**
  - бийохинол (8 % взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле)
  - бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутовой кислоты в нейтрализованном персиковом масле)





## ПРЕПАРАТЫ ВИСМУТА

### *Бийохинол, бисмоверол*

**Механизм действия:** угнетение SH-групп ферментативных систем спирохет

**Эффекты:** бактериостатический, противовоспалительный, рассасывающий

**Применение:** лечение разных форм сифилиса (в комбинации с антибиотиками — внутримышечно по 2 мл через день), несифилитическое поражение ЦНС

**Нежелательные эффекты:** гингивиты, стоматиты, колиты, диарея, появление тёмной каймы по краю дёсен (висмутовая кайма), гепато- и нефротоксичность и др.

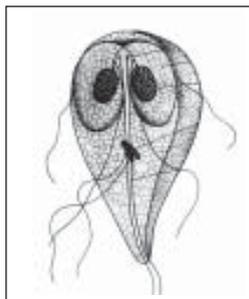


## ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА



### Для лечения:

- ✓ Малярии
- ✓ Амёбиаза
- ✓ Лямблиоза
- ✓ Токсоплазмоза
- ✓ Трихомониаза
- ✓ Хламидиоза
- ✓ Лейшманиоза
- ✓ Балантидиоза





## МАЛЯРИЯ

**Острая протозойная болезнь, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки**

### Возбудители

*Plasmodium vivax* — 3-дневной малярии

*Plasmodium ovale* — 3-дневноподобной малярии

*Plasmodium malariae* — 4-дневной малярии

*Plasmodium falciparum* — тропической малярии



*Источник:*  
больной человек или гаметоноситель



*Переносчик:*  
самка *Anopheles*



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

### *По происхождению и химической структуре*

#### ◆ Синтетические:

- производные *4-аминохинолина* — хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин (плаквенил)
- производные *8-аминохинолина* — примахин, хиноцид
- производные *диаминопиримидина* — хлоридин, триметоприм
- производные *9-аминоакридина* — акрихин
- *сульфаниламиды* — сульфадиметоксин, сульфален
- *сульфоны* — дапсон
- *тетрациклины* — тетрациклин, доксициклин
- комбинированные — фансидар, метакельфин и др.

#### ◆ Природные:

- хинина гидрохлорид, хинина сульфат и его производные — кинемакс, кинеформ



## ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

Половой цикл развития:  
гамонты →  
оокинета →  
ооциста →  
спорозоиты

**Гистошизо-  
тропные  
препараты**  
(примахин,  
хлоридин)

Рецидивы

**ПЕЧЕНЬ** (тканевая стадия)

самка  
*Anopheles*



эритроцитарные  
шизонты,  
гаметоциты

**Гамонтотропные  
препараты**  
(хлоридин)

**Гемато-  
шизотропные  
препараты**  
(хлорохин,  
хлоридин,  
мефлохин,  
хинин)

мерозоиты

Острый  
приступ

**КРОВЬ** (эритроцитарная  
стадия)



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

### По типу действия

- ◆ **Гематошизотропные:**
  - хлорохин, хлоридин, хинин, мефлохин, кинемакс, акрихин, сульфаниламиды
- ◆ **Гистошизотропные:**
  - *преэритроцитарные* (первичные тканевые) формы — примахин, хлоридин, тетрациклины
  - *параэритроцитарные* (поздние тканевые) формы — примахин, хиноцид
- ◆ **Гамонтотропные:**
  - действующие *гамонтоцидно* — примахин, хиноцид
  - действующие *споронтоцидно* — хлоридин
- ◆ **Комбинированного действия:**
  - фансидар, метакельфин, фанзимеф



## ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- I. **Применение споронтоцидных ЛС**, то есть влияние на спорозоиты, попавшие в кровь здорового человека при укусе зараженного комара (*индивидуальная химио-профилактика* — предупреждение развития малярии у здорового человека) — хлоридин
- II. **Лечение больного человека:**
  - 1) применение гематошизотропных ЛС — хлорохин, хлоридин, фансидар, сульфоны и сульфаниламиды; хинин и мефлохин (особенно при хлорохинустойчивой малярии), *при остром приступе, малярийной коме парентерально* — хлорохин, хинин, в больших дозах кинемакс, кинеформ
  - 2) применение гистошизотропных ЛС: *лечение и профилактика ранних и поздних рецидивов* (межсезонная, предэпидемическая) — примахин и др.
- III. **Применение гамонтоцидных ЛС**, то есть предупреждение заражения комара от больного человека (*коллективная или общественная эпидемическая, химио-профилактика*) — фансидар, фанзимеф, хлоридин



## ЭТАПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ





## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАМЁБНЫХ СРЕДСТВ

- Действующие при любой локализации амёб — метронидазол, тинидазол
- Действующие на амёб в просвете кишечника — хиниофон, интетрикс, хлорхинальдон
- Действующие на амёб в просвете и в стенке кишечника — тетрациклины
- Действующие на тканевых амёб в стенке кишечника и в печени — эметина гидрохлорид
- Действующие на тканевых амёб в печени — хлорохин



## ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

### ***Метронидазол (метрогил, трихопол), тинидазол***

**Механизм действия:** бактерицидный — восстановленная нитрогруппа препарата нарушает репликацию и транскрипцию ДНК микробной клетки

#### **Антимикробный спектр:**

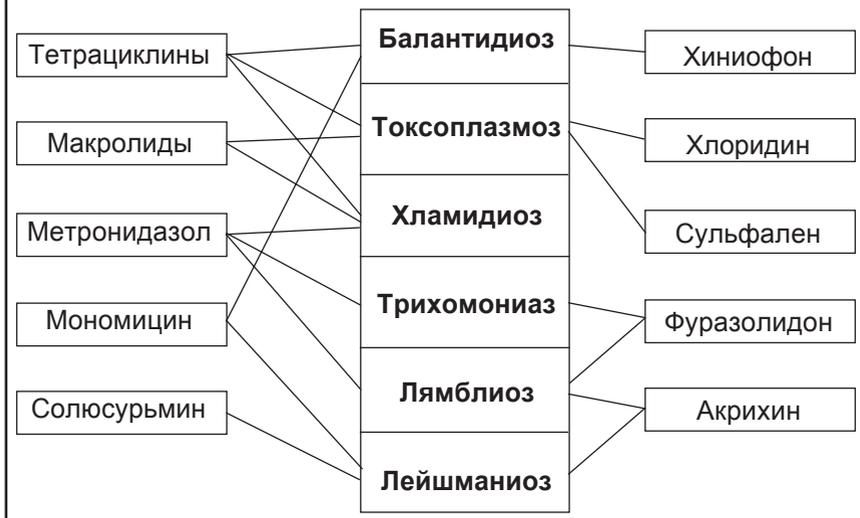
- ✓ Анаэробные бактерии
- ✓ Трихомонады
- ✓ Лямблии
- ✓ Амёбы
- ✓ Балантидии
- ✓ Хеликобактер
- ✓ Неэффективны в отношении грибов и аэробов

#### **Нежелательные эффекты:**

- ✓ Анорексия, диарея
- ✓ Сухость, металлический привкус во рту
- ✓ Аллергия
- ✓ Лейкопения
- ✓ Кандидомикоз
- ✓ Дисульфирамоподобный эффект (несовместимость с алкоголем)



## ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫХ СРЕДСТВ



## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕЛЬМИНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **При кишечных нематодозах** (аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалёзе, анкилостомидозе):
  - *нарушающие обменные процессы гельминтов* — мебендазол (вермокс), левамизол (декарис), медамин, нафтамон
  - *парализующего действия* — пиперазина адипинат, пирантел (комбантрин)
- ◆ **При кишечных цестодозах** (дифиллоботриозе, тениозе, тениаринхозе):
  - *нарушающие обменные процессы гельминтов* — аминоакрихин, акрихин
  - *парализующего действия* — празиквантель, фенасал, семя тыквы
- ◆ **При внекишечных гельминтозах:** описторхозе, фасциолезе — празиквантель, хлосил, битионол; вухериозе, онхоцеркозе — дитразина цитрат; шистозоматозе — антимиомила натрия тартрат, стибофен



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМИКОЗНЫХ СРЕДСТВ

### ◆ Для лечения дерматомикозов:

- ✓ *азолы* (для местного применения — клотримазол, миконазол; для системного — кетоконазол и др.)
- ✓ *антибиотики* — гризеофульвин
- ✓ *кислоты* — салициловая, бензойная
- ✓ *красители* — бриллиантовый зелёный и др.
- ✓ *препараты йода* — раствор йода, калия йодид
- ✓ *препараты разных химических групп* — ундецин, тербинафин, нафтифин, микосептин и др.

### ◆ Для лечения кандидомикозов:

- ✓ *полиеновые антибиотики* — нистатин, микогептин
- ✓ *азолы* — клотримазол, миконазол
- ✓ *представители других групп* — декамин, циклопирокс и др.

### ◆ Для лечения системных микозов:

- ✓ *полиеновые антибиотики* — амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин
- ✓ *азолы* — кетоконазол, флуконазол, итраконазол



## ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

***Амфотерицин В, микогептин;*  
*местно и внутрь — нистатин, леворин***

**Механизм действия:** *фунгицидное* — вследствие связывания с эргостеролом грибковой мембраны

**Фармакокинетика:** практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками. Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции

**Нежелательные эффекты:** *нистатин* — аллергия, гастроинтестинальные расстройства; *амфотерицин В* — + на в/в введение лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия, флебиты, а также нефро-, гепато-, нейротоксичность, гематологические реакции, нарушение электролитного обмена и др.



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

### ◆ Производные имидазола:

- ✓ *первая генерация* (только местно 2–3 раза в сутки, курс — 2–6 недель): клотримазол, миконазол, изоконазол, амиказол, бифоназол
- ✓ *вторая генерация* (местно, курс 3–4 дня): эконазол, тиоконазол
- ✓ *третья генерация* (как для местной, так и для системной терапии, 1 раз в сутки): кетоконазол (низорал), сульконазол, оксиконазол

### ◆ Производные триазола:

- флуконазол (дифлюкан), итраконазол, фторконазол, терконазол (фунгистат)



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

- **Гастроинтестинальные:** тошнота, срыгивания, рвота, диарея
- **Гепатотоксичность:** ↑ печеночных трансаминаз, вплоть до токсического гепатита
- **Нефротоксичность:** отеки
- **Аллергические и дерматологические реакции** (алопеция, кожный зуд)
- **Нейротоксичность:** головная боль, головокружение, сонливость, нейропатия, фотофобия
- **Эндокринные:** ↓ тестостерона и кортизола, гинекомастия, олигоспермия и ↓ либидо (кетоконазол)





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

- **Гематологические:** тромбоцитопения, анемия (кетоконазол, миконазол)
- **Биохимические сдвиги:** гипонатриемия и гипокалиемия, гиперлипидемия
- **Сердечно-сосудистая система (ССС):** аритмии (миконазол при в/в)
- **Местнораздражающие при в/в:** тромбофлебит
- **Индивидуальная непереносимость**
- **Потенцируют действие** кумариновых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Интерфероны** (интерферон человеческий лейкоцитарный, реаферон, лаферон, бетаферон) и **индукторы интерферона** (полудан, амиксин)
- ◆ **Синтетические средства:**
  - *производные амантадина* — ремантадин, мидантан
  - *аналоги нуклеозидов* — рибавирин, идоксуридин, цитарабин, видарабин, ацикловир, ганцикловир; азидотимидин (зидовудин), ламивудин и др.
  - *разных химических групп* — бонафтон, оксолин, флореналь, теброфен и др.





## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

На всех этапах репликации вирусов  
вызывают торможение:

- ◆ **Адсорбции и проникновения в клетку** — амантадины, гамма-глобулин
- ◆ **Синтеза ранних неструктурных белков (полимераз нуклеиновых кислот)** — аналоги нуклеозидов (под действием внутриклеточной киназы превращаются в активные фосфорилированные формы (нуклеотиды), которые ↓ синтез ДНК, РНК и репликацию вируса), интерфероны
- ◆ **Синтеза конечных структурных белков** — некоторые антибиотики
- ◆ **Сборки вирусных частиц и их выхода из клетки** — рифампицин



## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Респираторные вирусные инфекции (пара- и ортомиксовирусы):** амантадин, ремантадин (грипп А), рибаварин, амиксин
- ◆ **Герпесная и цитомегаловирусная инфекция (герпесвирусы):** идоксуридин, цитарабин, видарабин, ацикловир, ганцикловир
- ◆ **ВИЧ (ретровирусы):** азидотимидин (зидовудин), ламивудин и др.
- ◆ **Вирусные гепатиты (гепаднавирусы):** интерфероны (+ профилактика, лечение вышеперечисленных инфекций + папилломы, лейкомия и др.), амиксин
- ◆ **Бешенство, полиомиелит (профилактика):** гамма-глобулин



грипп



СПИД



гепатит С



## ИНТЕРФЕРОНЫ

**Группа биологически активных белков или гликопротеидов (цитокинов), синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты (вирусную инфекцию, антигенное или митогенное воздействие)**

### Типы

- ◆ **I тип** (преимущественно противовирусный и противоопухолевый эффекты) —  $\alpha$ -интерфероны (более 20 белков, продуцируемых лейкоцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и др.  $\Rightarrow$  лейкоцитарный; индукторы — вирусы) и  $\beta$ -интерфероны (синтезируемый фибробластами, эпителиальными клетками и др.  $\Rightarrow$  фибробластный; индукторы — вирусы)
- ◆ **II тип** (преимущественно иммуномодулирующее действие) —  $\gamma$ -интерфероны (Т-лимфоцитами и НК-клетками  $\Rightarrow$  лимфоцитарный; индукторы — антигены)



## ИНТЕРФЕРОНЫ

- ◆ **Природные** (из культуры клеток лейкоцитов человека, стимулированных вирусами):  $\alpha$ -фероны (*человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, велферон*),  $\beta$ -фероны (*торайферон*)
- ◆ **Рекомбинантные** (продуцируемые бактериями со встроенным геном интерферона в их геном):  $\alpha$ -2А (*реаферон, виферон, роферон*),  $\alpha$ -2В (*лаферон, интрон-А, инрек*),  $\alpha$ -2С (*бирофер*),  $\beta$ -фероны (*бетаферон, фрон*),  $\gamma$ -фероны (*гаммаферон, иммукин, иммуноферон*)



### Фармакодинамика

- ◆ **Противовирусное действие** — угнетение репликации вируса:
  - $\uparrow$  латентной эндорибонуклеазы  $\Rightarrow$  разрушение вирусной РНК
  - $\uparrow$  специфических белков  $\Rightarrow$   $\downarrow$  синтеза вирусной РНК
  - $\uparrow$  синтеза белков вирусной оболочки



## ИНТЕРФЕРОНЫ

### Фармакодинамика

- ◆ **Антипролиферативное (противоопухолевое) действие:**
  - ↑ цитотоксичных клеток
  - ↑ экспрессии опухолевоассоциированных антигенов, модуляция продукции антител
  - ↓ действия опухолевых факторов роста
  - ↓ синтез РНК и белков опухолевых клеток
  - ↓ клеточного цикла с переходом в фазу «покоя», восстановление контроля за пролиферацией
  - торможение образования новых сосудов в опухолях
  - ↓ метастазирования
  - биомодуляция активности цитостатиков
  - преодоление лекарственной резистентности (ЛР) за счет ↓ генов множественной ЛР



## ИНТЕРФЕРОНЫ

### Фармакодинамика

- ◆ **Иммуномодулирующее действие (гамма-интерфероны):**
  - ↑ макрофаги и все виды цитотоксичности
  - ↑ экспрессию антигенов гистосовместимости
  - ↑ регуляцию чувствительности к цитокинам
  - ↑ клеточный и аутоиммунитет (синергист фактора некроза опухоли, ИЛ2)
  - ↓ гуморальный иммунитет
- ◆ **Антибактериальное действие:**
  - ↑ индоламино-дезоксигеназы ⇒ ↓ внутриклеточного содержания триптофана ⇒ метаболизма бактериальной клетки ⇒ ее гибель
  - ↑ NO-синтазы ⇒ продукция NO — мощного бактерицидного фактора ⇒ разрушение клетки бактерии



## ИНТЕРФЕРОНЫ

### Показания к назначению

- ◆ **Инфекции (лечение и профилактика):** цитомегаловирусные, герпетические инфекции; грипп, ОРВИ; острые и хронические вирусные гепатиты (*рекомбинантные препараты альфа и бета*), тяжелые бактериальные (*γ-интерфероны*)
- ◆ **Профилактика оппортунистических инфекций при СПИДе**, хроническом грануломатозе, врождённых Т-клеточных иммунодефицитах (*γ-интерфероны*)
- ◆ **Онкологические заболевания:** чувствительные к интерферонотерапии опухоли (аденокарцинома почки, саркома легкого, меланома, нейробластомы, опухоли лимфоидных эндокринных и генеративных органов), вирус-индуцированные опухоли (папилломы гортани, мочевого пузыря, базально-клеточный рак кожи и др.)
- ◆ **Аутоиммунные** (ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ)), **аллергические заболевания** (*γ-интерфероны*)



## ИНТЕРФЕРОНЫ

### Нежелательные эффекты

- ◆ Дозозависимая лихорадка с симптомами гриппа
- ◆ Астеновегетативный синдром
- ◆ Желудочно-кишечные расстройства (анорексия, диарея)
- ◆ Дерматологические
- ◆ При длительном применении высоких доз — обратимая супрессия всех элементов костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и др.)



*Раздел III*  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ  
ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

*СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ  
НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ*

*Тема 6*  
**ХОЛИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА**

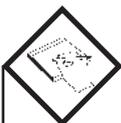


**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ**

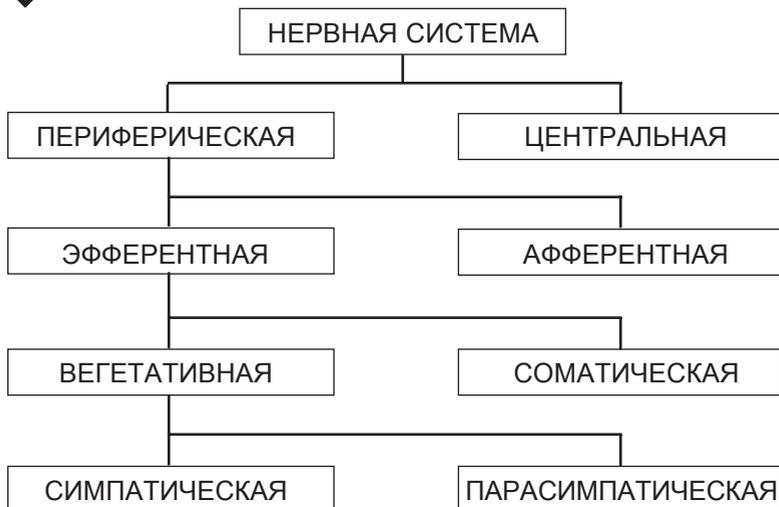
- 1920 г.** Г. ДЕЙЛ открыл мускарино- и никотиноподобное влияние ацетилхолина; описал адренергические и холинергические волокна
- 1921 г.** О. ЛЕВИ экспериментально доказал медиаторный механизм передачи импульса
- 1924 г.** А. Ф. САМОЙЛОВ предположил роль химического механизма торможения ЦНС
- 1930 г.** В. В. ЗАКУСОВ предложил синаптическую теорию действия лекарственных веществ на ЦНС
- 1946 г.** С. В. АНИЧКОВ открыл Н-холинорецепторы в синокаротидной зоне
- 1946 г.** У. ЭЙЛЕР установил медиаторную роль норадреналина



В. В. Закусов

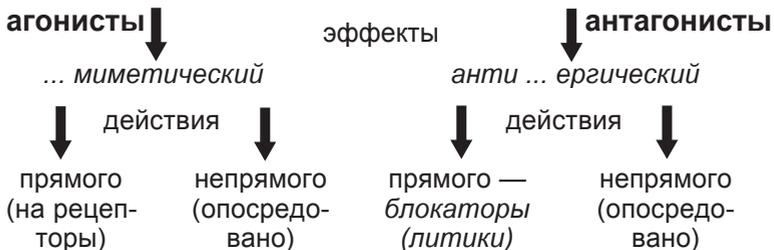


## СТРОЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



## ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

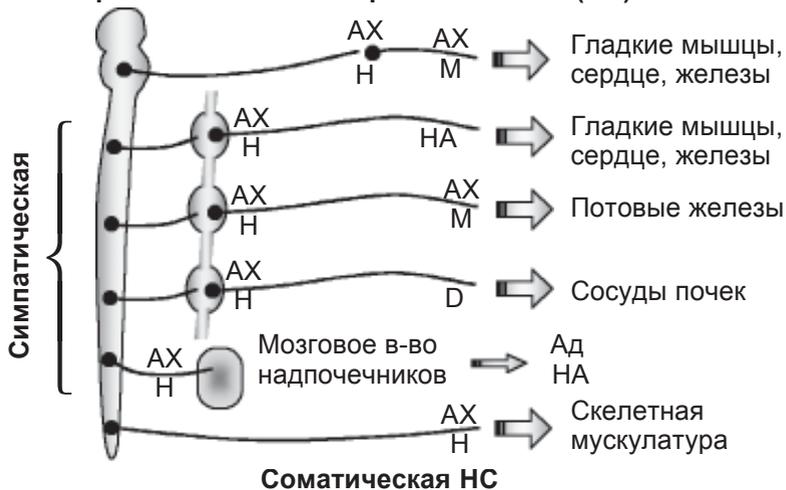
- ◆ Холинергические (холинотропные)
- ◆ Адренергические (адренотропные)
- ◆ Дофаминергические (дофаминотропные)
- ◆ Серотонинергические
- ◆ ГАМК-ергические
- ◆ Гистаминотропные и др.





## СХЕМА НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

### Парасимпатическая нервная система (НС)



## ЛОКАЛИЗАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

### Нейронального типа

- ◆ ЦНС (кора больших полушарий, нейрогипофиз, продолговатый мозг, клетки Реншоу спинного мозга)
- ◆ Вегетативные ганглии
- ◆ Мозговой слой надпочечников
- ◆ Синокаротидная зона

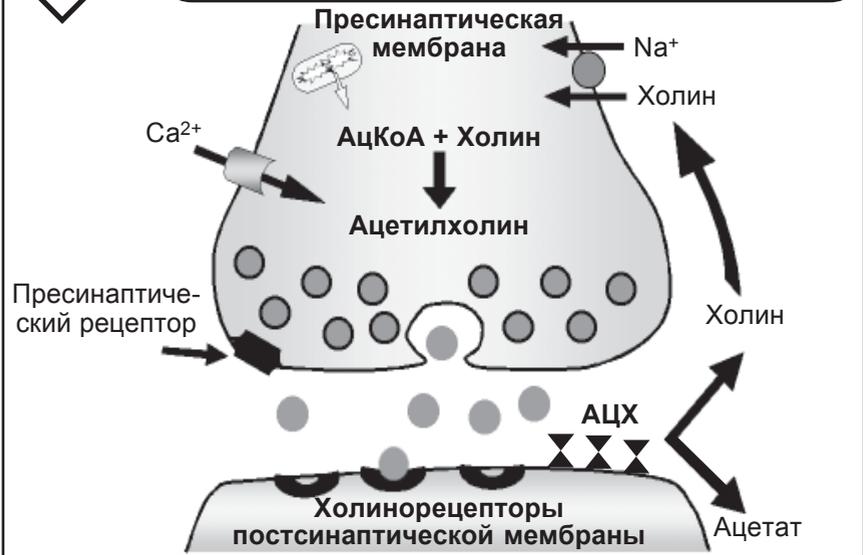
### Мышечного типа

- ◆ Скелетная мускулатура





## ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

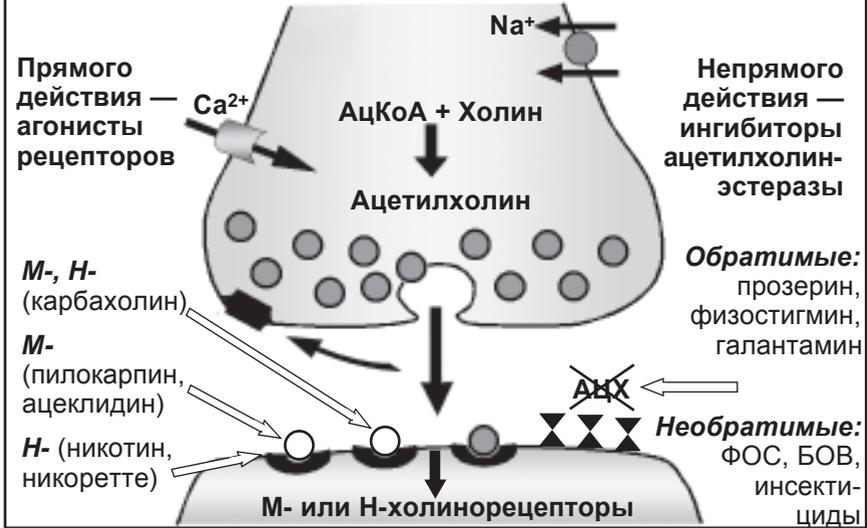


## КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

М-	Н-	М-, Н-	
		прямого действия	непрямого (антихолинэстеразные)
Пилокарпин Ацеклидин	Никодерм Никоретте	Ацетилхолин Карбахолин	<p><i>Обратимые:</i> прозерин, физостигмин, галантамин, пиридостигмин</p> <p><i>Необратимые:</i> фосфорорганические соединения (ФОС), боевые отравляющие вещества (БОВ), инсектициды</p>

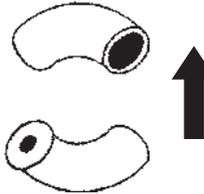


## ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

<b>Сердце</b>	«-» ино, «-» хроно, «-» дромотропный
<b>Сосуды</b>	расширение
<b>Бронхи</b>	спазм
<b>ЖКТ</b>	моторика — повышение, сфинктеры — расслабление, секреция — усиление
<b>Мочевой пузырь</b>	детрузор — повышение, сфинктеры — расслабление





## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



**Глаза**

**Железы** (потовые, слезные, слюнные, бронхиальные)

повышение секреции



миоз, спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления



**ЦНС**

гиперкинез



## ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

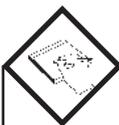
### Показания к применению

- ◆ Глаукома (*пилокарпин*)
- ◆ Атония, паралитическая непроходимость кишечника (*ацеклидин*)
- ◆ Атония мочевого пузыря (*ацеклидин*)

### Противопоказания

- ◆ Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты
- ◆ Язвенная болезнь желудка
- ◆ Механическая непроходимость кишечника
- ◆ Нарушения ритма сердца
- ◆ Гипотензии
- ◆ Гиперкинезы (эпилепсия и др.)





## АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Прозерин, физостигмин, галантамин,  
пиридостигмин*

### Фармакодинамика

- ◆ М-холиномиметические эффекты  
+
- ◆ Нервно-мышечная передача — усиление

### Показания к применению

- ◆ Глаукома (*физостигмин*)
- ◆ Атония мочевого пузыря, атония и паралитическая непроходимость кишечника (*прозерин*)
- ◆ Миастения, параличи, парезы, полиомиелит, постреабилитационный период после травм (*галантамин, прозерин*)
- ◆ Декураризация (*галантамин, прозерин*)



## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МУСКАРИНОМ

### Клиника

- Возбуждение ЦНС (галлюцинации, делирий)
- Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия
- Бронхоспазм, бронхорея
- Рвота, усиленная болезненная перистальтика кишечника (тенезмы), диарея
- Потоотделение, гиперсаливация
- Миоз, спазм аккомодации, слезотечение

**Смерть наступает от паралича  
дыхательного центра!**

### Первая помощь

Внутривенное введение антидота — **атропина сульфата** (10–15 мг!)





## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОР-ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

### Клиника

- Бронхоспазм, паралич дыхательного центра
- Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия
- Рвота, усиленная болезненная перистальтика кишечника (тенезмы), диарея
- Обильное потоотделение, гиперсаливация
- Миоз, спазм аккомодации, слезотечение
- Непроизвольное мочеиспускание
- Клонико-тонические судороги



### Первая помощь

- **Реактиваторы холинэстеразы** — алоксим, дипириксим, изонитрозин
- Введение **атропина сульфата**



## ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Прямого действия — обратимые антагонисты рецепторов

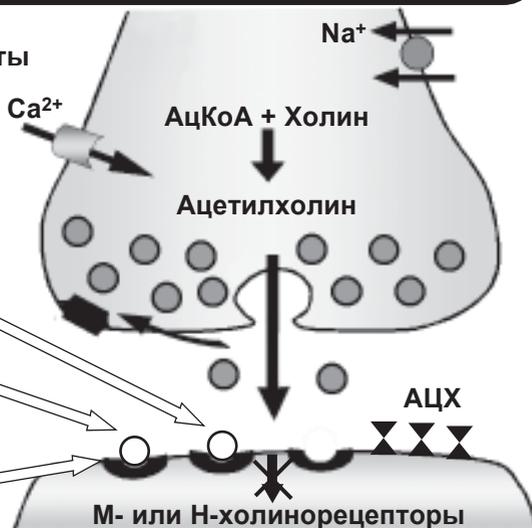
**M-, H-**  
(арфонад)

**M-**  
(атропин, препараты красавки, скополамин, платифиллин и др.)

**M<sub>1</sub>-**  
(пирензепин)

**центральные M-**  
(циклодол)

**H-**  
(ганглиоблокаторы, миорелаксанты)





## М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- ◆ **Растительного происхождения** — *алкалоиды, третичные амины* (атропин и препараты красавки, скополамин, платифиллин)
- ◆ **Синтетические** — *четвертичные* (метацин, ипратропиум и др.), *третичные амины* (пирензепин)

### Фармакокинетика

**Всасывание:** третичные амины хорошо всасываются в ЖКТ, четвертичные — 10–30 % от дозы

**Распределение:** третичные хорошо проникают через ГЭБ, особенно скополамин!

**Выведение:** почками (атропин до 60 % в неизмененном виде)

**Продолжительность действия:**  $T_{1/2}$  атропина около 2 ч, но эффекты на глаз до 72 ч и более



## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Наряду с угнетением парасимпатической, усиление симпатической иннервации



**ЦНС** (третичные амины + центральные) в *терапевтических дозах* — седативный эффект, в *токсических* — возбуждение, галлюцинации, агитация, судороги;  
↓ тремора, вестибулярных расстройств

**Сердце** в умеренных дозах «+» хронотропный (особенно у молодых), улучшение AV-проводения;  
↑ потребности миокарда в  $O_2$



**Сосуды** в токсических дозах — вазодилатация



## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

**ЖКТ** моторика — уменьшение,  
сфинктеры — сокращение,  
секреция — уменьшение

**Мочевой  
пузырь** детрузор — уменьшение,  
сфинктеры — сокращение

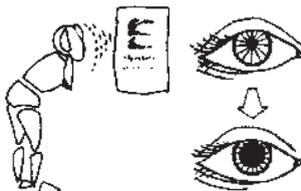
**Бронхи** дилатация, увеличение  
образования густого секрета

**Полые  
органы** спазмолитический эффект



## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

**Глаза** мидриаз, паралич аккомодации (циклоплегия, дальновзоркость),  
↑ внутриглазного давления,  
светобоязнь, ↓ секреции



атропин (до 12 дней) > скополамин (3–5 дней) > гоматропин (15–20 ч)  
> платифиллин (5–6 ч, без циклоплегии) > тропикамид (2–6 ч)

**Железы** потовые, слезные, слюнные, желудочно-кишечные,  
бронхиальные) ↓ секреции, ↑ температуры тела  
(дети младшего возраста!)

**Также обладают слабыми местноанестезирующим  
и анальгетическим действием**



## ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

- Премедикация
- Вагусная гиперактивность сердца
- Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты (*ипратропиум, метацин*)
- В офтальмологии с диагностической (*платифиллин, гоматропин*) и лечебной целью (*атропин и др.*)
- Язвенная болезнь желудка, гиперацидные гастриты (*пирензепин*)
- Спазмы гладкой мускулатуры (*платифиллин*)
- Диарея (*препараты красавки, атропин*)
- Профилактика морской, воздушной болезни (*азрон, препараты, содержащие скополамин*)
- Паркинсонизм, гиперкинезы (центральные М-холиноблокаторы — *циклодол*)
- Антитод при отравлении мускарином, антихолинэстеразными средствами (*атропин*)



## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ

### Клиника

- Взрослые — 100 мг, дети — 10 мг (2–3 ягоды красавки)
- Возбуждение ЦНС (галлюцинации, агитация, делирий), затем угнетение
- Тахикардия («скачущий» пульс)
- Мидриаз
- Сухие, горячие и покрасневшие кожа и слизистые
- Гипертермия (особенно дети младшего возраста). **Доза атропина в 2 мг может быть смертельной!**

### Первая помощь

- ✓ Симптоматическая
- ✓ Внутривенно **физостигмин** (1–4 мг для взрослых; 0,5–1 мг для детей!)



*Белена*



*Дурман*



## ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- ✓ **Короткого действия** (15–20 мин) — гигроний, арфонад
- ✓ **Среднего** (1–6 ч) — бензогексоний, пентамин, пахикарпина гидройодид (алкалоид софоры толстоплодной)
- ✓ **Длительного** (6–12 ч) — пирилен

### Фармакокинетика

- **Всасывание:** четвертичные амины (бензогексоний, пентамин, гигроний) плохо всасываются в ЖКТ ⇒ в/в, в/м введение; третичные амины (пирилен, пахикарпин) хорошо ⇒ + пероральный прием
- **Распределение:** третичные хорошо проникают через ГЭБ ⇒ центральные эффекты (нарушения психики, тремор и др.); четвертичные амины не проникают через ГЭБ
- **Выведение:** в основном, почками



## ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

### Фармакодинамика

**Блокада Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев, то есть «фармакологическая» денервация**

**Сосуды:** резкая гипотензия, особенно стоя (ортостатический коллапс!) вследствие:

- **выключения венотонической иннервации** ⇒ расширение вен ⇒ депонирование крови в венозной системе ⇒ ↓ венозного возврата к сердцу и преднагрузки; перераспределение крови в соответствии с гравитационными факторами ⇒ **разгрузка малого круга кровообращения** (↓ АКД в легочных сосудах), ↓ наполнения сосудов мозга и давления спинномозговой жидкости
- **выключения артериотонической иннервации** ⇒ расширение артерий ⇒ ↓ АКД во всех сегментах артериального русла ⇒ ↑ перфузии органов, ↓ кровотока, ↑ экстракции O<sub>2</sub> тканями; ↓ постнагрузки ⇒ **разгрузка левого желудочка и общей нагрузки на сердце**
- **выключения центральной стимуляции сердца** ⇒ ↓ УО, МОК, кардиальных рефлексов ⇒ **разгрузка левого желудочка и общей нагрузки на сердце**



## ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

### Фармакодинамика

<b>Сердце</b>	↓ сократимости, умеренная тахикардия
<b>ЖКТ</b>	моторика — ↓, сфинктеры — сокращение, секреция желез слюнных и желудка — ↓
<b>Мочеполовая система</b>	задержка мочеиспускания, ↓ эрекции, эякуляции
<b>Матка</b>	стимуляция сократительной активности (пахикарпин)
<b>Глаза</b>	мигриаз, паралич аккомодации (циклоплегия, дальновзоркость), ↑ внутриглазного давления
<b>ЦНС</b>	<i>третичные</i> — седация, тремор, психические нарушения

**Практически все эти эффекты не нашли клинического применения (одновременные неконтролируемые нарушения сердечно-сосудистой функции) и рассматриваются как отрицательные!**



## ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

### Показания к применению

- Гипертонический криз
- Отек легких, сердечная астма
- Управляемая (искусственная) гипотония при операциях
- При родовспоможении (*пахикарпин*)



**Выраженность эффектов зависит от исходной активности симпатической и парасимпатической систем ⇒ в зависимости от целей применения, реагирования большого дозы строго индивидуальны! (начальные дозы — минимальны)**

### Передозировка

- ◆ Резкая гипотония (скопление крови в нижней части тела приводит к гипоксии мозга)
- ◆ Частый, нитевидный пульс
- ◆ Не реагирующие на свет зрачки
- ◆ Сухая теплая кожа
- ◆ Потеря сознания





## МИОРЕЛАКСАНТЫ

### *Лекарственные средства, расслабляющие скелетную мускулатуру*

- **Периферические** (курареподобные)
- **Центральные** (для лечения спастичности): транквилизаторы (диазепам), баклофен и др.

**Миорелаксанты периферического действия — средства, расслабляющие скелетную мускулатуру за счет угнетения нервно-мышечной передачи на уровне постсинаптической мембраны концевой пластинки**

### Классификация

- ◆ **Недеполяризующего (конкурентного) действия** — тубокурарин, диплацин, атракурий, пипекурония бромид (ардуан), панкурония бромид, векурония бромид и др.
- ◆ **Деполяризующего действия** — дитилин (сукцинилхолин, суксаметония хлорид, листенон)
- ◆ **Смешанного действия** — диоксоний



## ФАРМАКОКИНЕТИКА МИОРЕЛАКСАНТОВ

**Всасывание:** все — четвертичные амины ⇒ плохо всасываются в ЖКТ ⇒ *только в/в введение*

**Распределение:** недеполяризующие — быстрая фаза распределения, медленная фаза выведения; большинство не проникают через ГЭБ ⇒ лишены центральных эффектов; метаболит атракурия хорошо проникает ⇒ при ↑ концентрациях судороги



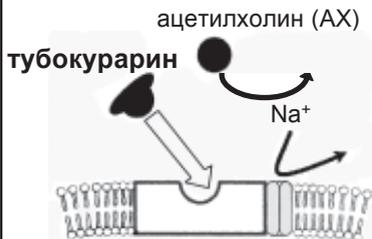
## ФАРМАКОКИНЕТИКА МИОРЕЛАКСАНТОВ

Препарат	Элиминация	Длительность действия, мин	Относительная сила
<i>Дериваты изолинолина:</i> тубокурарин атракурий	Почки (40 %) Спонтанная (неферментативный и ферментативный гидролиз эфирных связей)	> 35 20–35	1 1,5
<i>Дериваты стероидов:</i> векуроний	Печень (75–90 %), Почки	20–35	6
<i>Другие:</i> дитилин	Быстро метаболизируется псевдохолинэстеразой плазмы, печени (100 %)	5–10	Другой механизм



## ФАРМАКОКИНЕТИКА МИОРЕЛАКСАНТОВ

**Недеполяризующие:** блокада (в основном, по конкурентному к АХ типу) Н-холинорецепторов постсинаптической мембраны синапсов мышц  $\Rightarrow$  снятие блока антихолинэстеразными средствами ( $\uparrow$  содержания АХ)



Н-холинорецепторы скелетной мускулатуры

**Депольяризующие:** возбуждают Н-холинорецепторы (подобно АХ), вызывая стойкую депольяризацию постсинаптической мембраны  $\Rightarrow$   $\downarrow$  блока псевдохолинэстеразой

*Фаза I* — депольяризующая (мышечные подергивания)



*Фаза II* — десенсибилизирующая (миопаралитический эффект)





## ФАРМАКОДИНАМИКА МИОРЕЛАКСАНТОВ

### Скелетная мускулатура:

- ◆ *недеполяризующие*: через 1–2–5 мин мышечная слабость, затем паралич мышц в последовательности: мышцы глаз, челюстей, конечностей, туловища, диафрагма (прекращение дыхания); восстановление в обратной последовательности
- ◆ *деполяризующие*: в пределах 1 мин сначала фаза I — транзиторные фасцикуляции (мышечные подергивания), особенно груди, живота, затем фаза II — расслабление мышц шеи, конечностей, лица, глотки, диафрагмы

### Нежелательные эффекты

- **ССС**: *тубокурарин, атракурий* — ↓ АКД (ганглиоблокада, ↑ высвобождение гистамина); *панкуроний* — ↑ ЧСС (ваголитическое, симпатомиметическое действие); *дитилин* — аритмии (холиномиметическое действие); в низких дозах и при повторном введении через 5 мин — «-» ино-, хронотропный эффекты; в высоких — «+» ино-, хронотропный эффекты



## МИОРЕЛАКСАНТЫ

### Нежелательные эффекты

- **Бронхи**: *тубокурарин* — бронхоспазм
- **Электролитный баланс**: *дитилин* — гиперкалиемия
- **Глаза**: *дитилин* — ↑ внутриглазного давления
- **ЖКТ**: *дитилин* — ↑ внутрижелудочного давления ⇒ рвота, возможность аспирации
- **Мышечные боли в послеоперационном периоде**: *дитилин* (у 20 % людей)
- **Длительный блок (> 2 ч вместо 2–10 мин) и апноэ**: *дитилин* у людей с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы
- **Взаимодействие**: потенцирование действия — газообразными средствами для наркоза, антибиотиками-аминогликозидами, низкими дозами местноанестезирующих (высокие дозы ослабляют блок)





## РАЗЛИЧИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

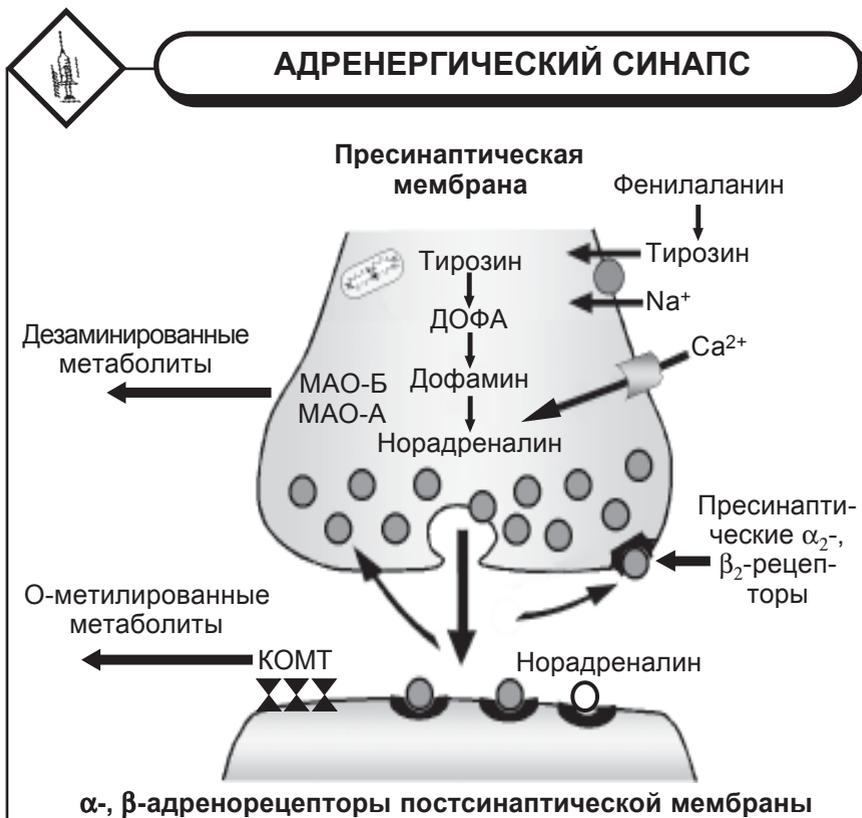
Показатели	Конкурентные	Деполяризующие
<i>Механизм блока</i>	Конкуренция с АХ	Стойкая деполяризация мембраны
<i>Взаимодействие с АХ</i>	Ослабление блока	Усиление блока
<i>Снятие блока (декураризация)</i>	Антихолинэстеразные препараты (прозерин)	Переливание крови (псевдохолинэстераза)
<i>Потеря K<sup>+</sup> мышцей</i>	Нет	Имеется
<i>Фибрилляции</i>	Нет	Выраженные (фаза I)
<i>Проникновение в мышечную ткань</i>	Не проникает	Глубоко проникает
<i>Влияние наркоза</i>	Усиливает	Не влияет



## ПРИМЕНЕНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ

- Расслабление мышц гортани и глотки при интубации для ингаляционного наркоза и искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) — *дитилин*
- Вправление вывихов, репозиция костных отломков при переломах — *дитилин*
- Операции на органах брюшной и грудной полостей под наркозом с ИВЛ
- Судорожные состояния при отравлениях ядами, угнетающими дыхательный центр, менингите, черепно-мозговых травмах для перевода на ИВЛ
- Столбняк, электросудорожная терапия
- Спастичность при болезни Паркинсона, энцефалите и другие нарушения функции пирамидной и экстрапирамидной системы — *центральные миорелаксанты*

Тема 7  
**АДРЕНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА**





## ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ АДРЕНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

**Адреномиметические средства — агонисты**

действия:  
**непрямого**  
(эфедрин, амфетамины, кокаин, ТАД и др.)

**прямого**  
(адреналин, норадреналин, изадрин)

**Антиадренергические средства — антагонисты**

действия:  
**непрямого** — **симпатолитики** (резерпин)

**прямого**  
(фентоламин, пропранолол, атенолол и др.)

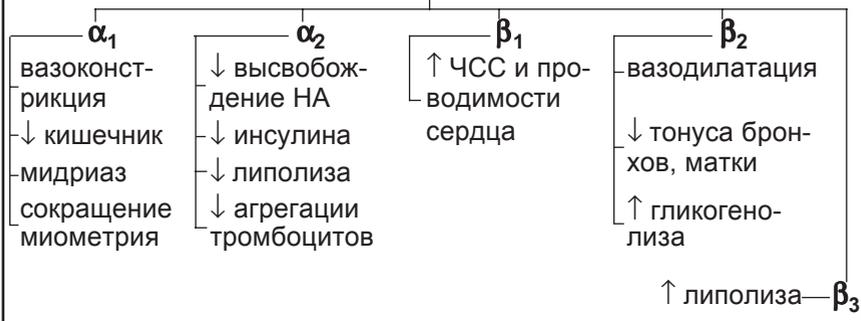


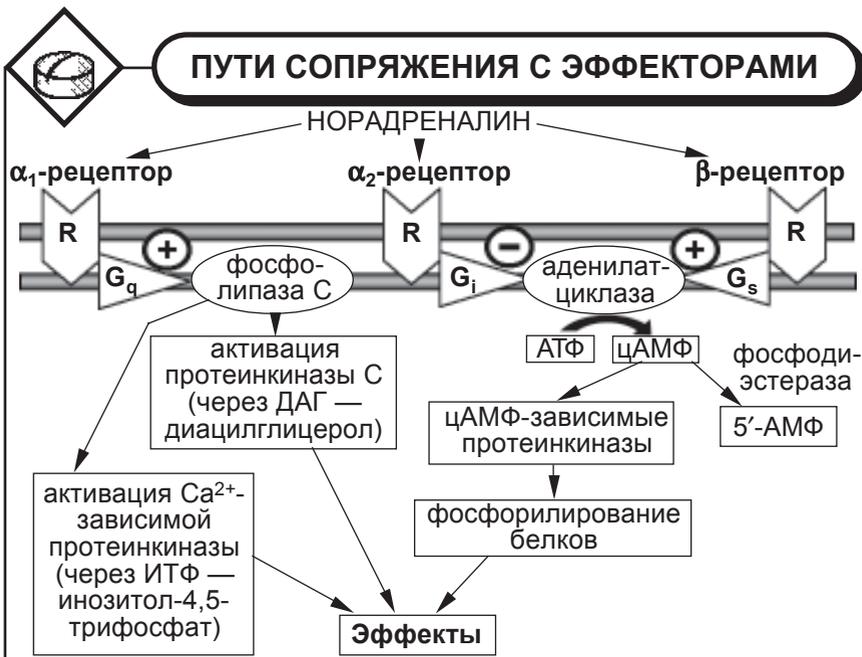
**α-, β-адренорецепторы**



## ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ





- 
- КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ**
- ◆  **$\alpha$ -,  $\beta$ -Адреномиметики:**
    - ✓ *прямого действия* — адреналин
    - ✓ *непрямого действия* — эфедрин, дофамин
  - ◆  **$\alpha$ -Адреномиметики:**
    - норадреналин, мезатон, нафтизин
    - и *центральные  $\alpha_2$ -* (клофелин, метилдопа, гуанфацин)
  - ◆  **$\beta$ -Адреномиметики:**
    - ✓ *неселективные ( $\beta_1 + \beta_2$ )* — изадрин, орципреналин (астмопент, алуцент)
    - ✓ *селективные ( $\beta_1$ )* — добутамин, орципреналин
    - ✓ *селективные ( $\beta_2$ ):* короткого действия (3–8 ч) — сальбутамол, фенотерол; длительного действия (10–12 ч) — кленбутерол, формотерол
-



## ФАРМАКОДИНАМИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

**Сосуды** кожи ( $\alpha$ ) > почек ( $D_1, \alpha$ ) > кишечника ( $\alpha$ ) > скелетной мускулатуры ( $\beta_2, \alpha$ ) > легких ( $\beta_2$ ) > мозга ( $\alpha_2$ ) > сердца ( $\beta_1$ )



**сужение**

прекапилляры > артерии > вены > вены

\* небольшие дозы ↓, бóльшие — ↑

Показатель	Адреналин ( $\alpha, \beta$ )	Мезатон ( $\alpha$ )	Изадрин ( $\beta$ )
<b>Тонус сосудов:</b> кожи ( $\alpha$ ) скелетных мышц ( $\beta_2, \alpha$ ) почек ( $D_1, \alpha$ ) внутренних органов ( $\alpha$ ) общее периферическое сопротивление	↑↑ ↓ или ↑* ↑ ↓ или ↑* ↓ или ↑*	↑↑ ↑ ↑↑ ↑↑↑	0 ↓ ↓ ↓ ↓
<b>Артериальное давление:</b> систолическое диастолическое пульсовое	↑↑ ↓ или ↑* ↑↑	↑↑ ↑↑ 0	0 или ↑ ↓ ↓ ↑



## ФАРМАКОДИНАМИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ



**Сердце** «+» хроно-, инотропный,  
↑ потребности миокарда в  $O_2$

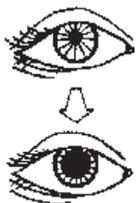
Показатель	Адреналин ( $\alpha, \beta$ )	Мезатон ( $\alpha$ )	Изадрин ( $\beta$ )
Сократимость ЧСС Ударный объем Сердечный выброс	↑↑↑ ↓ или ↑ ↑ ↑	0 или ↑ ↓ 0, ↓, ↑ ↓	↑↑↑ ↑↑↑ ↑ ↑↑



**Дыхание** ( $\beta_2$ , сосуды дыхательных путей —  $\alpha_1$ )  
Бронходилатация, противоотечное  
(деконгестивное)



## ФАРМАКОДИНАМИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ



**Глаза** мидриаз,  
 $\alpha$ -агонисты —  $\uparrow$  оттока жидкости,  
 $\downarrow$  внутриглазного давления,  
 $\beta$ -агонисты —  $\uparrow$  продукции



**ЖКТ** моторика — уменьшение,  
сфинктеры — сокращение

### Мочеполовая система

*матка* ( $\alpha$  и  $\beta_2$ ) — расслабление  
(токолитическое действие)  
*мочевой пузырь* ( $\beta_2$ ) — расслабление  
*сфинктер уретры и простата* ( $\alpha$ ) —  
сокращение



**Экзокринные  
железы**

*Апокринные потовые железы* ( $\alpha$ ) —  
 $\uparrow$  секреции



## ФАРМАКОДИНАМИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

**Метаболизм**  $\uparrow$  гликогенолиза,  $\uparrow$  глюкозы крови,  
 $\beta_3$  — жировые клетки  $\Rightarrow$   $\uparrow$  липолиза

**Эндокринная  
функция** модулируют секрецию тироксина,  
паратиреоидного гормона, кальцитонина,  
гастрина, инсулина и ренина

### ЦНС



плохо и непроницающие через ГЭБ (катехоламины  
и др.) — нервозность, «ощущение неминуемой  
катастрофы» (большие дозы)

хорошо проникающие через ГЭБ (непрямого  
действия — эфедрин, амфетамины, кокаин и др.)  
— психостимуляция, гипсомния и др.





## ФАРМАКОКИНЕТИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- **Всасывание в ЖКТ:** катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин, изадрин) всасываются плохо в отличие от фенилалкиламинов (эфедрин, амфетамин, тирамин и др.)
- **Введение:** адреналин — п/к, в/м, в/в; *норадреналин, дофамин — только в/в* (под кожу — плохое всасывание из-за резкого ↓ сосудов вплоть до ишемического некроза); большинство других в зависимости от цели — пероральное, п/к, в/м, в/в, ингаляционное, трансдермальное
- **Распределение:** катехоламины плохо проникают через ГЭБ; хорошо проникают непрямые миметики (эфедрин, амфетамин, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и др.)
- **Биотрансформация:** катехоламины быстро метаболизируются МАО и КОМТ + быстрый нейрональный захват ⇒ действие кратковременное (5–30 мин); синтетические метаболизируются другими ферментами или с участием только одного ⇒ более продолжительное действие
- **Выведение:** в основном, почками



## ПРЕДСТАВИТЕЛИ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

### *Адреналин (эпинефрин) — $\alpha=\beta$*

- ◆ Кардиостимулятор (+ хроно-, инотропный эффект, резкое ↑ потребления кислорода миокардом).  
При в/в введении может наступить брадикардия!
- ◆ Вазоконстриктор, но расширяет сосуды, содержащие  $\beta$ -рецепторы (скелетная мускулатура, сердце, головной мозг, печень, легкие)
- ◆ ↑ САД, ↓ или ↑ ДАД и общее периферическое сопротивление (*в зависимости от путей введения и доз изменяются последние два эффекта!*)
- ◆ При введении адреноблокаторов «извращение» эффектов на сосуды — ↓ АКД
- ◆ Бронходилататор
- ◆ Функциональный антагонист инсулина
- ◆ ↓ внутриглазного давления, мидриатик





## ПРЕДСТАВИТЕЛИ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

### **Норадреналин** — $\alpha_1 = \alpha_2 > \beta_1 > \beta_2$

- Вазоконстриктор ( $\uparrow$  САД,  $\uparrow$  ДАД,  $\uparrow$  периферического сопротивления)
- + Инотропный эффект
- Только в/в введение!

### **Мезатон** — $\alpha$

- Вазоконстриктор ( $\uparrow$  САД,  $\uparrow$  ДАД)
- Мидриатик
- Противоотечное (деконгестантное)
- Не инактивируется КОМТ  $\Rightarrow$  действие дольше!

### **Изадрин** — $\beta_1 = \beta_2$

- Вазодилататор ( $\uparrow$  сердечный выброс, не влияет или незначительно  $\uparrow$  САД +  $\downarrow$  ДАД, периферическое сопротивление)
- + Хроно-, ино-, дромотропные эффекты
- Бронходилататор,  $\downarrow$  тонуса ЖКТ,  $\uparrow$  ЦНС



## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- ◆ Остановка сердца — *адреналин*
- ◆ Острые гипотензии (шок, коллапс) — *норадреналин, дофамин, мезатон*
- ◆ Кардиогенный шок — *изадрин, добутамин*
- ◆ Анафилактический шок — *адреналин*
- ◆ Гипогликемия и передозировка инсулином — *адреналин*
- ◆ Понижение регионального кровотока (операции, местная анестезия) — *адреналин, мезатон*
- ◆ Бронхиальная астма —  $\beta$ -адреномиметики (*салбутамол, астмопент*)
- ◆ Угроза преждевременных родов — *фенотерол, гексопреналин*
- ◆ Риниты — *нафтизин, галазолин*
- ◆ Офтальмология (глаукома, диагностика) — *мезатон, адреналин и др.*



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- ✓ ↑ АКД (инсульты, отек легких)
- ✓ Аритмии, острая левожелудочковая недостаточность, инфаркт миокарда
- ✓ Возбуждение, гипосомния, тремор, (*эфедрин и др.*)
- ✓ Развитие некроза при подкожном введении (*норадреналин*)
- ✓ Сухость во рту (*β-адреномиметики*)
- ✓ Сухость в носу (*α-адреномиметики*)
- ✓ Раздражение конъюнктивы, мидриаз
- ✓ Тахифилаксия в результате быстрого истощения пресинаптического пула норадреналина (*эфедрин и др.*)
- ✓ Толерантность (**десенситизация**) рецепторов
- ✓ Психическая и физическая зависимость (*эфедрин, амфетамины*)



## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- ◆ **α-, β-Адреноблокаторы:**  
лабеталол, карведилол, проксодолол
- ◆ **α-Адреноблокаторы:**
  - ✓ *неселективные (пост α<sub>1</sub> + пре α<sub>2</sub>)* — дигидроэрготамин, аминазин, ницерголин (сермион), фентоламин, пирроксан
  - ✓ *селективные (α<sub>1</sub>)* — празозин, доксазозин (кардура), теразозин, тамсулозин (омник)
- ◆ **β-Адреноблокаторы:**
  - ✓ *неселективные (β<sub>1</sub> + β<sub>2</sub>)* — пропранолол (анаприлин), надолол, тимолол
  - ✓ *селективные (β<sub>1</sub>)* — атенолол, метопролол, бисопролол, ацебутолол, целипролол
- ◆ **Симпатолитики:** резерпин, октадин



## **α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

***Дигидроэрготамин, фентоламин, пирроксан, празозин, доксазозин и др.***

### **Фармакодинамика**

<b>Сосуды</b>	резкая гипотензия (ортостатический коллапс!), улучшение внутриорганного кровообращения
<b>Сердце</b>	рефлекторная тахикардия
<b>ЖКТ</b>	моторика — ↑, сфинктеры — ↓, секреция — ↑
<b>Глаза</b>	миоз
<b>Железы</b>	↓ потоотделения, заложенность носа
<b>Мочеполовая система</b>	расслабление сфинктеров и мышц, ↑ эрекции



## **α-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

### **Показания к применению**

- Феохромоцитома — *фентоламин*
- Артериальные гипертензии — *аминазин*
- Гипертоническая болезнь —  $\alpha_1$ -блокаторы (*празозин и др.*)
- Нарушение мозгового кровообращения — *ницерголин*
- Заболевания периферических сосудов (эндаартериит, болезнь Рейно)
- Задержка мочеиспускания (аденома предстательной железы), сексуальные дисфункции — *доксазозин, теразозин*
- Мигрень — *дигидроэрготамин и др.*
- Чрезмерная местная вазоконстрикция  $\alpha$ -адреномиметиками



## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

1964 г. Джеймс БЛЭК разработал первый адреноблокатор (пропранолол) и гистаминоблокатор (циметидин)  
Нобелевский лауреат (1988)



### Классификация

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



## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

### Фармакодинамика

**Сосуды:** ↓ АКД у людей с гипертензией

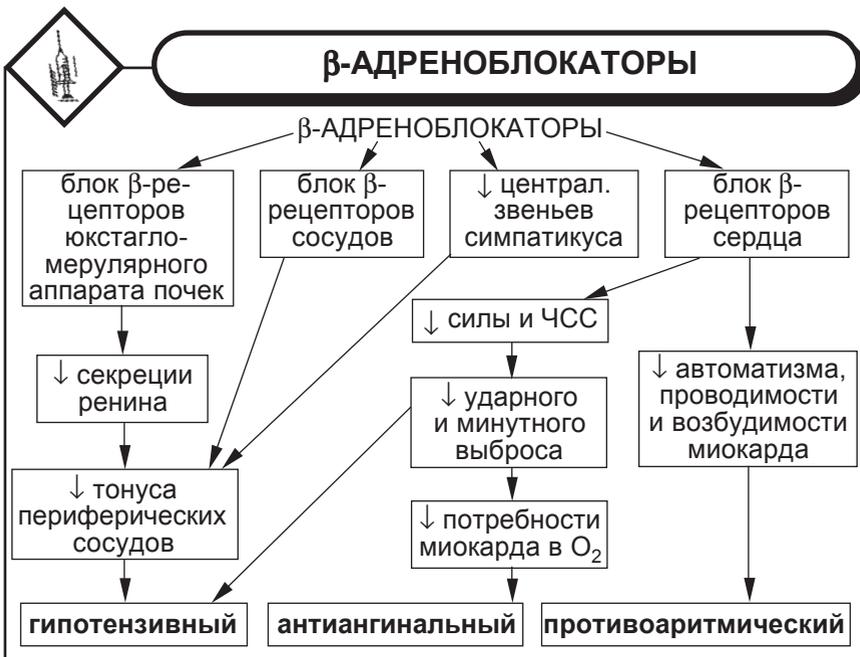
**Сердце:** ● «-» хроно-, ино-, дромотропный эффекты

- ↓ потребности миокарда в  $O_2$
- кардиопротективное:



- ✓ ↓ липолиза с ↓ времени окисления свободных жирных кислот (СЖК) ⇒ стабилизация клеточных и лизосомальных мембран
- ✓ антиоксидантные свойства
- ✓ облегчает диссоциацию оксигемоглобина
- ✓ освобождает простаглицлин из эндотелия сосудов ⇒ антиагрегантное действие





**β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

**Фармакодинамика**

**Дыхание**      бронхоспазм (особенно неселективные)

**ЦНС**      проникающие через ГЭБ (анаприлин, метопролол и др.) — стресс-протективное действие

**Глаза**      ↓ внутриглазного давления

**Метаболизм**      ↓ сахара крови,  
↑ холестерина,  
↓ липолиза,  
↓ выработки ренина



## 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  $T_{1/2}$ )

### Классификация по длительности действия:

- **длительного действия ( $T_{1/2}$  — 6–24 ч):**  
надолол, тимолол, атенолол, бисопролол, бетаксолол
- **средней продолжительности действия ( $T_{1/2}$  — 3–6 ч):**  
анаприлин, пиндолол, метопролол
- **короткого действия ( $T_{1/2}$  — 1–4 ч):**  
окспренолол, ацебутолол



## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

### Показания к применению

- ◆ Артериальные гипертензии, особенно с гиперсимпатикотонией
- ◆ Ишемическая болезнь сердца (ИБС) при преобладании нервно-метаболического фактора в патогенезе
- ◆ Тахикардии, особенно при преобладании симпатического статуса
- ◆ Расслаивающаяся аневризма
- ◆ Кровотечение из варикозных вен пищевода
- ◆ 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 (CH), 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



## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

### Особенности препаратов с внутренней симпатомиметической активностью

#### *Оксренолол, пиндолол и др.*

- Менее выражено ↓ частоты сердечных сокращений (ЧСС) и силу сокращения, сердечный выброс в покое и во время сна
- Слабее суживают коронарные, периферические артерии и бронхи
- Меньше ↓ АКД
- Умеренное кардиопротективное действие
- Не ухудшают течение атеросклероза
- Реже вызывают синдром «отдачи»





## СИМПАТОЛИТИКИ

*Антиадренергические препараты непрямого действия  
(↓ синтез, депонирование и высвобождение  
катехоламинов в синаптическую щель)*

**Резерпин (алкалоид раувольфии, сумма  
алкалоидов — раунатин), октадин (гуанетидин),  
метилдопа**

### Фармакодинамика

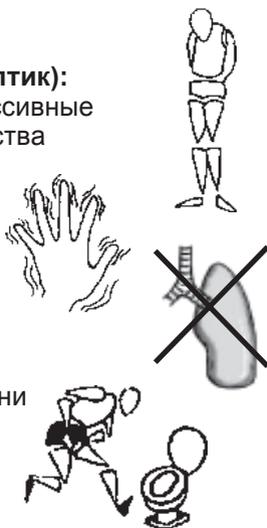
- Сосуды** медленно развивающаяся (резерпин  
через 5–14 дней!), умеренная и стойкая  
(1–3 месяца после приема!) гипотензия
- Сердце** ↓ ЧСС, сердечного выброса
- ЦНС** хорошо проникают через ГЭБ ⇒  
психоседативное (метилдопа)  
и нейролептическое (резерпин) действие
- ЖКТ** моторика, тонус, секреция — ↑



## СИМПАТОЛИТИКИ

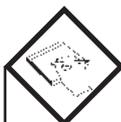
### Нежелательные эффекты

- **ЦНС (особенно резерпин как нейролептик):**  
сонливость, мышечная слабость, депрессивные  
состояния, экстрапирамидные расстройства
- **Ваготоническое действие:**
  - ✓ ССС — брадикардия, отеки
  - ✓ бронхоспазм
  - ✓ набухание слизистых и околоушных  
желез, потливость
  - ✓ диарея, обострение язвенной болезни
- **Аллергические реакции**  
по типу крапивницы



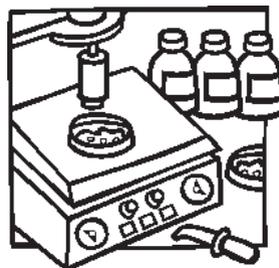
# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

## Тема 8 СРЕДСТВА, РАЗДРАЖАЮЩИЕ И ЗАЩИЩАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ



### СРЕДСТВА, РАЗДРАЖАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- ◆ Собственно раздражающие вещества
- ◆ Рвотные средства
- ◆ Отхаркивающие средства
- ◆ Горечи
- ◆ Слабительные средства
- ◆ Желчегонные средства





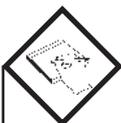
## СОБСТВЕННО РАЗДРАЖАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- ◆ **Растительного происхождения** — ментол и на его основе препараты (валидол, мази «Меновазин», «Эфкамион»), семена горчицы (горчичники), масло терпентинное очищенное (скипидар) и др.
- ◆ **Синтетические** — раствор аммиака, финалгон, метилсалицилат и др.

### Фармакодинамика

неспецифически возбуждая (деполяризуя) чувствительные нервные окончания кожи и слизистых, оказывают действие:

- ✓ местное
- ✓ рефлекторное
- ✓ нейрогуморальное



## ФАРМАКОДИНАМИКА СОБСТВЕННО РАЗДРАЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

- **Местное действие:** возбуждение окончаний + локальный выброс аутокидов (гистамина, серотонина, брадикинина, простагландина) ⇒ *раздражение* (боль, гиперемия, отек) +
- **Рефлекторное** ⇒
  - ✓ *сосудорасширяющее* с улучшением трофики органов
  - ✓ *«разрешающее»:* ↑ функций сегментарно расположенных органов
  - ✓ *«отвлекающее»:* ↓ болевых ощущений
- **Нейрогуморальное:** локальное ↑ аутокидов ⇒ их общее действие на ЦНС + воздействие потока восходящих афферентных импульсов ⇒ ↑ энкефалинов и эндорфинов в ЦНС, ↓ медиаторов боли (субстанция Р, соматостатин и др.), ↑ выработки рилизинг-гормонов гипоталамуса, аденокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) ⇒ *противовоспалительное* действие



## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗДРАЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

**Ментол** — раздражает холодовые рецепторы ⇒ местноанестезирующее, седативное, противорвотное, рефлекторное изменение тонуса сосудов ⇒ артралгии, миалгии, заболевания верхних дыхательных путей, мигрень; *валидол* — невроты, истерии, морская, воздушная болезнь, нетяжелый приступ стенокардии

**Раствор аммиака** — возбуждая чувствительные окончания нервов верхних дыхательных путей, рефлекторно стимулирует центр дыхания ⇒ *ингаляторно* — обмороки, опьянение, *местно* — антисептик

**Семена горчицы** — заболевания органов дыхания, стенокардия, невралгии, миалгии

**Масло терпентинное очищенное (скипидар):** местно — миозиты, артриты, невралгии, ингаляции — бронхиты



## РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

- ◆ **Центрального действия** — апоморфин
- ◆ **Рефлекторного** — препараты термопсиса, ипекакуаны, меди сульфат, натрия хлорид и др.

### *Апоморфина гидрохлорид*

#### Фармакодинамика

Прямой дофаминомиметик ⇒ ↑ триггерную зону рвотного центра; тетурамоподобное действие

**Показания:** острые отравления (при затруднении промывания желудка), лечение хронического алкоголизма

**Противопоказания:** ожоги желудка кислотами и щелочами, язвенная болезнь, легочные кровотечения, атеросклероз, органические поражения сердца и ЦНС, пожилой возраст

**При отравлениях веществами, угнетающими рвотный центр, неэффективен!**



## ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

### Классификация

- **Секретомоторные (стимулирующие отхаркивание):**

- ✓ *рефлекторного действия* — трава термопсиса, корень истода и др.

- ✓ *прямого действия* — трава чабреца, корень алтея, корневище синюхи, лист подорожника, мукалтин, пертусин, терпингидрат, сборы «грудные», калия йодид и др.

- **Муколитические (бронхосекретолитические):**

ацетилцистеин (АЦЦ), бромгексин, амброксол (лазолван)



## ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

### Фармакодинамика

#### Секретомоторные

- ◆ **Рефлекторного действия:** раздражая рецепторы желудка, рефлекторно ↑ секрецию бронхиальных желез, активность мерцательного эпителия, сокращения мышц бронхов

- ◆ **Прямого действия:** выделяясь бронхиальными железами, ↑ выделение воды, ускоряют разжижение мокроты, оказывают на слизистые оболочки обволакивающее действие



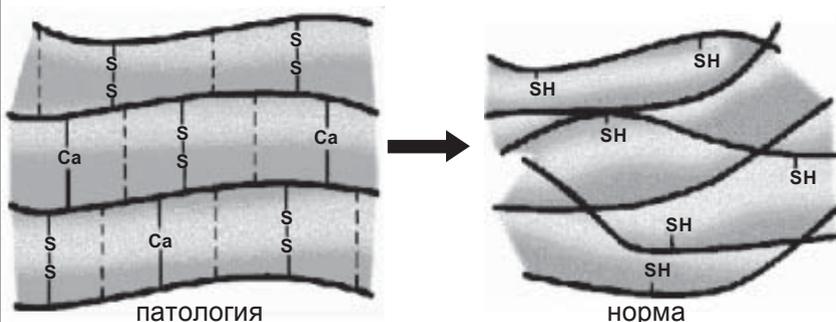


## ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

### Фармакодинамика

#### Муколитические

**Ацетилцистеин:** донатор сульфгидрильных групп, разрывает дисульфидные связи мукополисахаридов и вязкость слизи



**Амброксол:** ↑ содержание сурфактанта, иммуноглобулинов А и G, ↓ вязкость слизи и ее прилипание к поверхности бронхов



## ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

### Показания

Бронхиты, пневмония, санация бронхиального дерева в пред- и послеоперационном периодах, муковисцидоз, отравления парацетамолом (АЦЦ)

### Нежелательные эффекты

Тошнота, рвота, аллергия, артериальная гипотензия и бронхоспазм при в/в введении (АЦЦ)

### Противопоказания

- ◆ **Секретомоторные** — заболевания со склонностью к легочным кровотечениям, органические поражения ЦНС и ССС, язвенная болезнь
- ◆ **Муколитические** — первый триместр беременности, индивидуальная повышенная чувствительность





## ЛЕГОЧНЫЕ СУРФАКТАНТЫ

*Куросурф, экзосурф, берактант*

### Фармакодинамика

Как поверхностно-активные вещества временно замещают природный сурфактант (антиателектазный фактор) при нарушении его образования, восстанавливают адекватное дыхание (оксигенацию)

### Показания

Респираторный дистресс-синдром, связанный с дефицитом сурфактанта у новорожденных и недоношенных детей

**Применяют только в условиях стационара!**



## ГОРЕЧИ

- ✓ **Истинные:** корень одуванчика, трава золототысячника
- ✓ **Ароматические:** настойка стручкового перца, полыни, корневище аира, чай аппетитный, сок листьев подорожника, плантаглюцид

### Фармакодинамика

Раздражают вкусовые рецепторы слизистых оболочек полости рта, рефлекторно ↑ возбудимость центра голода, секрецию желудочного сока и аппетит, ↑ пищеварение

### Показания

Гипоацидный, хронический атрофический гастрит, анорексия неврогенного происхождения, после оперативных вмешательств





## КЛАССИФИКАЦИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ

### По локализации

- ◆ **Усиливающие моторную функцию на всем протяжении кишечника:**
  - *солевые* — натрия и магния сульфат
  - *многоатомные спирты* — ксилитол, лактулоза
  - *увеличивающие объем содержимого кишечника («набухающие»)* — морская капуста, отруби, агар, форлак, льняное семя и др.
  - *способствующие размягчению каловых масс (мягчительные)* — вазелиновое, миндальное, кунжутное, подсолнечное масло
- ◆ **Усиливающие моторику преимущественно тонкого кишечника** — касторовое масло
- ◆ **Усиливающие моторику преимущественно толстого кишечника:** *растительные* (антрагликозиды) — кора крушины, листья сенны, кафиол, регулак; *синтетические* — бисакодил, фенолфталеин (пурген), гутталакс



## КЛАССИФИКАЦИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ

### По силе действия

- ◆ **Послабляющие (*aperitiva*):**
  - *«набухающие»* средства — морская капуста (ламинарид), агар-агар
  - *мягчительные* — миндальное, оливковое, подсолнечное, кунжутное, вазелиновое масло
- ◆ **Собственно слабительные (*purgantia, laxantia*):**
  - *растительные* — препараты ревеня, крушины, сенны, жостера, касторовое масло
  - *синтетические* — фенолфталеин, изафенин, бисакодил, гутталакс
- ◆ **Проносные (*drastica*):**
  - *солевые* (натрия и магния сульфаты), карловарская и моршинская соли



## КЛАССИФИКАЦИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ

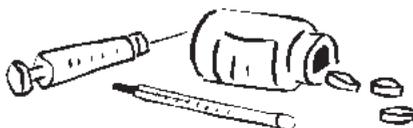
### По механизму действия

- Вызывающие *химическое раздражение рецепторов* слизистой оболочки: фитопрепараты, содержащие антрагликозиды (кора крушины, плоды жостера, листья сенны), касторовое масло; синтетические (изафенин) и др.
- Вызывающие *механическое раздражение рецепторов слизистой оболочки* (разжижение содержимого и увеличение его объема): осмотические (солевые слабительные), морская капуста и др.
- Способствующие *размягчению каловых масс*: вазелиновое, миндальное, оливковое масло



## ПРИМЕНЕНИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫХ

- ◆ Отравления (*солевые — магния сульфат*)
- ◆ Хроническая обстипация (*растительные и синтетические слабительные*)
- ◆ Подготовка больного к операции, рентгеновому обследованию, колоноскопии и др. (*растительные и синтетические слабительные*)
- ◆ Трещины заднего прохода, геморрой (*препараты сенны, крушины, вазелиновое масло*)
- ◆ Применение противогельминтозных «первых поколений»
- ◆ Запоры, обусловленные гиперацидными состояниями





## КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЧЕГОННЫХ

### ◆ Стимулирующие желчеобразование (холеретики):

- содержащие *желчные кислоты и желчь* — холензим, аллохол, лиобил
- *растительного происхождения* — плоды шиповника (холосас), цветы бессмертника
- *синтетические* — оксафенамид, циквалон

### ◆ Стимулирующие желчевыделение (холекинетики):

- *холецистокинетика* — сульфат магния, ксилит
- *спазмолитики* — атропин, папаверин, но-шпа, дибазол, эуфиллин



## ФАРМАКОДИНАМИКА ЖЕЛЧЕГОННЫХ

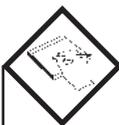
### *Холеретики*

- ◆ ↑ образование желчи гепатоцитами, ее ток и поступление в желчный пузырь, предупреждают образование желчных камней, ↑ секреторную и двигательную активность ЖКТ

### *Холекинетики*

- ◆ *Холецистокинетика* — вызывают выделение холецистокинина, сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктеров с выбросом желчи в двенадцатиперстную кишку
- ◆ *Спазмолитики* — снижают тонус желчных путей, сфинктеров протоков, желчного пузыря





## ПРИМЕНЕНИЕ ЖЕЛЧЕГОННЫХ

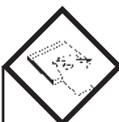
### ***Холеретики***

Хронические холециститы, холангиты, гепатиты, цирроз печени, хроническая обстипация, дискинезия желчных путей

### ***Холекинетики***

*Холецистокинетики* — атония желчного пузыря при дискинезиях, хроническом холангите и холецистите, гипоацидные состояния

*Спазмолитики* — печеночная колика при желчнокаменной болезни, остром холецистите, обострение хронического холецистита, холангиогепатит



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЖЕЛЧЕГОННЫХ

### ***Холеретики***

диарея, аллергические реакции

*Противопоказания* — острый гепатит, холангит, холецистит, желтуха, панкреатит, язвенная болезнь, гастродуоденит в стадии обострения

### ***Холекинетики***

холецистокинетики — диарея, аллергия

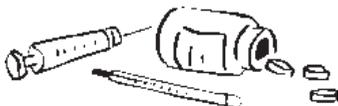
*Противопоказания* — камни желчного пузыря, острый гепатит, холангит, холецистит, гиперацидный гастрит, язвенная болезнь  
*Спазмолитики* — обстипация, гипотония





## СРЕДСТВА, ЗАЩИЩАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- ◆ Местноанестезирующие средства (МА)
- ◆ Вяжущие средства
- ◆ Обволакивающие вещества
- ◆ Антациды
- ◆ Адсорбирующие средства



## МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

*Вещества, обратимо блокирующие передачу периферических нервных импульсов в месте непосредственного применения; вызывают утрату болевой чувствительности, в больших концентрациях — сенсорный блок в месте введения*

### Виды местной анестезии

- Терминальная
- Инфильтрационная
- Регионарная и ее разновидности (проводниковая, эпидуральная, спинномозговая, внутрикостная)





## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

**1859 г.** А. НИМАНН выделил из кустарника *Erythroxylon coca* алкалоид кокаин

**1879 г.** В. К. АНРЕП установил местноанестезирующие свойства кокаина

**1882–1884 гг.** И. Н. КАЦАУРОВ, К. КОЛЛЕР, А. И. ЛУКАШЕВИЧ провели первые операции с применением кокаина



В. К. Анреп

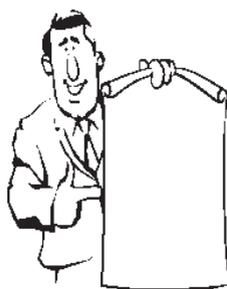
**1905 г.** А. ЭЙНХОРН синтезировал новокаин

**1943 г.** Н. ЛЕФГРЕН синтезировал лидокаин



## ТРЕБОВАНИЯ К МЕСТНО-АНЕСТЕЗИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ

- ◆ Высокая избирательность
- ◆ Большая широта терапевтического действия
- ◆ Длительное действие
- ◆ Стерильность
- ◆ Низкая токсичность (особенно на ЦНС и ССС)





## КЛАССИФИКАЦИИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

### По химической структуре

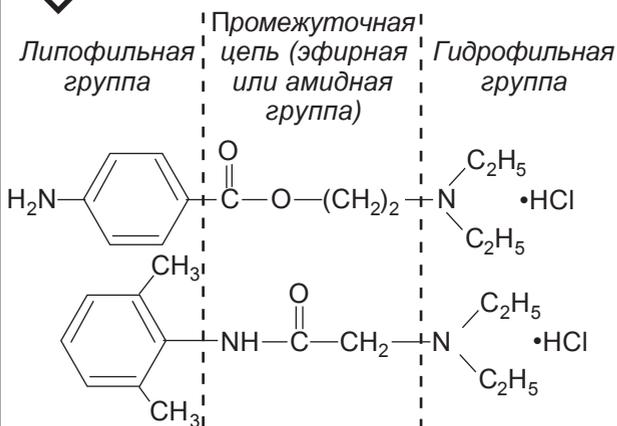
- ◆ **Сложные эфиры** — новокаин (прокаин), дикаин (тетракаин), бензокаин (анестезин), кокаин
- ◆ **Амиды** — тримекаин, лидокаин (ксикаин), мепивакаин, ультракаин, бупивакаин, пиромекаин
- ◆ **Другие химические группы** — прамоксин и др.

### По продолжительности действия

- **Короткого** (до 30–50 мин) — новокаин
- **Среднего** (до 45–90 мин) — лидокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин
- **Длительного** (90 мин и более) — бупивакаин, дикаин, этидокаин



## ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА



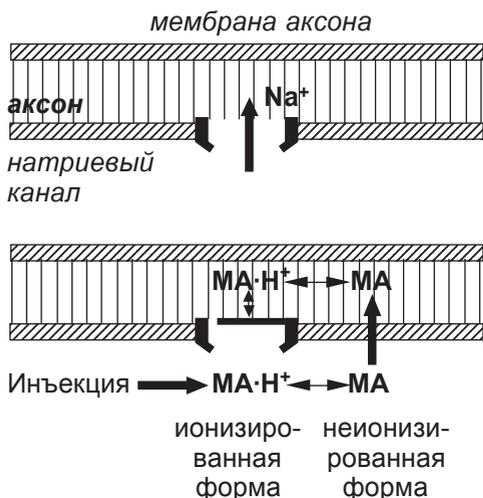
**Эфиры:**  
новокаин  
(нестойкие — спонтанный гидролиз, при нагревании)

**Амиды:**  
лидокаин  
(стойкие, нечувствительны к теплу)

- Слабые основания, плохо растворимые в воде
- Выпускаются в виде гидрохлоридных солей, растворимых в воде и хорошо проникающих в ткани



## ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ



- ✓ В организме гидролизуются (в щелочной среде!)
- ✓ Неионизированные (липофильные) основания хорошо проникают через мембрану и снова реионизируются
- ✓ Ионизированные формы, связываясь с рецепторами на внутренней стороне мембраны, **блокируют натриевые каналы**
- ✓ Потенциал действия не генерируется



## ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Тип волокон	Вид чувствительности	Диаметр, мкм	Миелинизация	Блокада
Тип А				
α	Двигательная	15–20	Полная	+
β	Тактильная	5–12	Полная	++
γ	Контрактильная	3–6	Полная	++
δ	Боль, температура	2–5	Полная	+++
Тип В	Преганглионарная вегетативная	< 3	Слабая	++++
Тип С	Болевая (постганглионарная)	0,3–1,2	–	++++



## ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

### Блокада нервных волокон зависит:

- ✓ *от размера*: тонкие легче блокируются, чем крупные
- ✓ *миелинизации*: немиелиновые более подвержены, чем миелиновые (3 последовательных узла)
- ✓ *расположения в нервном пучке*

### Последовательность блокады:

тонкие волокна типа С и В, затем волокна типа А

**Клинически:** сначала потеря болевой, затем обонятельной, вкусовой, температурной, а далее тактильной чувствительности и подавление двигательных функций



## ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

### Всасывание

- Введение инъекционное или аппликационное
- Чем ↑ концентрация, объем, кровоснабжение, тем лучше проникновение
- Связь с белками: новокаин — 6 %, ультракаин — 95 %

### Распределение

- Хорошо васкуляризированные → плохо

### Метаболизм

Гидролизуются:

- *эфирные* — быстро в крови и тканях псевдохолинэстеразой ( $T_{1/2} < 5$  мин)
- *амидные* — в печени с участием микросомальных ферментов

### Выведение

- В основном, почками



## АКТИВНОСТЬ И СКОРОСТЬ ЭФФЕКТА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

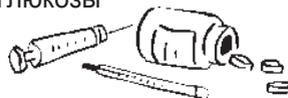
На активность и скорость эффекта  
местноанестезирующих веществ влияют:

- ◆ **химическое строение и свойства:**
  - степень диссоциации
  - липидотропность
  - pH раствора
  - pH в месте инъекции
- ◆ **концентрация**
- ◆ **объем раствора**
- ◆ **место введения**
- ◆ **кровообращение и присутствие вазоконстриктора**



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Инфильтрационная анестезия** — новокаин, тримекаин, лидокаин, мепивакаин, ультракаин в *низких концентрациях* (0,25–0,5 %)
- ◆ **Проводниковая анестезия** — новокаин, тримекаин, лидокаин, мепивакаин, ультракаин, бупивакаин и др., но в *более высоких концентрациях* (1–4 %) и *меньших количествах*
  - *Спинальная анестезия* — лидокаин (1,5–2 %), бупивакаин (0,5 %) + вазоконстрикторы
  - *Субарахноидальная анестезия* — часто используют гипербарические (более высокой плотности, чем спинномозговая жидкость) растворы местных анестетиков, добавляя 5 % раствор глюкозы





## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Терминальная анестезия** — дикаин (0,25–1 %), анестезин, пиромекаин, лидокаин, тримекаин в концентрациях 1–5 %:
  - эндоскопические и другие клиничко-лабораторные исследования
  - в урологии и проктологии
  - в офтальмологии
  - заболевания кожи, сопровождающиеся зудом, раны, язвы, ожоги
  - заболевания ЖКТ (язвы, гастриты, диарея)
- ◆ **Аритмии** — лидокаин (2–10 %)



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **ЦНС** — стимулирующее (кокаин) и депримирующее (большинство): нистагм, дрожь, тонико-клонические судороги с последующей смертью
- ◆ **ССС** — «-» дромо- и батмотропный эффекты; кроме кокаина, «-» инотропный эффект, гипотензия
- ◆ **Кровь** — метгемоглобинемия (прилокаин в дозах < 10 мг/кг)
- ◆ **Аллергические реакции замедленного и немедленного типа (до анафилактического шока!)** — эфирные анестетики
- ◆ **Тахифилаксия** — эпидуральная и спинномозговая анестезия
- ◆ **На ткань нерва в месте введения** — остаточный блок; дикаин — ↑ внутриглазного давления, отек роговицы





## ВЯЖУЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- ✓ **Органические** — кора дуба, танин, черника, шалфей, спорыш, чистотел, плоды грецкого ореха
- ✓ **Неорганические** — соли металлов (свинца, висмута, меди, цинка, серебра)

### Фармакодинамика

Коагулируют белки на поверхности слизистой оболочки, образуя пленку, которая защищает нервные окончания

**Органические** — образуют нерастворимые альбуминаты, действуют только на поверхностный слой белков



## ВЯЖУЩИЕ ВЕЩЕСТВА

### Фармакодинамика

**Неорганические** — образуют альбуминаты, способные диссоциировать, оказывают *вяжущее, раздражающее, прижигающее, бактерицидное* действие

### Ряд Шмидеберга

Al, Pb, ... Fe, Cu, Zn, Ag, ... Hg

Альбуминаты плотные —————> Альбуминаты рыхлые

вяжущее —> раздражающее —> прижигающее

В зависимости от концентрации происходит ↑ действия  
*кератопластическое* —> *кератолитическое*



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВЯЖУЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Воспалительные заболевания ЖКТ** — настои, отвары, экстракты, полоскания, клизмы (*шалфей, ромашка, кора дуба*)
- ◆ **Острые ларингиты, трахеиты, бронхиты** — *шалфей, ромашка, лист эвкалипта*
- ◆ **Конъюнктивиты, уретриты** — *цинка и меди сульфат*
- ◆ **Ожоги, язвы, травмы кожи и мягких тканей** — органические (*шалфей, ромашка, кора дуба*)
- ◆ **Острые отравления алкалоидами, солями тяжелых металлов** — *танин (0,5 % per os)*



## ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

***Крахмал, семена льна, клубни салепы,  
корень алтея, соли алюминия***

### **Фармакодинамика**

Образуют на поверхности поврежденных слизистых покрытие, защищающее нервные окончания от раздражения

### **Показания к применению**

### **Симптоматическое лечение!**

- ◆ Воспалительные заболевания кишечника, печени и поджелудочной железы
- ◆ Отравления
- ◆ Трофические язвы, гнойные раны





## АНТАЦИДЫ

- ✓ **Всасывающиеся** — натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, магния окись
- ✓ **Невсасывающиеся** — алюминийсодержащие (фосфалюгель), алюминий-магнийсодержащие (альмагель-нео, маалокс и др.)
- ✓ **Комбинированные** — висмутсодержащие (викаир, викалин)



### Фармакодинамика

- ◆ **Антацидное действие:** нейтрализация выделенной (!) HCl, при  $\uparrow$  pH до 3,5 связываются свободные ионы водорода на 99 %  $\Rightarrow$  прекращение их ретроdiffузии и повреждения HCl слизистой желудка



## АНТАЦИДЫ

### Фармакодинамика

- **Адсорбирующее действие (Al-содержащие):** адсорбция пепсина, желчных кислот, токсинов, бактерий  $\Rightarrow$   $\downarrow$  протеолитической активности желудочного сока и  $\downarrow$  повреждающего действия факторов агрессии, подавление (не эрадикация) *Helicobacter pylori*
- **Цитопротективное:**  $\uparrow$  простагландинов, связывают факторы роста и  $\uparrow$  их связь с поверхностью язвы,  $\uparrow$  пролиферацию и дифференцировку клеток,  $\uparrow$  ангиогенез и регенерацию тканей в зоне поражения  $\Rightarrow$   $\uparrow$  заживление дефекта;  $\uparrow$  образование слизи и фукогликопротеидов  $\Rightarrow$   $\uparrow$  резистентности слизистой
- **Обволакивающее и/или вяжущее (Bi-содержащие):**  $\downarrow$  контакта агрессивных факторов желудочной среды со стенкой органа и сопровождается  $\uparrow$  защиты и резистентности слизистой
- **Слабое противовоспалительное (Vi- и Mg-содержащие)**





## АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

### Показания к применению

- ◆ **Дополнительное лечение** кислотозависимых заболеваний ЖКТ (язвенная болезнь, рефлюкс-гастрит, функциональная диспепсия и др.), панкреатитов, гепатитов, синдрома раздраженного кишечника и **симптоматическое лечение** изжоги (при ↑ базальной секреции — за 1 ч до еды; при ↑ стимулированной секреции — через 1 ч после еды, повтор через 3 ч и на ночь)
- ◆ **Ацидоз** и все связанные с этим экстремальные состояния — *натрия гидрокарбонат* (в/в)



## АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

### Нежелательное действие

- ◆ **Тошнота, рвота, метеоризм**
- ◆ **Всасывающиеся** — феномен «кислотного рикошета», гипернатриемия, отеки, алкалоз, гипокалиемия, мышечная слабость
- ◆ **Препараты алюминия** — обстипация, гипофосфатемия, гиперкальциемия; при длительном применении высоких доз — остеопатии, энцефалопатии, нефропатии
- ◆ **Препараты магния** — диарея, мышечная слабость, гипофосфатемия, гиперкальциемия, риск нефролитиаза, седация
- ◆ **Препараты висмута** — диарея, депонирование в слизистых оболочках и костях, парестезии, нарушение памяти





## АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

*Активированный уголь, карболонг, белая глина, энтеросорбенты — энтеросгель, полисорб*

### Фармакодинамика

На своей поверхности адсорбируют вещества



### Показания к применению

- Острые отравления
- Метеоризм
- Диарея
- Антихолестеринемическое
- Ожирение, сахарный диабет



## ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА

*Медицинский клей, облекол, фурупласт, лифузол*

### Фармакодинамика

При нанесении на рану или язву образуют плотный полимерный эластичный защитный слой

### Показания к применению

- ◆ Для обработки ссадин, ожогов, послеоперационных ран, трофических язв
- ◆ В комбинации с ранозаживляющими, антимикробными, обезболивающими средствами



*Раздел IV*  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ  
НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

*Тема 9*  
**СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА. АЛКОГОЛИ**



**ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС**

◆ **Угнетающие функции ЦНС:**

- средства для наркоза
- снотворные
- противосудорожные
- ненаркотические анальгетики
- *психотропные* средства (наркотические анальгетики, психодислептики, нейролептики, транквилизаторы, психоседативные)



◆ **Стимулирующие функции ЦНС:**

- *психотропные* (психостимуляторы, антидепрессанты)
- ноотропы, адаптогены
- аналептики



## СОЗДАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

**1842 г.** К. ЛОНГ впервые применил эфирный наркоз

**1846 г.** 16 октября В. МОРТОН публично продемонстрировал обезболивающее действие эфирного наркоза (день рождения общей анестезии)



К. Лонг



## СОЗДАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

**1847 г.** 1 февраля Ф. И. ИНОЗЕМЦЕВ впервые в России применил эфирный наркоз

**1847 г.** Н. И. ПИРОГОВ впервые применил эфирный наркоз на поле боя

**1847 г.** Д. СИМПСОН открыл наркотное действие хлороформа



Ф. И. Иноземцев



Н. И. Пирогов

Спустя 100 лет использован первый фторсодержащий анестетик — фторотан



## ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К СРЕДСТВАМ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ Высокая наркозная и анальгезирующая активность
- ◆ Большая широта терапевтического действия
- ◆ Хорошая управляемость наркозом
- ◆ Отсутствие стадии возбуждения и низкая токсичность (особенно дыхание, ССС, печень, почки)
- ◆ Стойкость при хранении, невоспламеняемость, взрывобезопасность



## КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ Для **ингаляционного** наркоза:
  - *жидкие летучие вещества* — галотан (фторотан), энфлуран, изофлуран
  - *газообразные* — закись азота
- ◆ Для **неингаляционного** наркоза:
  - *барбитураты* — тиопентал, гексенал
  - *небарбитуровые препараты* — кетамин (калипсол), пропанидид (сомбревин), мидазолам, натрия оксибутират и др.





## СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

*Вещества, вызывающие обратимую утрату сознания, всех видов чувствительности, снижение мышечного тонуса и рефлекторной активности при сохранении жизненно важных функций организма*

### Стадии наркоза

- ◆ Аналгезии
- ◆ Возбуждения
- ◆ Хирургического наркоза
  - 1-й уровень (III<sub>1</sub>) — поверхностная
  - 2-й уровень (III<sub>2</sub>) — лёгкая
  - 3-й уровень (III<sub>3</sub>) — глубокая
  - 4-й уровень (III<sub>4</sub>) — сверхглубокая
- ◆ Пробуждения (агония)



## СТАДИИ НАРКОЗА

Симптомы	Аналгезия	Возбуждение	Хирургическая стадия			Паралич
			I	II	III	
Глазные симптомы зрачки						
подвижность глаз	++++	++++	++	Фиксированы		
роговичный рефлекс	++++	++++	+	-	-	-
реакция на свет	++++	++++	++	+	-	-
глазная щель	Норм.	Закрыта	Полуоткрыта			Открыта
Рефлексы (глоточный, брюшной)	+++	++++	++	-	-	-
Дыхание	Глубокое	Глубокое неритмичное	Глубокое ритмичное	Угнетение	Угнетение	Поверхностное редкое
Пульс	Ускор.	Частый	N	N	Частый	Нитевид.
АКД	N	Повыш.	N	N	Пониж.	Падает
Тонус мышц	+++	++++	++	+	-	-



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ ↑ пороговой импульсации клеток
- ◆ ↑ текучести мембран ⇒ изменение проницаемости ионных каналов
- ◆ ↓ активности ферментов ⇒ ↓ интенсивности дыхания клеток

### Теория Овертона — Мейера (липидная)

**Анестезирующая активность (K) тем выше,  
чем больше липидорастворимость**

$$\text{наркозная концентрация} \times \text{молекулярный объем фазы} \times \text{липидорастворимость} = K$$

### Оценка активности анестетика

**Минимальная альвеолярная концентрация (МАК)** — это концентрация анестетика, предотвращающая двигательный ответ у 50 % больных при давлении в 1 абсолютную атмосферу



## СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

*Галотан (фторотан), энфлуран, изофлуран,  
закись азота*

### Преимущества

- ◆ Большая широта терапевтического действия
- ◆ Хорошая управляемость наркозом

### Недостатки

- ◆ Применение в операционной
- ◆ Раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей и органотоксичность
- ◆ Неудобные технические характеристики (взрывоопасность, воспламеняемость и пр.)





## СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Препараты	Активность	Скорость выхода из наркоза	Миорелаксация	Влияние на системы
Фторотан	Высокая	Средняя	Высокая	↓ АҚД, ЧСС, дыхания
Энфлуран	Высокая	Высокая	Очень высокая	Небольшая гипотензия ↓ дыхания
Изофлуран	Высокая	Высокая	Высокая	Небольшая гипотензия ↑ ЧСС ↓ дыхания
Азота закись	Низкая	Очень высокая	Не вызывает	—



## СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

- **Короткого** действия (до 15 мин) — кетамин (калипсол), пропанидид
- **Среднего** действия (20–30 мин) — барбитураты (тиопентал натрия, гексенал)
- **Длительного** действия (60 мин и более — натрия оксибутират)

### Преимущества

- ◆ Высокая активность
- ◆ Применение вне операционной и в любых условиях
- ◆ Отсутствие раздражения слизистых оболочек, редко рвота

### Недостатки

- ◆ Трудная управляемость наркозом
- ◆ Узкая широта терапевтического действия

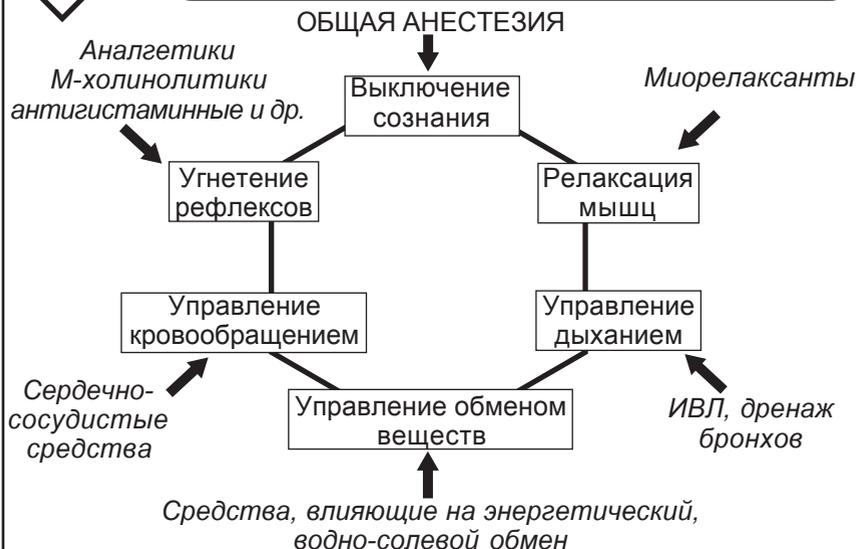


## ОСЛОЖНЕНИЯ НАРКОЗА

- ◆ **Дыхание** — рефлекторная остановка дыхания, ингаляционные — ателектазы, посленаркозная пневмония, ларинго-, бронхоспазм, бронхиты
- ◆ **ССС** — аритмии (фибрилляции), остановка сердца
- ◆ **ЖКТ** — тошнота, рвота
- ◆ **Гепатотоксичность** (фторотан), **нефротоксичность**
- ◆ **Кровь** — метгемоглобинемия (закись азота)
- ◆ **Злокачественная гипертермия**
- ◆ **Аллергические реакции**
- ◆ **Репродуктивная функция** (закись азота)
- ◆ **Канцерогенность** (персонал)



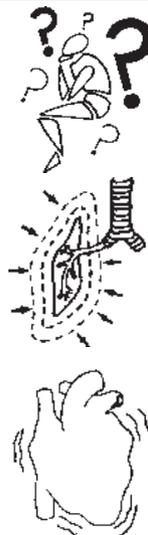
## ЭЛЕМЕНТЫ СОВРЕМЕННОГО НАРКОЗА





## ПРЕМЕДИКАЦИЯ

- ◆ Устранение тревоги и страха — бензодиазепины (*диазепам, лоразепам*)
- ◆ Снижение секреции желёз и устранение отрицательных рефлексов *n. vagus* — М-холиноблокаторы (*атропин, платифиллин*)
- ◆ Аналгетики — наркотические аналгетики (*морфин, фентанил*)
- ◆ Антиэметики (противорвотные средства) — нейролептики (*аминазин*)



## ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

- ◆ Дезинфицирующее (70–90 %)
- ◆ Антисептическое (70 %)
- ◆ Растирания, согревающие компрессы (30–40 %), ↑ аппетита (8–12 % *per os*)
- ◆ Вследствие калорийности (100 г — 770 ккал), для парентерального питания при кахексии (50–70 г в сутки)
- ◆ Отёк лёгкого, как пеногаситель (парами)
- ◆ Сепсис (33 % раствор в/в)
- ◆ Антидот при отравлении метиловым спиртом, этиленгликолем (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)
- ◆ В фармации как растворитель, консервант, экстрагент и пр.





## ФАРМАКОКИНЕТИКА АЛКОГОЛЯ

### Всасывание:

20 % — в желудке; 80 % — в тонком кишечнике

◆ ↓ абсорбцию:

- ✓ высокие концентрации алкоголя
- ✓ сахар и дубильные вещества
- ✓ жир, углеводы

◆ ↑ абсорбцию: углекислый газ



### Распределение:

- ◆ Высокая липофильность — легко проникает через ГЭБ, плаценту и др.
- ◆ Высокие концентрации — головной мозг (кора, лимбическая система и мозжечок), сердце, лёгкие, печень, половые органы

### Выведение:

почки, лёгкие, кишечник, экзокринные железы



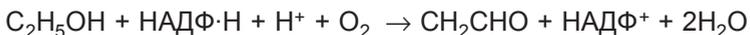
## БИОТРАНСФОРМАЦИЯ АЛКОГОЛЯ

Происходит со скоростью 10 мл/ч

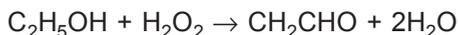
**Первый этап** — окисление до ацетальдегида с участием:  
*алкогольдегидрогеназы (70–80 % алкоголя)*



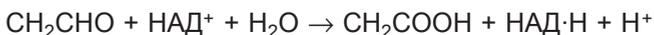
*цитохрома P-450* микросомальной этанолюкисляющей системы (10–20 % алкоголя)



*каталазы (10–20 % алкоголя)*



**Второй этап** — окисление ацетальдегида в уксусную кислоту с участием алкогольдегидрогеназы





## ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

### Местное действие

**Вяжущее** — дегидратация белков эпителия кожи

**Раздражающее** — влияние на чувствительные нервные окончания

**Бактерицидное** — дегидратация и денатурация белков бактерий

### Рефлекторное влияние (результат местного раздражающего эффекта)

Характеризуется:

- сегментарными рефлексами
- отвлекающим-обезболивающим действием



## ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

### Резорбтивное действие

◆ **ЦНС** — угнетающее (депримирующее):

- **лёгкое опьянение (0,005–0,015 г/л)**  
эмоциональные нарушения, ухудшение работоспособности, расстройство координации движения вследствие торможения коры и освобождение из-под ее влияния подкорки
- **средняя степень опьянения (0,015–0,025 г/л)**  
бессвязная речь, шаткая походка, диплопия вследствие нарушения функции коры, базальных ганглиев, спинного мозга
- **тяжёлое опьянение (0,025–0,035 г/л)**  
сопорозное состояние, судороги, гипотермия, угнетение дыхания, сердечной деятельности, падение АКД





## МЕДИАТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ

### Повреждающие факторы — сам алкоголь и его метаболит ацетальдегид

**Интоксикация** → алкогольдегидрогеназа отвлекается на окисление ацетальдегида и меньше инактивирует биогенные альдегиды (продукты дезаминарования норадреналина (НА), дофамина, серотонина)

**Последние конденсируются с моноаминами, образуя галлюциногены (морфиноподобные вещества):**

ацетальдегид + дофамин → сальсолинол

ацетальдегид + серотонин → гармалин

**Извращение эффектов обмена катехоламина (КА) — образование «ложных медиаторов» (тетрагидроизохинолинов)** → освобождение эндорфинов → возбуждение опиатных рецепторов

**Ацетальдегид** → накопление в крови жирных кислот, глицерина, пировиноградной и молочной кислот → метаболический ацидоз



## ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

- **Кровообращение** — капилляротоксичность, увеличение агрегации тромбоцитов, нарушение микроциркуляции (тромбозы и кровоизлияния)
- **Мозг, сердце** — микроинсульты и микроинфаркты, нарушения метаболизма (кислородное голодание, ↑ липолиза и др.), нарушение нервно-гуморальной регуляции (дизэнцефальный синдром)
- **ЖКТ** — в низких концентрациях ↑ секреции, в высоких — ↓, а также гиперацидный гастрит
- **Печень** — жировая дистрофия ⇒ гепатит
- **Поджелудочная железа** — панкреатит, фиброз, атрофия
- **Иммуносупрессия**
- **Расстройства половой функции, тератогенность**



## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

3–4 г/л — выраженная интоксикация

5–8 г/л — СМЕРТЕЛЬНАЯ концентрация!

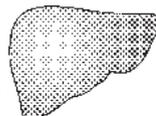
- ◆ Предотвращение дальнейшего всасывания алкоголя (промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные)
- ◆ Поддержание жизненных функций (ИВЛ, кардиотоники)
- ◆ Ускорение метаболизма и выведения алкоголя (фруктоза — в/в, форсированный диурез)
- ◆ Устранение метаболических нарушений (натрия гидрокарбонат, инозин, глюкоза и др.)



## ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

**ПСИХИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ зависимость!**

- ◆ **Нервная система** — полиневриты, алкогольная энцефалопатия, делирий, деградация личности
- ◆ **Внутренние органы** — хронический гастрит, жировая дистрофия сердца, печени, почек, цирроз печени, импотенция



### Лечение

**Подавление влечения к алкоголю!**

**Тетурам (дисульфирам, антабус, эспераль)** — при приеме алкоголя тормозит окисление ацетальдегида  $\Rightarrow$  комплекс тяжелых симптомов (рвота, аритмии, чувство страха смерти и пр.)  $\Rightarrow$  отвращение к алкоголю

Тема 10  
**СНОТВОРНЫЕ  
 И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА**





## ВИДЫ ГИПОСОМНИЙ

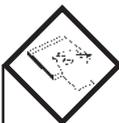
- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** — нарушен процесс засыпания (неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон (2–5 ч), после чего больной не может уснуть (склероз сосудов головного мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы и стадии сна (боль, невроз и пр.)



## ТРЕБОВАНИЯ К СНОТВОРНЫМ СРЕДСТВАМ

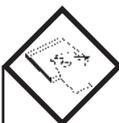
- ◆ Быстрота и надежность действия
- ◆ Достаточно быстрое выведение из организма
- ◆ Отсутствие кумуляции и последействия
- ◆ Отсутствие привыкания и зависимости
- ◆ Отсутствие неприятного запаха, вкуса и раздражающего влияния
- ◆ Низкая органотоксичность
- ◆ Отсутствие тератогенного действия



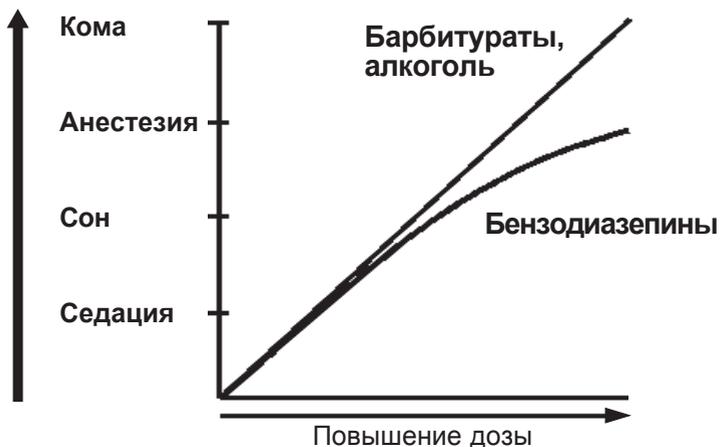


## КЛАССИФИКАЦИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Производные барбитуровой кислоты (барбитураты):**
  - ✓ *длительного действия (6–10 ч)* — фенобарбитал
  - ✓ *средней длительности действия (4–6 ч)* — барбамил, циклобарбитал
  - ✓ *ультракороткого действия (30–40 мин)* — тиопентал, гексенал
- ◆ **Производные бензодиазепина (транквилизаторы):**  
нитразепам, феназепам, флунитразепам, альпразолам, триазолам
- ◆ **Производные разных химических групп:**  
золпидем, зопиклон (иммован), бромизовал, хлоралгидрат



## ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ ДЛЯ УГНЕТАЮЩИХ ЦНС СРЕДСТВ



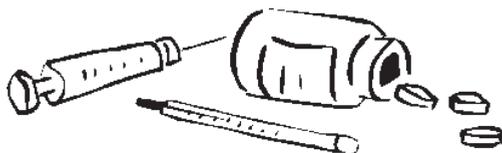


## ФАРМАКОДИНАМИКА БАРБИТУРАТОВ

*Фенобарбитал, барбамил, циклобарбитал*

### Механизм действия

- ◆ Усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС (воздействие на специфические барбитуровые рецепторы)
- ◆ Тормозят высвобождение возбуждающих медиаторов (глутаминовой, аспарагиновой кислот)
- ◆ Подавляют систему бодрствования — ретикулярную формацию среднего мозга (наступление сна)
- ◆ Угнетают гипногенную зону заднего мозга (быстрый сон)



## ФАРМАКОДИНАМИКА БАРБИТУРАТОВ

### Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Существенно изменяют структуру сна:
  - увеличивают долю медленного сна, вызывая дефицит быстрого сна
  - увеличивают II и III стадии за счет сокращения I и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений



**седативное** → **снотворное** → **наркоз**  
дозы малые                      средние                      большие

**Оказывают также противосудорожное,  
миорелаксантное действие**



## ФАРМАКОКИНЕТИКА БАРБИТУРАТОВ

**Введение:** пероральное, всасывание в двенадцатиперстной кишке (слабые кислоты)

**Биодоступность:** зависит от заболеваний печени

**Связь с белками:** 5–75 %

**Распределение:** хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!  
Биотрансформация: *сильные индукторы ферментов микросомального окисления печени!*

**Выведение:** почками, частично с желчью.  
Скорость инаktivации зависит от структуры препарата и функционального состояния печени:  
 $T_{1/2}$  циклобарбитала — 18 и 48 ч у разных людей,  
фенобарбитала — 4–5 дней

**Кумуляция выраженная!**



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БАРБИТУРАТОВ

- ◆ **Синдром «последствия»**  
(апатия, сонливость, слабость)
- ◆ **Соматические и неврологические нарушения**  
(апноэ, ↓ АҚД, депрессии, нарушения координации, нейротрофическое поражение суставов, аллергические реакции)
- ◆ **Толерантность**
- ◆ **Синдром «отдачи»**
- ◆ **Лекарственная зависимость**  
(физическая и психическая)
- ◆ **Ускоренный метаболизм других препаратов**





## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ БАРБИТУРАТАМИ

- **ЦНС** (угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, кома)
- **Система органов дыхания** (бронхорея, отек легких)
- **ССС** (сердечная недостаточность, коллапс)
- **Нарушение кислотно-щелочного равновесия** (ацидоз)
- **Мочевыделительная система** (анурия)
- **Другие диагностические симптомы** (миоз, затем мидриаз, арефлексия, гипотермия)

**Смерть от паралича дыхательного центра!**



## НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАРБИТУРАТАМИ

- ◆ **Предотвращение дальнейшего всасывания** (промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные)
- ◆ **Поддержание основных жизненных функций** (в/в введение натрия гидрокарбоната, адреномиметики, дофамин, сердечные гликозиды, форсированный диурез)
- ◆ **При необходимости — ИВЛ, гемосорбция, гемодиализ**





## ФАРМАКОДИНАМИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

### *Нитразепам, феназепам, флунитразепам, альпразолам, триазолам*

- ◆ Связываются с бензодиазепиновыми рецепторами, открывая хлорные каналы
- ◆ Повышается чувствительность ГАМК к ГАМК-рецепторам
- ◆ Усиливается влияния ГАМК в ЦНС (тормозящее)
- ◆ Подавляется активность лимбической системы
- ◆ Оказывают анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксантаый, противосудорожный эффекты (см. тему 13)



## ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

### Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Подавляют быструю фазу сна
- ◆ В доле медленного сна преобладает II (неглубокая) стадия за счет сокращения I, III и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений



### Преимущества перед барбитуратами

- Менее выраженное подавление быстрой фазы сна
- Сон более поверхностный, чем при приеме барбитуратов, уменьшается вероятность апноэ и других осложнений



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ

Препарат	Пути введения	Дополнит. применение	Длительность, ч
Фенобарбитал	Внутрь	Профилактика судорог, эпилепсия	6–8
Нитразепам	Внутрь	Невроз, алкогольная абстиненция	6–8
Золпидем	Внутрь	—	2–3
Зопиклон	Внутрь	—	4–5
Хлоралгидрат (редко)	Внутрь, ректально (обволакивающий)	Судороги	8–10



## ПРИМЕНЕНИЕ СНОТВОРНЫХ

- ✓ Нарушения сна
- ✓ Неврозы и психопатии
- ✓ Абстинентный синдром
- ✓ Симптоматическая терапия судорог, эпилепсия
- ✓ Премедикация
- ✓ Послеоперационный период
- ✓ Для потенцирования эффектов анальгетиков и других угнетающих ЦНС веществ





## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СНОТВОРНЫХ

- ◆ Нарушения функции печени и почек
- ◆ Беременность (первые 3 месяца)
- ◆ Миастения
- ◆ Лицам, работа которых связана с повышенным вниманием и высокой скоростью реакции (водителям, летчикам и др.)
- ◆ Наркомания
- ◆ Алкоголизм



## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПОСОМНИЙ

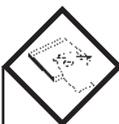
- **Эмоциональная** — бензодиазепины короткого действия, психоседативные
- **Старческая** — бензодиазепины и барбитураты длительного действия, золпидем
- **Патологическая** — прежде всего терапия основного заболевания
- ✓ Длительность курса лечения *не больше 3 недель* (оптимально 10–14 дней)
- ✓ Обязательно *наличие перерывов* в лечении («лекарственные каникулы»)
- ✓ Пациентам старшего возраста *назначают половинную дозу*
- ✓ В случаях апноэ во сне предпочтительнее зопиклон или золпидем





## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Для купирования судорог** — барбитураты (фенобарбитал, гексенал), бензодиазепины (диазепам, феназепам), хлоралгидрат, натрия оксибутират, лидокаин, магния сульфат, закись азота, миорелаксанты
- ◆ **Противоэпилептические** — вальпроаты (вальпроат натрия), бензодиазепины (клоназепам, диазепам), барбитураты, суксими́ды (этосуксимид), карбамазепин, дифенин (фениитоин), триметин
- ◆ **Противопаркинсонические** — центральные М-холинолитики (циклодол, тропацин), дофаминомиметики (леводопа, наком, синемет, бромокриптин)
- ◆ **Для лечения спастичности** — бензодиазепины (диазепам, феназепам), ГАМК-ергические (фенибут, баклофен), дантролен, мидокалм



## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Облегчение ГАМК-зависимой (ингибиторной) передачи** — барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты
- ◆ **Подавление возбуждающей (обычно глутаматергической) передачи**
- ◆ **Модификация ионных токов** — магния сульфат, лидокаин, суксими́ды, дифенин, карбамазепин





## ЭПИЛЕПСИЯ

**Группа хронической судорожной патологии с внезапными приступами (припадками) с потерей или расстройством сознания, сопровождающейся судорогами и спонтанной гиперреактивностью**

Генерализованные припадки		Парциальные (очаговые) судороги
большие	малые	
<b>Тонико-клонические судороги</b> с внезапной потерей сознания до 10–15 мин ( <i>grand mal</i> )	<p><b>Абсанс</b> — внезапная кратковременная потеря сознания (<i>petit mal</i>)</p> <p><b>Акинетические</b> — резкое кратковременное снижение мышечного тонуса</p> <p><b>Миоклонические</b> — мелкие ритмичные подергивания мышц</p> <p><b>Гипертонические</b> — кратковременное тоническое напряжение мышц Инфантильные спазмы — эпилептический синдром</p>	<p><i>Простые</i> — формы: двигательная чувствительная психическая вегетативно-висцеральная</p> <p><i>Сложные (смешанные)</i></p> <p><i>Вторично генерализованные</i></p>
<b>Эпилептический статус</b> — длительные приступы или следующие один за другим с малыми интервалами		

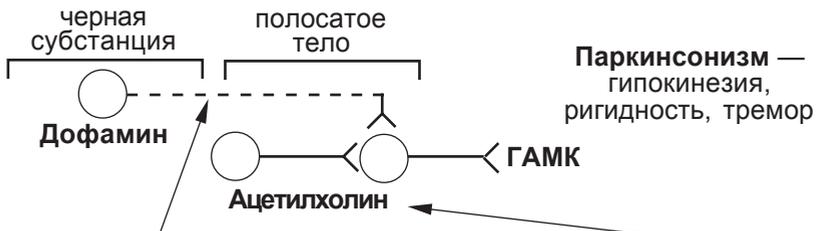


## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Препарат	Генерализованные припадки		Парциальные припадки
	большие	малые	
Вальпроат натрия	+++	+++	++
Клоназепам	+++	+++	++
Фенobarбитал	+++	+	++
Дифенин (фенитоин)	+++	-	+++
Карбамазепин	+++	-	+++
Этосуксимид	-	+++	-
<b>При эпилептическом статусе</b> — в/в введение диазепам (10–30 мг), фенитоина (13–18 мг/кг), фенобарбитала (500 мг), лидокаина и др.			



## ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Улучшающие дофаминергическую передачу ( <b>дофаминомиметики</b> )		<b>Центральные М-холиноблокаторы</b>
<i>непрямые</i> (↑ синтез, ингибиторы обратного захвата дофамина, МАО-Б и др.)	<i>прямые</i> (агонисты дофаминовых (D) рецепторов)	
Леводопа и комбинированные с периф. ингибитором дофа-декарбоксилазы (наком, синемет), мидантан, селегидин	Бромокриптин, апоморфин	Циклодол, норакин, тропацин

## Тема 11

# **НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ**



### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ**

*Синтетические вещества, оказывающие умеренный анальгезирующий эффект, преимущественно за счет блокирования образования и действия на болевые окончания тканевых «альгогенных» веществ, образующихся при воспалении, ишемии, травме, и не вызывающие эйфории и пристрастия*

**Потенциально три вида активности:**

- Противовоспалительная ⇒ нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)
- Анальгезирующая ⇒ ненаркотические анальгетики
- Жаропонижающая ⇒ антипиретики

Около 20 % населения планеты регулярно принимают НПВС





## ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

2500–3500 лет назад в древнем Египте и Риме были известны целебные свойства коры белой ивы (*Salix alba*)

**1828 г.** И. БЮХНЕР извлек из *Salix alba* горькие на вкус желтые кристаллы и назвал их салицилом

**1835 г.** К. ЛОВИГ выделил салициловую кислоту из экстракта цветов таволги (*Spiraea ulmaria*)

**1897 г.** Ф. ХОФФМАН и А. ЭЙХЕНГРИН в лаборатории фирмы “Bayer” получили путем ацетилирования салициловую кислоту, названную аспирином



**1982 г.** Дж. ВЕЙН удостоен Нобелевской премии за открытие влияния аспирина на синтез простагландинов

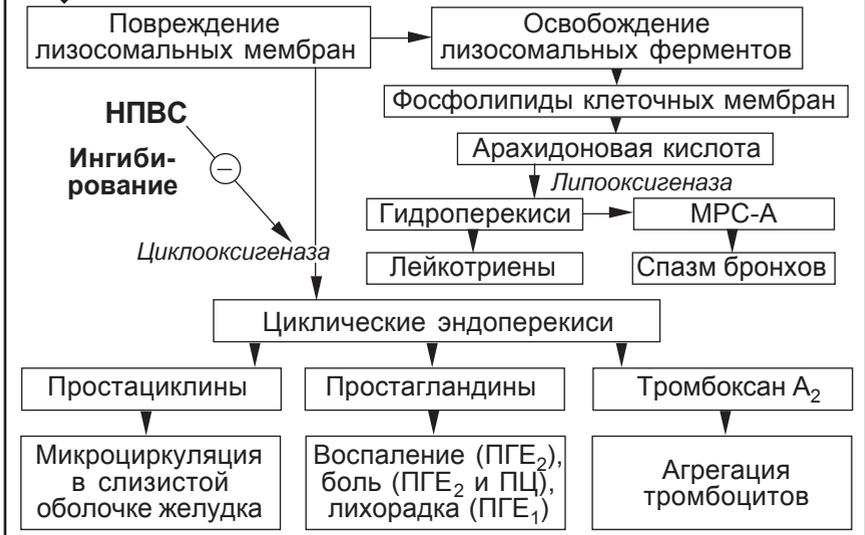


## КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

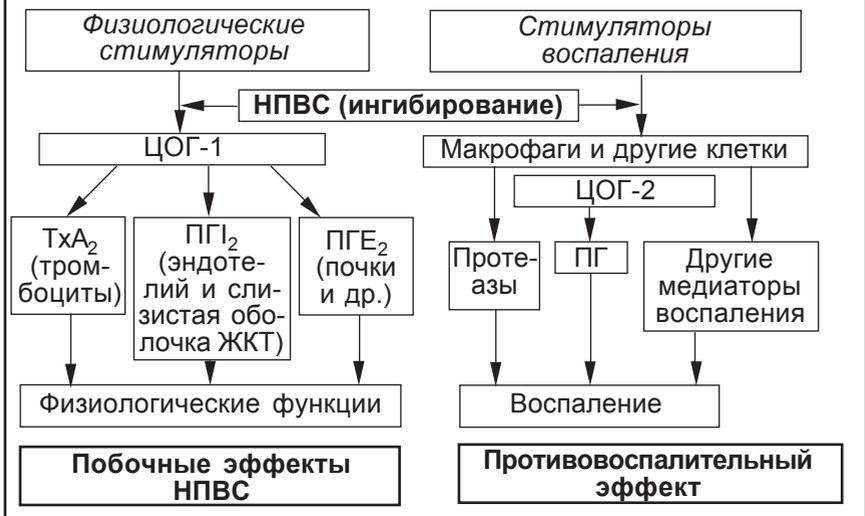
- **Производные салициловой кислоты** — ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), метилсалицилат
- **Производные пиразолона** — анальгин (метамизол), бутадиион (фенилбутазон)
- **Производные анилина** — парацетамол (ацетаминофен, панадол, тайленол)
- **Производные фенилпропионовой, фенилуксусной и антраниловой кислот** — ибупрофен, диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен), кетопрофен, напроксен, флугалин, мефенамовая кислота и др.
- **Производные индолуксусной кислоты** — индометацин, этодолак, клинорил
- **Производные оксикамов** — пироксикам, мелоксикам и др.
- **Производные различных классов** — кеторолак (кетанов), нимесулид, целекоксиб и др.
- **Комбинированные препараты** — артротек, амбене, доларен, баралгин, темпалгин, колдрекс, пенталгин, солпадеин, цитрамон и др.



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС



## ВЛИЯНИЕ НПВС НА ЦОГ-1 И ЦОГ-2





## КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

- ◆ **Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2** — большинство современных НПВС
- ◆ **Селективные ингибиторы ЦОГ-1** — АСК (в низких дозах)
- ◆ **Селективные ингибиторы ЦОГ-2** — нимесулид (месулид), мелоксикам (мовалис)
- ◆ **Высокоактивные ингибиторы ЦОГ-2** — целекоксиб

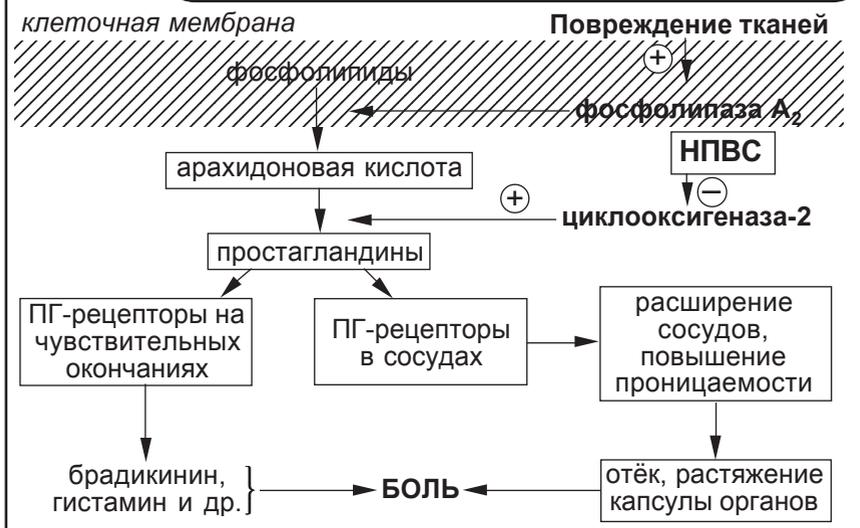


## МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

- **Угнетение синтеза простагландинов** (ингибирование циклооксигеназы)
- **Ингибирование адгезии** (нарушение миграции клеток в очаг воспаления)
- **Стабилизация лизосом**  $\Rightarrow$   $\downarrow$  высвобождения гидролитических ферментов (протеаз, липаз, фосфатаз)
- **Антиальтеративное действие** ( $\uparrow$  стабильности коллагена и его созревания)
- **Антагонизм с медиаторами воспаления** ( $\downarrow$  синтез гистамина, серотонина, брадикинина)
- **Ограничение биоэнергетики воспаления** (нарушение синтеза АТФ, разобщение окисления и фосфорилирования, ингибирование АТФ-азы)
- **Иммунотропное действие** ( $\downarrow$  специфической реакции на антигены, пролиферации Т-лимфоцитов, синтеза интерлейкина)



## МЕХАНИЗМ АНАЛГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАЛГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НПВС

Кеторолак > пироксикам > диклофенак натрий  
> напроксен > индометацин > бутадион  
> мефенамовая кислота > анальгин > ибупрофен >  
парацетамол > ацетилсалициловая кислота





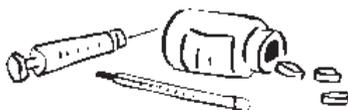
## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛГЕТИКОВ

Эффект	Анальгетик	
	наркотический	ненаркотический
Анальгезирующий	Боль любого генеза	Боль, связанная с воспалением
Противовоспалительный	–	+
Жаропонижающий	–	+
Снотворный	+	–
Эйфория	+	–
Зависимость	+	–
Толерантность	+	–
Угнетение дыхания	+	–

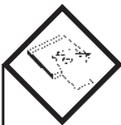


## ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

**Генез гипертермии:** повышенное образование ПГЕ<sub>2</sub> в области гипоталамуса → накопление цАМФ → нарушение соотношения Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> → ↑ функции центра терморегуляции → ↑ термпродукции → повышение температуры



**НПВС** → уменьшение синтеза ПГЕ<sub>2</sub> → восстановление функции центра терморегуляции → увеличение теплоотдачи путем расширения сосудов кожи и усиления потоотделения



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ НПВС

НПВС	Противовос- палительный	Аналге- зирующий	Жаропони- жающий	Хондропротекторный
Мелоксикам				
Нимесулид				
Целекоксиб				
Ибупрофен*				
Диклофенак				
АСК (аспирин)				

\* Ряд НПВС (ибупрофен, индометацин и др.) обладают урикозурическим эффектом (выведение мочевой кислоты)



## ПРИМЕНЕНИЕ НПВС

- ◆ **Болезни соединительной ткани или опорно-двигательного аппарата** (ревматоидный артрит, остеоартрит, радикулит, миокардит, гломерулонефрит и пр.), **подагра** (индометацин, ибупрофен и др.)
- ◆ **Послеоперационные боли средней интенсивности**
- ◆ **Острые воспалительные заболевания травматического или простудного характера** (ушибы, разрывы связок, вывихи, миозиты, невралгии и т. д.)
- ◆ **Головная, зубная боль**
- ◆ **Спазмы желче-, мочевыводящих путей** (в комбинации со спазмолитиками)
- ◆ **Гипертермия** при инфекционных заболеваниях, инфузионной терапии
- ◆ **Профилактика и лечение тромбозов** — АСК (325 мг 1 раз в неделю)





## ДОЗИРОВАНИЕ САЛИЦИЛАТОВ

мг/дл  
крови



### Эффект

Интоксикация

*летальная*

*тяжелая*

*умеренная*

*слабая*

Противовоспалительный (до 4 г в сутки)

Урикозурический  
Аналгезирующий  
Жаропонижающий  
Антиагрегантный

### Осложнения

Почечная и дыхательная недостаточность  
Коллапс, кома

Лихорадка, ацидоз, дегидратация

Центральная гипервентиляция  
Звон в ушах

Ульцерогенность, гиперчувствительность, нарушение гемостаза



## ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПИРЕТИКОВ

- ◆ Не должны назначаться для «курсового» введения, а также детям, получающим антибактериальные средства (маскировка инфекции, «ложное благополучие»)
- ◆ Исходно здоровым детям при температуре тела **не ниже 39,0–39,5 °C**
- ◆ Детям групп риска (с хроническими заболеваниями сердца, расстройствами обмена, неврологической патологией, с фебрильными судорогами в анамнезе и в первые 2 месяца жизни) **при t = 38,0–38,5 °C**
- ◆ Обязательно учитывать его безопасность, наличие детских лекарственных форм и дробных дозировок





## ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

**Всасывание:** большинство — слабые кислоты  $\Rightarrow$  всасывание в желудке; при  $\uparrow$  pH до 3,5  $\downarrow$  ulcerогенности, но и эффективности

**Введение:** пероральное, ректальное, в/м, в/в, трансдермальное; возможен пресистемный метаболизм!

**Связь с белками:** 50–99 %, АСК вытесняет из связи трийодтиронин, тироксин, мочевую кислоту, дифенин, пенициллины, другие НПВС

**Распределение:** хорошее, в т. ч. через ГЭБ (особенно при ацидозе!)

**Биотрансформация:** значительная часть АСК конъюгирует с глюкуроновой кислотой, глицином, окисляется до неактивных метаболитов; некоторые (кеторолак) элиминируют в неизмененном виде

**Выведение:** в основном, почками; ощелачивание мочи  $\uparrow$  выведение.  $T_{1/2}$  АСК в суточной дозе 0,6 г — 4–5 ч, в дозах 4 г — до 15 ч!



## УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

**Смертность в США вследствие НПВС-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений колеблется от 5 до 10 % (0,22 % в год):**

- такая же, как при СПИДе
- выше, чем при меланоме, бронхиальной астме, раке шейки матки, лимфогранулематозе
- занимает 15-е место среди самых частых причин смерти



**Прямые затраты на лечение только гастроэнтерологических осложнений — 2 млрд долларов**



## УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

- ◆ Диспептические расстройства — у 30–40 % пациентов
- ◆ Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки — у 10–20 %
- ◆ Кровотечения и перфорации — у 2–5 %

### Специфический синдром — НПВС-гастродуоденопатия



- ◆ Чаще у женщин
- ◆ Локализация — антральный и препилорический отделы желудка (эритема слизистой оболочки, эрозии, язвы, кровоизлияния)
- ◆ Бессимптомно (60 % больных, особенно пожилые)
- ◆ Наиболее опасны первые недели приема
- ◆ При приеме в течение 6 месяцев — у 68 % случаев патологические изменения



## УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

### Ульцерогенный риск

Толметин > кетопрофен > пироксикам > индометацин >  
> напроксен > аспирин > диклофенак > метамизол >  
> ибупрофен

### Меры улучшения переносимости

- ✓ Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ: артротек (диклофенак + мизопростол), ингибиторы протонной помпы, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (?), цитопротекторы (сукральфат)
- ✓ Изменение тактики применения НПВС: снижение дозы; переход на парентеральное (?), ректальное (?) или местное введение; прием кишечнорастворимых лекарственных форм; использование пролекарств (сулиндак)
- ✓ Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, набуметон, нимесулид, целекоксиб)



## НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

### НПВС-ассоциированная нефротоксичность (5–10 %)

#### ◆ Почечная недостаточность:

- блокада синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и простаглицлина в почках ⇒ вазоконстрикция и ↓ почечного кровотока ⇒ ↓ клубочковой фильтрации и диуреза
- ⇒ нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, гипернатриемия, гиперкалиемия, гиперкреатининемия, отеки, ↑ АКД (индометацин, фенилбутазон, ИЦОГ-2)



#### ◆ Прямое воздействие на паренхиму почек:

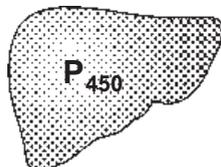
- острый папиллярный некроз (ибупрофен, напроксен)
- острый интерстициальный нефрит ⇒ «аналгетическая нефропатия» (фенилбутазон, индометацин, метамизол, ибупрофен, парацетамол, а также комбинации с ним, АСК, кофеином)



## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

#### ◆ Несмотря на химическую структуру НПВС, развивается по следующим типам:

- **иммуноаллергическому** (бутадион, пироксикам, напроксен и др.)
- **токсическому** (парацетамол, бутадион, сулиндак, диклофенак и др.)
- **смешанному**



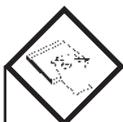
- ◆ Преобладает у пожилых женщин
- ◆ Непредсказуема и иногда клинически асимптомна
- ◆ При возобновлении приема НПВС возникает внезапно и протекает тяжелее
- ◆ Не зависит от ЦОГ-селективности (!)
- ◆ Необходима регулярная оценка функциональных проб печени



## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

Представители	Тип поражения	Механизм поражения	Относительная частота	Смертность
Аспирин	Гепатоцеллюлярный	Токсичен	Дозозависимость	Да
Бутадион	Гепатоцеллюлярный, холестатический	Токсичен, гиперчувствительность	3	Да
Индометацин	Гепатоцеллюлярный	Неизвестен	2	Да
Ибупрофен	То же	То же	1	Да
Кетопрофен	Обмен энзимов	«	1	Нет
Пироксикам	Гепатоцеллюлярный	Гиперчувствительность	1	Да
Диклофенак	То же	Неизвестен	3	Да

**Парацетамол — прямой токсин (при суточной дозе (СД) > 6 г)  
Селективные ИЦОГ-2 также гепатотоксичны**



## ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС СО СТОРОНЫ КРОВИ

- **Анемия** (гипохромная микроцитарная анемия, гемолитическая анемия, гипо- и апластическая анемии, постгеморрагическая при длительных скрытых кровотечениях) — *пиразолонь, индометацин, АСК*
- **Тромбоцитопении** (цитостатическая реакция аллергического происхождения) вплоть до тромбоцитопенической пурпуры
- **Лейкопении** вплоть до агранулоцитоза — *пиразолонь*
- **Панцитопения** (редко)
- **Коагулопатии** с кровотечениями: ↓ агрегации тромбоцитов (антиагрегантное) и образования протромбина в печени (умеренное антикоагулянтное) — *АСК, индометацин*
- **Метгемоглобинемия** — *парацетамол*
- **Острый внутрисосудистый гемолиз** с последующей почечной недостаточностью (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) — *АСК*



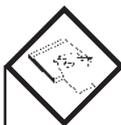
## ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС

- ◆ **ЦНС:** головная боль, головокружение, утомление, гипсомния, галлюцинации, спутанность сознания, судороги (*АСК, кеторолак* и др. — 1–6 %); «салициловое опьянение», временное снижение слуха (*индометацин* до 10 %)
- ◆ **Аллергия и реакции индивидуальной чувствительности (12–15 %):**
  - крапивница, аллергический интерстициальный нефрит, синдромы Лайелла и Стивенса — Джонсона (чаще пиразолоны в первые 1–3 недели), отек Квинке, анафилактический шок (0,5 %)
  - «аспириновая астма», ринит, конъюнктивит, синдром Видаля (ринит, полиноз слизистой оболочки носа, крапивница, бронхиальная астма) — *АСК*
  - алопеция — *ибупрофен*
  - частота возникновения: *диклофенак* > *напроксен* > *пироксикам* > *ибупрофен* > *индометацин* > *кетопрофен*



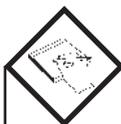
## ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС

- ◆ **Кардиоваскулярная токсичность:** ↑ АКД, ЧСС — *целекоксиб*, миокардиодистрофия — *бутадион*
- ◆ **Со стороны глаз:** помутнение роговицы, изменения полей зрения; токсическая амблиопия, неврит зрительного нерва (*ибупрофен*), ретино- и кератопатия вследствие отложения в сетчатке и роговице (*индометацин*)
- ◆ **Дегенерация хрящевой ткани**
- ◆ **Тератогенность** (*АСК* — расщепление верхнего неба плода (8–14 на 100 наблюдений); **фетотоксичность** (*индометацин* — преждевременное закрытие артериального протока с гиперплазией сосудов и гипертензией в малом круге кровообращения); **продолгование беременности и родов** (*индометацин* и др.)
- ◆ **Мутагенность** (↑ хромосомных аберраций в лимфоцитах — *АСК, бутадион*) и канцерогенность (*амидопирин*)
- ◆ **Синдром Рея у детей** (тяжелая энцефалопатия с печеночной недостаточностью и летальностью более 50 %) — *АСК*



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НПВС

Препарат	Нежелательные эффекты			
	ЖКТ	Печень	Почки	Кровь
Бутадион	++	+++	+++	+++
Индометацин	+++	+++	+++	+++
Сулиндак	+	+	-	-
Ортофен	+	+	-	+
Ибупрофен	+	-	+	+
АСК	+++	+++	-	+
Кетопрофен	+	-	+	+
Пироксикам	+	-	+	+
Мелоксикам	-	-	-	-
Парацетамол	-	+++	+++	+
Кеторолак	++	++	++	-



## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НПВС

### Достоверные

- Возраст больного (старше 65 лет)
- Наличие патологии ЖКТ в анамнезе
- Сопутствующие болезни и их лечение (АГ, сердечная, почечная, печеночная недостаточность + ингибиторы АПФ, диуретики)
- Прием НПВС в высоких дозах или использование сразу нескольких НПВС
- Длительное (> 3 месяцев) назначение НПВС
- Одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикоидов, иммуносупрессантов

### Вероятные

- Наличие ревматоидного артрита
- Инфицирование *Helicobacter pylori* (?)
- Женский пол
- Курение, злоупотребление алкоголем





## ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ / РИСКА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НПВС

- ◆ Определяется в каждом конкретном случае с выбором препарата с оптимальной эффективностью и длительностью действия (при болевом синдроме — длительного действия, для продолжительного лечения — короткого)
- ◆ Учет вероятности осложнений со стороны ЖКТ
- ◆ Необходимо выявить другие факторы риска и возможного взаимодействия лекарств
- ◆ При выборе обезболивающих рассматривать альтернативные средства
- ◆ Обязательно информировать больного о ПР назначаемого НПВС



## ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ НПВС

- ◆ **Индивидуализация выбора препарата:** анальгезирующий эффект (1-е часы) предшествует противовоспалительному (через 10–14 дней регулярного приёма, а при назначении напроксена или оксикамов ещё позднее — на 2–4-й неделе)
- ◆ **Дозировка** (нисходящий и восходящий методы)
- ◆ **Время приема:**
  - после еды; для получения быстрого анальгетического или жаропонижающего эффекта назначают за 30 мин до еды или через 2 ч после еды, запивая 1/2–1 стаканом воды; после приёма в течение 15 мин желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита
  - по максимальной выраженности симптомов: при утренней скованности целесообразен более ранний приём быстро всасывающихся НПВС (напроксен-натрий, диклофенак-калий, «шипучий» аспирин, кетопрофен) или назначение длительно действующих препаратов на ночь

# ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Тема 12

## ПСИХОДИСЛЕПТИКИ. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ



### КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Психодислептики:** психозомиметики, галлюциногены — ЛСД\*, мескалин\*, псилоцибин\*, героин\*, марихуана\*; наркотические анальгетики (морфин и другие химгруппы)
- ◆ **Нейролептики:** производные фенотиазина, бутирофенона и др.
- ◆ **Транквилизаторы (анксиолитики):** типичные (производные бензодиазепина) и атипичные (др. хим. групп)
- ◆ **Психоседативные:** бромиды, валериана, пустырник и др.
- ◆ **Антидепрессанты:** ингибиторы МАО; типичные — трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и др.
- ◆ **Психостимуляторы:** сиднокарб, кофеин, амфетамин\*, кокаин\*

\* В медицинской практике не применяются



## ИСТОРИЯ

**V век до н. э.** первые упоминания о снотворном маке



мак

**III век до н. э.** ПАРАЦЕЛЬС описал действие опия

**1803 г.** В. СЕРТЮРНЕР выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия, назвав его «морфин»

**1915 г.** синтезирован налорфин

**1942 г.** установлен его антагонизм к морфину



В. Сертюрнер



## НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ

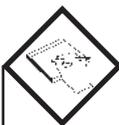
***Препараты, способные при резорбтивном действии подавлять внутрицентральное проведение боли, а при повторном применении вызывать психическую и физическую зависимость (наркоманию)***

### Источники

**Опий** (от греч. *opos* — сок) — высохший млечный сок мака снотворного (*Papaver somniferum*)

### Алкалоиды опия

- **Производные фенантрена:** морфин, кодеин, тебаин
- **Производные изохинолина:** папаверин, нарцеин, наркотин



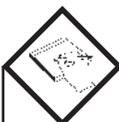
## АЛКАЛОИДЫ

### *Щёлочеподобные вещества растительного происхождения, содержащие азот*

- Твёрдые, бесцветные, горькие, оптически активные
- Алкалоиды-основания — плохо растворимы в воде, хорошо — в органических растворителях
- Соли алкалоидов — растворимы в воде и плохо — в органических растворителях

### Реакции обезвреживания

- ✓ Танин, йодиды, тяжёлые металлы → осадок
- ✓ Перманганат калия → универсальный окислитель
- ✓ Раствор солей алкалоидов несовместим со щелочами → осадок



## КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

### ◆ Производные фенантрена:

- *алкалоиды опия* — морфин, кодеин, омнопон
- *синтетические аналоги* — этилморфин, бупренорфин, нальбуфин, налорфин, налоксон, налтрексон

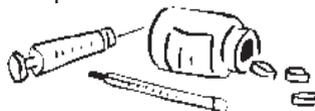
### ◆ Бензоморфаны — пентазоцин

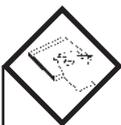
### ◆ Морфинаны — буторфанол

### ◆ Производные фенилпепиридина — промедол, фентанил, просидол, дипидолор, лоперамид (имодиум)

### ◆ Производные гептанона — метадон, пальфиум

### ◆ Разных химических групп — трамадол и др.





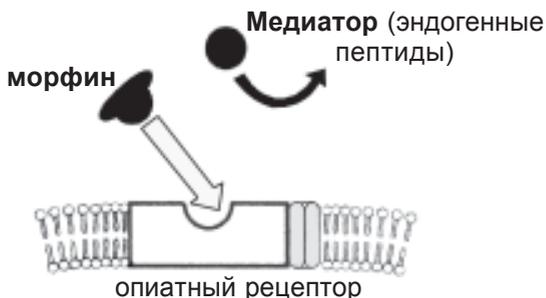
## КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СРОДСТВУ К ОПИАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ

### ◆ Агонисты:

- *сильные* — морфин, промедол, фентанил, метадон, просидол
- *слабые* — кодеин, омнопон

### ◆ Агонисты-антагонисты: бупренорфин, нальбуфин, налорфин, буторфанол, пентазоцин, трамадол, тилидин

### ◆ Антагонисты: налоксон, налтрексон



## ФУНКЦИИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Опиатные рецепторы ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\sigma$ ) — липопротеидные участки с высоким сродством к эндогенным пептидам (энкефалинам, эндорфинам) и наркотическим анальгетикам в мембранах нейронов, проводящих болевые импульсы

Функция	Рецепторы	Влияние агониста
Аналгезия: спинальная	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	↑
супраспинальная	$\mu_2, \kappa_1, \delta_2$	
Психотомиметическая	$\kappa$	↑
Седативная	$\mu_1, \kappa$	↑
Дыхание	$\mu_2$	↓
ЖКТ	$\mu_2, \kappa$	Обстипация
Диурез	$\kappa_1$	↑
Зрачки	$\mu_2$	Миоз
Выделение гормонов: пролактин, соматотропин	$\mu_1, \mu_2$	↑

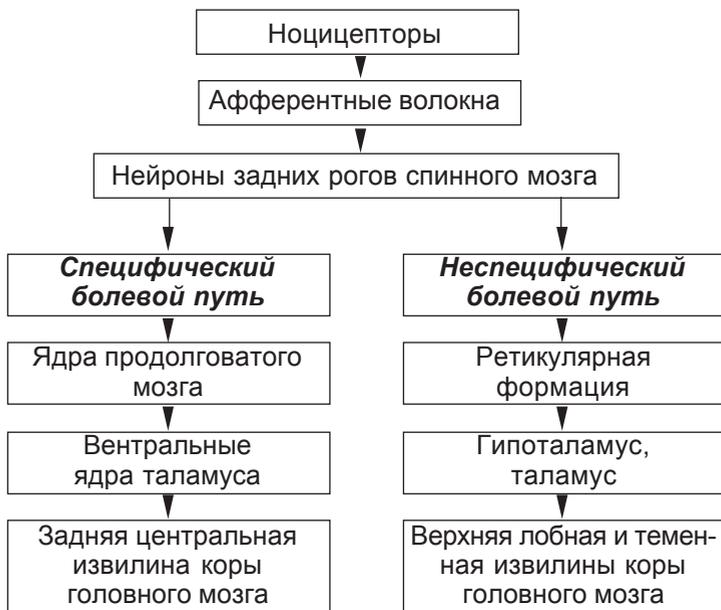


## ФУНКЦИИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Свойства	$\mu$ (мю)	$\kappa$ (каппа)	$\delta$ (дельта)
Активация	Аналгезия, зависимость, эйфория, вегетативные ответы	Аналгезия, седация, миоз	Эмоции, судорожные реакции, вегетативные ответы
Активаторы: — эндогенные пептиды — наркотические анальгетики	$\beta$ -Эндорфины, метэнкефалин Морфин, фентанил, промедол и др.	Динорфин, неоэндорфин Пентазоцин, бупренорфин и др.	Лейэнкефалин —



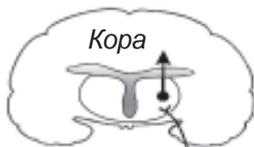
## НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА





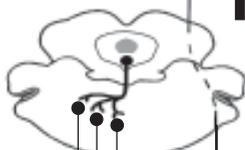
## ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА

**III уровень**



*Промежуточный мозг  
(таламус)*

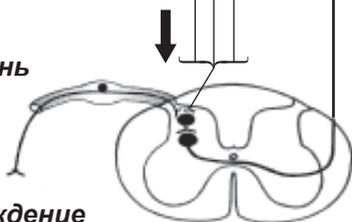
**II уровень**



*Средний мозг  
(центральное серое  
вещество)*

*Продолговатый мозг  
(ядра шва)*

**I уровень**



*Задние рога  
спинного мозга*

**Повреждение**

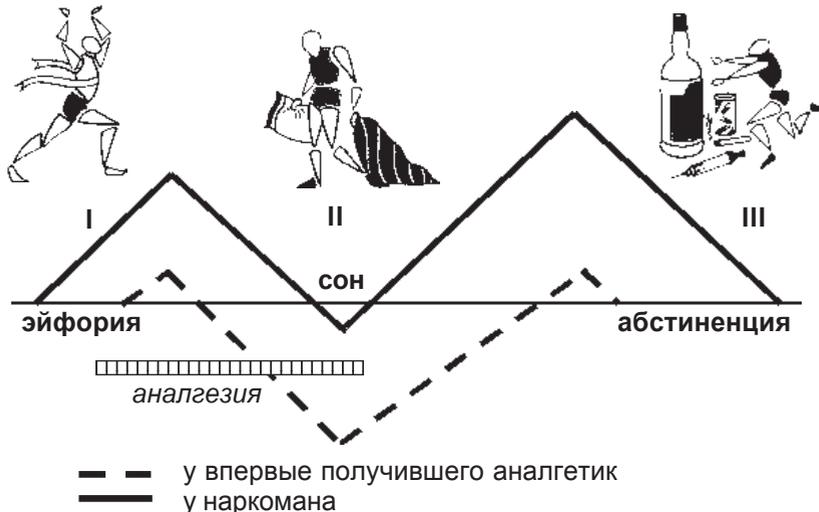


## АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Незначительное повышение болевого порога и *низкая эффективность при надпороговых раздражениях* (разрез кожи)
- ◆ Угнетение суммации надпороговых болевых раздражений на всех уровнях проведения боли
- ◆ Преимущественная *эффективность при хронических висцеральных болях*
- ◆ Наличие *противотревожного и эйфорического действия*, подавляющего ожидание боли, сглаживание восприятия и оценки болевых ощущений



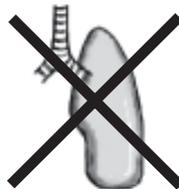
## ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА



## ФАРМАКОДИНАМИКА МОРФИНА

### ЦНС

- ◆ **Кора больших полушарий:** «мозаичное» действие (эйфория, седация, чуткий, поверхностный сон)
- ◆ **Продолговатый мозг:**
  - *дыхательный центр* — ↓ (уменьшение частоты и глубины дыхания, снижение чувствительности к  $\text{CO}_2$ )
  - *кашлевой центр* — ↓
  - *центр терморегуляции* — ↓ (гипотермия)
  - *центр блуждающего нерва* — ↑ (брадикардия, бронхоспазм и др.)
  - *рвотный центр* — ↑ или ↓
  - *сосудодвигательный центр* — в терапевтических дозах не влияет; в токсических — ↓
- ◆ **Средний мозг:** ↑ центра III пары (миоз)
- ◆ **Спинальный мозг:** ↑ спинальных сухожильных рефлексов





## ФАРМАКОДИНАМИКА МОРФИНА

**ССС:** незначительное с тенденцией на ↓ АКД, брадикардию; ↑ внутричерепного давления

**Дыхание:** бронхоспазм

**ЖКТ:** ↑ тонус, спазм сфинктеров желудка, кишечника, Одди, но ↓ перистальтика ⇒ удлинение эвакуации пищи из желудка (8–12 ч), «запирающий» и спазмогенный эффекты (колики)

**Мочевой пузырь:** ↓ мочеотделения (спазм сфинктера + ↑ секреции АДГ), но ↑ тонуса ⇒ колики; **матка:** ↓ тонуса

**Метаболизм:** гипергликемия, ↓ окислительного фосфорилирования, АКТГ, кортикостероидов, гонадотропинов, ↑ пролактина, соматотропного гормона (СТГ)



## ФАРМАКОКИНЕТИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

**Введение:** большинство хорошо всасываются со слизистой оболочки полости рта, носа, ЖКТ

**Биодоступность:** подвергаются пресистемному метаболизму ⇒ п/к, в/м, в/в, трансдермальный (фентанил), пероральный (кодеин);

**Связь с белками:** 20–96 %

**Распределение:** сначала хорошо проникают в легкие, печень, почки, селезенку, затем в скелетную мускулатуру (резервуар), жировую ткань, ГЭБ, плаценту!

**Биотрансформация:** значительная часть метаболизируется в полярные неактивные соединения, эфиры (героин) гидролизуются до морфина и других соединений, часть (морфин и др.) конъюгирует с глюкуроновой кислотой, превращаясь в активные метаболиты!

**Выведение:** почками, частично с желчью.  $T_{1/2}$  морфина — 4–6 ч!



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

Показатели	Морфин	Промедол	Фентанил	Пентазоцин	Трамадол
Доза, мг	10	20–40	0,1	30	50–100
Длительность действия, ч	4–5	3–4	0,5	2–3	3–5
Эйфория	+++	++	+	+	+
Угнетение дыхания	+++	++	++++	+	+
Гемодинамика	↓ ЧСС	Не изм.	↓ АКД, ↓ ЧСС	↑ АКД, ↑ ЧСС	↓ АКД, ↑ ЧСС
Спазмогенное действие	++++	++	+++	+	+
Тошнота, рвота, %	35–40	2–35	Редко	2–6	5
Абстиненция	+++	+++	++	++	+



## ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Тяжёлые травмы и ожоги (*морфин, промедол, фентанил и др.*)
- ◆ Инфаркт миокарда и предынфарктное состояние (*фентанил и др.*)
- ◆ Отёк лёгких (*морфин, промедол*)
- ◆ Почечная и печёночная колика, острый панкреатит (*пентазоцин, промедол, фентанил, омнопон и др.*)
- ◆ Иноперабельные опухоли (*морфин, дипидолор, промедол и др.*)
- ◆ Премедикация и послеоперационном периоде (*морфин, пентазоцин, промедол, фентанил*)
- ◆ Нейролептаналгезия, атаралгезия (*фентанил*)
- ◆ Эпидуральная и спинномозговая аналгезия (*морфин*)
- ◆ Обезболивание родов (*пентазоцин, промедол*)



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ **Беспокойство, дрожание, гиперактивность** (при дисфории)
- ◆ **Угнетение дыхания**
- ◆ **Тошнота, рвота, обстипация, задержка мочи**
- ◆ **Постуральная гипотензия** (при гиповолемии),  
↑ внутричерепного давления
- ◆ **Зуд в области крыльев носа, крапивница**  
(при парентеральном введении)
- ◆ **Толерантность, в т. ч. перекрестная:** начинается после 1-й дозы; проявляется через 10 дней приема 10 мг 5 раз в сутки — ↑ дозы в 10–35 и более раз; быстрее развивается к анальгетическому, эйфоризирующему эффектам, ↓ дыхания (у наркомана при приеме 2 г морфина каждые 2–3 ч ↓ дыхания не происходит); затем к гипотензивному, антидиуретическому, рвотному; но не к миотическому, обстипационному, судорожному
- ◆ **Психическая и физическая зависимость** — наркомания



## НАРКОМАНИЯ — ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ

- ◆ **Психическая зависимость:** эйфория, безразличие к окружающему, заторможенность приводят к неконтролируемому приему наркотика
- ◆ **Физическая зависимость:** спутник толерантности; главной целью становится снятие синдрома абстиненции (лишения)
- ◆ **Абстинентный синдром:** после отнятия наркотика
  1. *Острая фаза (7–10 дней):*
    - через 8–10 ч — слезотечение, зевота, ринорея, потоотделение
    - через 36–48 ч — беспокойный сон, слабость, озноб, «гусиная» кожа, тошнота, рвота, мышечные боли, произвольные движения, одышка, гипертермия, гипертензия, диарея
  2. *Затянутая фаза (26–30 недель)*  
— гипотензия, брадикардия, гипотермия, мидриаз, ↓ дыхания
- ◆ **По мере прогрессирования болезни:** изменение психики (раздражительность, вялость, потеря чувства долга и собственного достоинства), потеря аппетита, нарушение кожной чувствительности, потоотделение и другие вегетативные расстройства



## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Детям до 1 года (морфин — до 3 лет)
- ◆ Беременность, период лактации
- ◆ Черепно-мозговые травмы, инсульты (провокация отёка мозга)
- ◆ Угнетение дыхания
- ◆ Кахексия
- ◆ Острые заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза)
- ◆ Хронические болевые синдромы, за исключением опухолей



## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

- Спутанное сознание, кома
- Миоз, сменяющийся мидриазом
- Гипотермия
- Гипотония
- Дыхание поверхностное редкое (2–4 в минуту), переходящее в дыхание Чейна — Стокса
- Задержка мочеиспускания
- Сохранение спинальных сухожильных рефлексов (отличие от барбитуратов!)
- Ацидоз



**Смерть наступает от паралича  
дыхательного центра!**



## ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

- ◆ **Восстановление дыхания (ИВЛ)**
- ◆ **Антидотная терапия:**
  - физиологические антагонисты (антидоты):
    - ✓ конкурентный — налоксон (0,001–0,004 в/в)
    - ✓ неконкурентный — атропин
  - физические — адсорбенты
  - химический — перманганат калия
  - промывание желудка
  - ускорение выведения из организма (гидратационная и дегидратационная терапия)
  - гемосорбция
- ◆ **Симптоматическая терапия:**
  - миотропные спазмолитики
  - щелочные растворы
  - кардиотоники
  - согревание
  - катетеризация мочевого пузыря



Тема 13  
**НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ.  
ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА**



**НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИКИ)**

(*neuron* — нерв; *lepticos* — способный воспринимать) — психотропные препараты, угнетающие ЦНС, которые, не нарушая сознания, устраняют бред, галлюцинации и другие проявления психоза

**Пять признаков (по Delay и Deniker)**

- ◆ Купируют психомоторное возбуждение различного генеза
- ◆ Редуцируют некоторые психозы (антипсихотическое действие)
- ◆ Вызывают характерные неврологические и нейровегетативные реакции (3 «Г»: гиподинамия, гипотермия, гипотензия)
- ◆ Преимущественно воздействуют на подкорковые структуры мозга
- ◆ Возможно психодислептическое действие без снотворного влияния





## ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- 1950 г.** В Париже синтезировано производное фенотиазина — аминазин
- 1952 г.** J. DELAY и P. DENIKER продемонстрировали его эффективность
- 1957 г.** Ими введен термин «нейролептики» («берущий нерв»), обозначены признаки нейролептиков
- 1958 г.** Первый антипсихотический нейролептик — галоперидол
- 1966 г.** Синтезирован родоначальник группы бензамидов — сульпирид
- 1968 г.** Первый атипичный нейролептик — клозапин (отсутствие экстрапирамидных расстройств)



## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ **Производные фенотиазина** (типичные нейролептики)
  - ✓ *алифатические* — аминазин, левомепромазин
  - ✓ *пиперазиновые* — этаперазин, трифтазин
  - ✓ *пиперидиновые* — неупелтил
- ◆ **Производные бутирофенона** — галоперидол, трифлуперидол, дроперидол
- ◆ **Производные бензамида** — сульпирид (эглонил), метоклопрамид (церукал)
- ◆ **Производные дифенилбутилпиперидина** — флушпирилен, пимозид
- ◆ **Производные различных химических классов** — резерпин, хлорпротиксен, азалептин





## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



### Локализация

Мезолимбическая и мезокортикальная системы (эмоциональное состояние)

Гипоталамус-гипофиз (температура тела)

Экстрапирамидная система (кинез)

Триггерная зона рвотного центра



## СПЕКТР ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Аминазин —  $\alpha > 5\text{-HT}_2 \geq D_2 > D_1$

Галоперидол —  $D_2 > D_1 = D_4 > 1 > 5\text{-HT}_2$

**антипсихотическое**

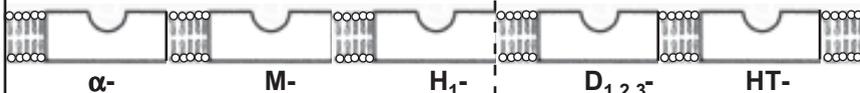
### Седативные:

дроперидол >  
 аминазин >  
 левомепромазин >  
 хлорпротиксен >  
 клозапин > неуплептил

### Антипсихотики:

галоперидол >  
 пимозид >  
 флушпирилен >  
 трифтазин >  
 этаперазин > сульпирид

**нейролептическое**





## ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

### Нейролептическое (седативное)

- Апатия, общая психическая заторможенность, сонливость
- Ослабление побуждений, инициативы, «паралич» воли, потеря интереса к окружающему
- Устранение моторного возбуждения, резкая моторная заторможенность
- Развивается быстро
- Вегетативные нарушения (коллаптоидные реакции и пр.), особенно в начале терапии

### Антипсихотическое

- Устранение стойких изменений личности и асоциальных черт поведения
- Устранение галлюциноза, бреда
- Усиление побуждений и инициативы, интереса к окружающему
- Развивается через 1–2 недели
- Экстрапирамидные расстройства (нарастающие по ходу терапии)



## ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

### ЦНС

- ◆ **Потенцирование наркоза и анальгезии, особенно седативными** (блокада  $\alpha$ -адренорецепторов ретикулярной формации и  $\downarrow$  потока активирующего влияния на кору головного мозга)
- ◆ **Противорвотное действие** (блокада  $D_2$ -рецепторов триггерной зоны рвотного центра)
- ◆ **Гипотермия** ( $\downarrow$  центра теплоотдачи вследствие блокады  $\alpha$ -адрено- и серотониновых рецепторов гипоталамуса + расширение сосудов кожи)
- ◆ **Гиподинамия** ( $\downarrow$  мышечного тонуса вследствие  $\downarrow$  потока активирующего влияния ретикулярной формации и спинного мозга)
- ◆ **Поздние дискинезии, каталептогенность** (блокада  $D_2$ -рецепторов экстрапирамидной системы)



## ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

### Вегетативные реакции

- Резкая гипотензия, ↑ ЧСС
- ↓ тонуса полых органов, моторики и секреции ЖКТ
- Нарушение аккомодации, сухость во рту



### Эндокринные и прочие нарушения

- ↑ пролактина, ↓ гонадотропинов, эстрогенов, гестагенов
- У женщин — аменорея, ↑ либидо; у мужчин — ↓ либидо, гинекомастия, импотенция
- ↓ СТГ, АКТГ, АДГ, окситоцина
- ↑ меланостимулирующего гормона
- ↑ аппетита и массы тела
- Антиаллергическое и противозудящее действие (блокада  $H_1$ -рецепторов)



## ИДЕАЛЬНЫЙ НЕЙРОЛЕПТИК

- ◆ Широкий спектр биохимического и клинического действия
- ◆ Эффективность при различных вариантах и стадиях шизофрении
- ◆ Быстрое купирование психомоторного возбуждения при поддержании нормального бодрствования больных
- ◆ Длительное применение без развития адаптации
- ◆ Назначение 1 раз в сутки или реже (для пролонгированных препаратов — флуспирилен, пимозид)
- ◆ Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных и других соматоневрологических эффектов)
- ◆ Минимальное число лекарственных взаимодействий





## ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ Шизофрения
- ◆ Обострение эндогенных психозов с бредом, галлюцинациями, агрессивностью
- ◆ Острые психические расстройства (травмы, инфекции, послеоперационный период, психотравмирующие ситуации)
- ◆ Делирий, абстинентный синдром — *галоперидол, седативные нейролептики*
- ◆ Нейролептаналгезия — *галоперидол, дроперидол* в сочетании с опиоидами (*фентанил*) и премедикация
- ◆ Рвота центрального происхождения, икота (лучевая болезнь, химиотерапия онкобольных) — *пимозид, галоперидол, аминазин, хлорпротиксен, этаперазин*



## ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- ◆ Шок (травматический и ожоговый) — *дроперидол, аминазин*
- ◆ Гипертонический криз — *левомепромазин, дроперидол, тизерцин, аминазин*
- ◆ Гипертермия (устойчивая к НПВС) — *aminaзин*
- ◆ Вегетоневрозы (ИБС, язвенная болезнь, климакс) — *сульпирид* (антидепрессивное действие), *тиоридазин, хлорпротиксен*
- ◆ Нейродерматозы (зуд) — *aminaзин, левомепромазин, хлорпротиксен*
- ◆ Мигрень — *сульпирид*
- ◆ В гастроэнтерологии — *метоклопрамид*





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Экстрапирамидные расстройства** (нейролептический паркинсонизм)
- **Коллаптоидные реакции**
- **Нарушение половой функции** («кастрирующий эффект»)
- **М-холинолитическое действие** (сухость во рту, мидриаз, затруднение мочеиспускания, запор и пр.)
- **Гепатотоксичность**
- **Аллергические реакции** (сыпь, гемолиз, агранулоцитоз)
- **Помутнение роговицы и хрусталика** (20–30 %)
- **Злокачественный нейролептический синдром** (злокачественной гипертермии) — ригидность мышц, высокая температура, аритмия, кома



## ФАРМАКОКИНЕТИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

**Введение:** при пероральном приеме всасывание непредсказуемое (порог 1-го прохождения, изменение моторики ЖКТ из-за холинолитического действия; частичная биотрансформация в кишечнике), биодоступность — 30–60 %; при в/м — ↑ в 10–40 раз, но также непредсказуема (преципитация в мышце)

**Связь с белками:** 90–95 %

**Распределение:** накапливаются в тканях мозга, легких и других хорошо перфузируемых органах; хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!

**Биотрансформация:** происходит различными путями (окисление, конъюгация) не только в печени, но и в легких, мозге, почках и кишечнике с образованием активных и неактивных метаболитов. Возраст, курение, пол, масса тела и другое определяют скорость метаболизма и скорость распределения

**Выведение:** почками и с желчью в основном в виде неактивных метаболитов;  $T_{1/2}$ : у большинства — 20–40 ч ⇒ созданы *пролонгированные формы* — флуспирилен, пимозид, фтофеназин-деcanoат (4–20 дней)



## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- Болезнь Паркинсона и лекарственный паркинсонизм
- Тяжелая депрессия
- Эпилепсия
- Выраженный церебральный склероз
- Глаукома
- Аденома предстательной железы
- Порфирия
- Агранулоцитоз
- Гипотензия
- Беременность и грудное вскармливание
- Работы, требующие точности психических и двигательных реакций



## ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

(*tranquillium* — покой; *anxius* — тревожный, охваченный страхом)

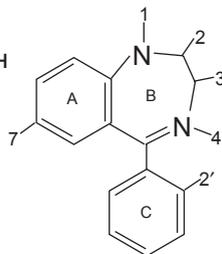
Психотропные средства:

- избирательно устраняющие эмоциональную неустойчивость, тревогу, страх (фобии), напряженность
- эффективные при неврозах и пограничных состояниях

### ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

1957 г. Швейцарскими учеными синтезирован первый транквилизатор — производное 1,4-бензодиазепина — хлордiazепоксид

1963 г. Внедрен diaзепам (валиум)





## КЛАССИФИКАЦИИ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

### По химической структуре

- **Производные 1,4-бензодиазепина** (типичные) — хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, лоразепам, флунитразепам, алпразолом и др.
- **Производные разных химических групп** (атипичные) — мебикар, грандаксин, амизил, литонит, фенибут

### По длительности действия

- **Среднего действия** — нитразепам, флунитразепам, алпразолом и др.
- **Длительного действия** — диазепам, феназепам и др.

### По спектру действия

- **Тяжелые, «большие»** — нитразепам, флунитразепам, диазепам, феназепам и др.
- **Дневные, «малые»** — мезапам, гизазепам



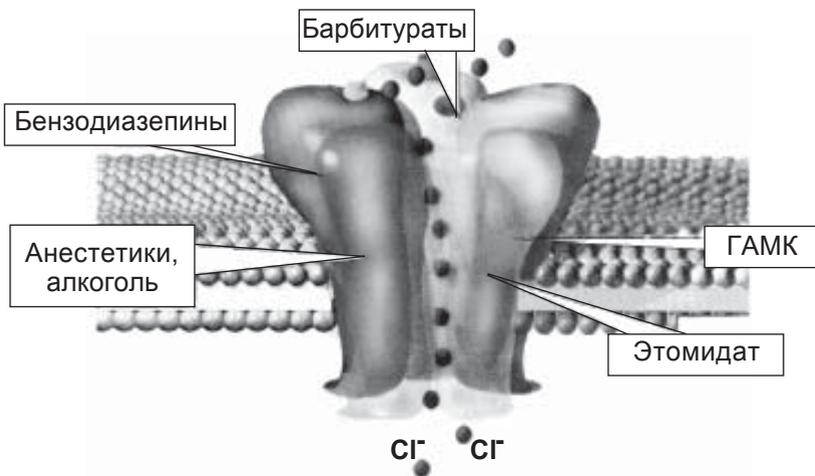
## ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

### Как агонисты бензодиазепиновых рецепторов, вызывают:

- ◆ их стимуляцию, приводящую к ↑ чувствительности ГАМК-рецепторов к ГАМК
- ◆ ↑ частоту *открытия* хлорных каналов, что ↑ входящий ток Cl<sup>-</sup> и приводит к гиперполяризации мембраны
- ◆ таким образом, *опосредованно* проявляется *ГАМК-миметический эффект*, заключающийся в ↑ тормозных процессов в ЦНС (то есть происходит стимуляция физиологических механизмов подавления активности нейронов)
- ◆ подавляют активность областей головного мозга с максимальным возбуждением (лимбическая система, гипокамп, гипоталамус и др.)
- ◆ оказывают **седативный, анксиолитический, снотворный, противосудорожный, миорелаксантный эффекты**, потенцируют действие снотворных, наркотических средств, алкоголя

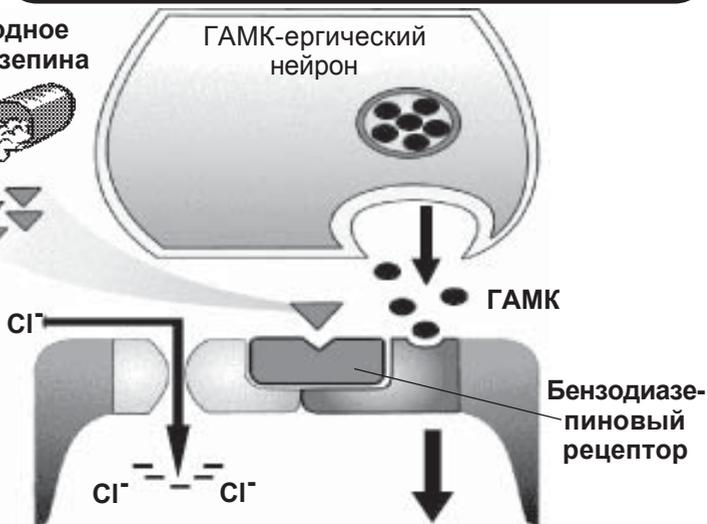


## МОДЕЛЬ КОМПЛЕКСА ГАМК-РЕЦЕПТОР-ХЛОРИОННЫЙ КАНАЛ



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Производное бензодиазепина





## ФАРМАКОКИНЕТИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

**Всасывание:** в двенадцатиперстной кишке; время всасывания при пероральном и в/м приемах почти одинаковое (пик концентрации через 0,5–4 ч)

**Связь с белками:** 60–95 %

**Распределение:** хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!

**Биотрансформация в печени:**

- короткого действия (лоразепам): конъюгация с образованием глюкуронидов;
- длительного действия (диазепам): сначала подвергаются микросомальному окислению в печени (N-алкилирование и гидроксילирование) с образованием активных метаболитов (диазепам → нордиазепам → оксазепам → глюкурониды), затем конъюгация

**Выведение:** в виде глюкуронидов почками

$T_{1/2}$ : флуразепам — 2–3 ч, клоназепам — до 60 ч



## ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- ◆ **В психиатрии** (тревожно-фобические, личностные расстройства, шизофрения, эпилепсия и др.)
- ◆ **В неврологии** (цефалгии, дискинезии, ригидность мышц и пр.)
- ◆ **Премедикация и анестезия** (транквилоаналгезия)
- ◆ **Судорожный синдром, столбняк**
- ◆ **Нарушения сна**
- ◆ **В терапии соматических заболеваний** (ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма и др.)
- ◆ **Невротические состояния больных**
- ◆ **Стрессовые ситуации у здоровых людей**





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- ◆ **«Поведенческая токсичность»** (сонливость в дневные часы, миорелаксация, снижение работоспособности, нарушение внимания и координации движений)
- ◆ **Синдром «отдачи»**
- ◆ **Толерантность и зависимость** (психическая и физическая) — не больше 1–2 месяцев
- ◆ **Снижение сократимости миокарда, гипотензия** (диазепам, лоразепам)
- ◆ **Умеренное угнетающее действие на дыхательный центр** (у легочных больных)
- ◆ **Снижение тонуса кишечника** (клоназепам, лоразепам)
- ◆ **Аллергия и гематологические изменения** (редко)



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОСЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Растительного происхождения:** валериана лекарственная, пустырник, пассифлора, шлемник байкальский
- ◆ **Бромиды:** калия и натрия бромид
- ◆ **Комбинированные:** микстура Кватера (настой валерианы + настой мяты + натрия бромид + магния сульфат + амидопирин + кофеин), микстура Иванова — Смоленского (настой валерианы + натрия бромид + амидопирин + барбитал-натрий), валокордин, корвалол (этиловый эфир бромизовалериановой кислоты + фенобарбитал + масло мяты перечной + этиловый спирт), валокормид (настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид, ментол), новопассит и др.





## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ

**Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*)** — корень и корневище содержат 0,5–2 % эфирного масла (борнеоловый эфир изовалериановой кислоты), борнеол (подобный камфоре), борнеоловые эфиры муравьиной, уксусной, масляной кислот, алкалоиды валерин и хатинин, гликозид валерид, дубильные вещества, сапонины и др.



Валериана

**Пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*), сибирский (*L. sibiricus*), сердечный (*L. cardiaca*)** — трава содержит флавоноидный гликозид, эфирное масло, сапонины, во время цветения алкалоиды (стахидрин); в пустырнике сибирском алкалоид леонурин



Пустырник



## ФАРМАКОДИНАМИКА

- ↓ возбудимость ретикулярной формации, промежуточного мозга и гипоталамуса
- ↑ порог возбудимости нейронов
- ↓ эмоциональное и двигательное возбуждение
- ↓ порог судорожной активности (особенно у детей)
- Адренолитическая активность (↓ АКД, «-» ино-, хронотропные эффекты)
- ↓ афферентную импульсацию к коре головного мозга
- Спазмолитическое действие (↓ сосуды сердца и головного мозга, ↓ тонус гладкой мускулатуры кишечника)
- Потенцирование действия снотворных





## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПСИХОСЕДАТИВНЫЕ

### Показания к назначению

- ◆ Гипосомния (на почве вегетативных расстройств)
- ◆ Эмоциональное перевозбуждение
- ◆ Невротические расстройства
- ◆ Стенокардия на фоне невротических расстройств
- ◆ Аритмии (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия)
- ◆ Начальная стадия гипертонической болезни
- ◆ Климактерические расстройства
- ◆ Кишечные колики (особенно у детей)



## БРОМИДЫ

### Фармакодинамика

- Облегчают все виды внутреннего (условного) торможения
- Восстанавливают мозаику возбудительных и тормозных процессов
- Концентрируют иррадирующее (распространяющееся) возбуждение
- ↑ тормозные процессы в коре головного мозга
- Облегчают дифференцировку, восстанавливают условно-рефлекторную деятельность
- ↓ возбудимость двигательных нейронов коры головного мозга и предупреждают их истощаемость (например, при эпилепсии)
- Предупреждают или устраняют дизритмию головного мозга, оказывают противозипелептический эффект
- По И. П. Павлову: «усиливают ассимиляционные процессы в нейронах коры головного мозга»
- Эффекты зависят от типа нервной деятельности и ее функционального состояния



## БРОМИДЫ

### Фармакокинетика

**Всасывание:** хорошо всасываются в ЖКТ; сильное раздражающее действие на слизистую ⇒ в виде растворов, микстур с крахмалом; терапевтический эффект через 2–3 дня

**Распределение:** экстрацеллюлярно; концентрация в головном мозге в 3–4 раза меньше, чем в крови

**Выведение:** почками, а также железами (потовыми, слезными, бронхиальными, слюнными, молочными)

$T_{1/2}$ : 12 дней, следы через 1 месяц; сильная кумуляция!

### Показания к назначению

- Вегетативные нарушения (на почве неуравновешенности нервных процессов)
- Эмоциональное возбуждение
- Неврастения, неврозы, истерии
- Спонтанные тахикардии
- Судорожные состояния, в больших дозах при эпилепсии



## БРОМИДЫ

### Нежелательные эффекты

- Общая слабость, утомляемость, безразличие к окружающему, ослабление памяти, сонливость
- Раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, анорексия, обстипация
- Повышенная потливость
- Нарушение половой функции (↓ либидо, потенции)
- Кумуляция ⇒ острое и хроническое отравление (бромизм): заторможенность, апатия, галлюцинации, бред, дрожание век, языка, рук, расстройство речи, конъюнктивит, ринит, бронхит, угреподобная сыпь (*acne bromica*)

### Помощь при бромизме

- Отмена препарата
- Антидот — натрия хлорид (5–10 г на 3–4 л жидкости)
- Диуретики (аминофиллин, хлорид аммония)
- Гемодиализ
- Симптоматическое лечение

## Тема 14

# **АНТИДЕПРЕССАНТЫ. НОРМОТИМИКИ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ. АКТОПРОТЕКТОРЫ. НООТРОПЫ. АДАПТОГЕНЫ. АНАЛЕПТИКИ**



## **АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТИМОЛЕПТИКИ, ТИМОАНАЛЕПТИКИ)**

*(греч. **thymos** — душа, **ана** — движение вверх, **lepticos** — способный воспринимать) — психотропные средства, ослабляющие депрессию, «исправляющие» патологически измененное настроение, возвращающие интерес к жизни, активность и оптимизм*

### **Виды депрессий**

- ◆ **Эндогенные** — при психических заболеваниях (шизофрения, психоз)
- ◆ **Экзогенные** (реактивные) — при тяжелой психической травме, неизлечимом заболевании, утомлении





## ПАТОГЕНЕЗ ДЕПРЕССИЙ

**В центрах лимбической системы ↓ содержание моноаминов — серотонина, норадреналина и дофамина**

**Серотонин — нейромедиатор «хорошего самочувствия»**

- ◆ ↑ настроения (собственно тимолептический эффект)
- ◆ Контроль за импульсивными влечениями
- ◆ Половое поведение
- ◆ ↓ уровня агрессивности
- ◆ Облегчение засыпания
- ◆ Регуляция циклов сна
- ◆ ↓ аппетита
- ◆ ↓ чувствительности к боли



## ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

**1951 г.** Начало истории антидепрессантов. Обнаружены данные свойства у производного ГИНК — ипрониазида N. KLINE использовал этот «побочный» эффект для лечения депрессии

**1957 г.** R. KUHN, изучая имипрамин — производное трициклических соединений, применил термин «тимоаналептическое» действие

**1960 г.** J. AXELROD был установлен механизм антидепрессивного действия имипрамина (Нобелевская премия)

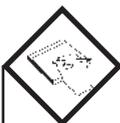
В эти же годы был получен и первый отечественный антидепрессант азафен (лаборатория М. Н. Шукиной, Москва), затем — пиразидол (М. Д. Машковский)



R. Kuhn



М. Д. Машковский



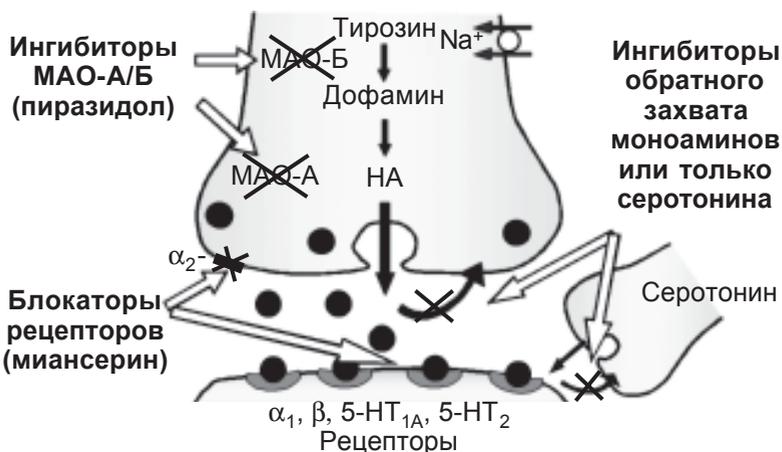
## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ **Ингибиторы моноаминоксидазы:** *необратимые* — ниаламид; *обратимые* — пиразидол, моклобемид и др.
- ◆ **Ингибиторы нейронального захвата моноаминов (реаптейка):**
  - **неизбирательного действия:** *трициклические (ТАД, типичные)* — имипрамин (имизин), amitриптилин, фторацетин, кломипрамин; *четырёхциклические (атипичные)* — мапротилин
  - **селективные (избирательные) ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС):** флуосектин (прозак), флувоксамин, пароксетин и др.
- ◆ **С рецепторным механизмом действия:** нафазодон, мirtазапин, миансерин (*блокаторы пресинаптических  $\alpha_2$ -угнетающих высвобождение серотонина, и постсинаптических 5-HT-рецепторов, модулирующих серотонин-ергическую передачу*) и др.
- ◆ **Активаторы реаптейка (!):** тианептин



## МЕХАНИЗМ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

*Потенцирование и регуляция моноаминергической передачи в ЦНС*





## СЕЛЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

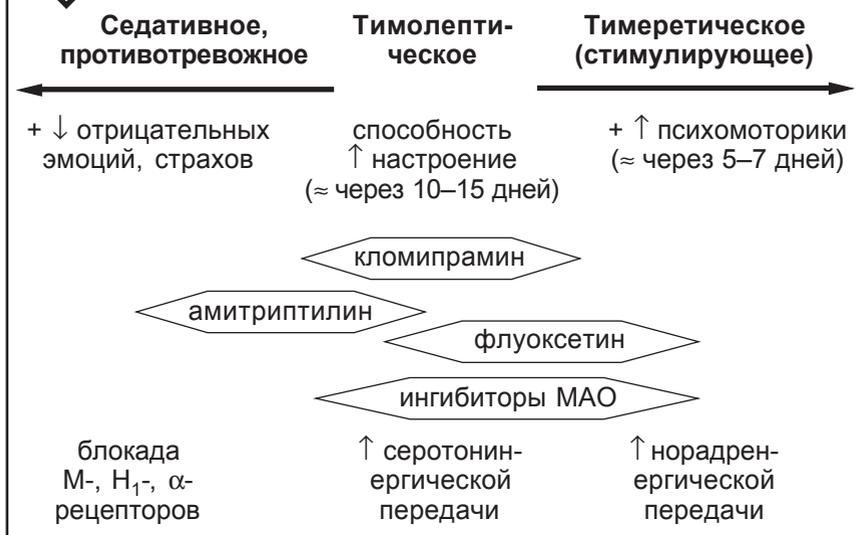
Наряду с ингибированием реаптейка, ряд препаратов блокируют центральные и периферические М-,  $\alpha$ - и  $H_1$ -гистаминорецепторы

Группы	Ингибирование реаптейка			Блокада постсинаптических рецепторов		
	НА	С	ДА	М-	$H_1$ -	$\alpha$ -
Типичные (ТАД): — имипрамин — amitриптилин	+++ +++	+++ +++	+ +	+++ +++	++ ++	++ +++
Атипичные (четырёхциклические): — мапротилин	++++	+	+	+	+	++
СИОЗС	—	++++	—	—	—	—

**ИМАО холинолитической активностью не обладают!**



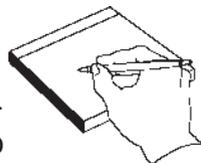
## ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ





## КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ **Тимеретики (со стимулирующим действием)** — большинство ингибиторов МАО (ниаламид, моклобемид), имипрамин, флуоксетин, сиднофен и др.
- ◆ **Седатики (с седативным действием)** — амитриптилин, фторацизин, флувоксамин, миансерин
- ◆ **«Сбалансированного» действия (двухполюсного, модулирующего)** — пиразидол, кломипрамин, большинство СИОЗС (пароксетин)



## ФАРМАКОДИНАМИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- Собственно обезболивающее и potenziрующее анальгезию действие (*в основном ТАД*)
- Гипотермия (*ТАД*)
- Противорвотное (*ТАД*)
- Ноотропное (*пиразидол*)
- Анксиолитическое (препараты с рецепторным механизмом действия — *нафазодон*)
- Гипотензивное (*ТАД, ниаламид*)





## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ Депрессии у психически больных
- ◆ Реактивные и посттравматические депрессии, после нейроинфекций, отравлений (ФОС, ртутью, свинцом и пр.)
- ◆ Невротические реакции с элементами депрессии, астении, ночной энурез, нервная анорексия или булимия, расстройства сна, нарколепсия и др.
- ◆ Ряд психосоматических заболеваний (синдром раздражения толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродерматиты и др.)
- ◆ Хронические болевые синдромы
- ◆ Вегетодизэнцефальные кризы
- ◆ Синдром хронической усталости и др.



## ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- ◆ **Правильный выбор в зависимости от формы и течения процесса:**
  - при астенодепрессивном синдроме — тимеретики или сбалансированного действия препараты
  - при тревожно-депрессивном синдроме — седатики из ТАД и СИОЗС
- ◆ **Правильный подбор доз и схем лечения:**
  - наличие у ТАД «терапевтического окна» ⇒ постепенное ↑ дозы, начиная с минимальной
  - прием тимеретиков — утром, седатиков — вечером
  - постепенное ↑ эффекта (при тяжелых эндогенных — через 1,5 месяца)



2–3 недели





## ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

### ◆ Комбинированное лечение

- ТАД + ИМАО или их быстрая смена запрещены! (симпатико-адреналовые кризы, смерть); переход с ТАД на ИМАО — 3–7 дней; с ИМАО на ТАД — 2–3 недели
- СИОЗС + ИМАО → «серотониновые» кризы (гипертермия, судороги, кома, смерть)
- Являются *ингибиторами микросомального окисления печени* ⇒ замедляют биотрансформацию других препаратов
- Нежелательно совместное назначение ТАД с бета-адреноблокаторами, антацидами, антигистаминными, контрацептивами, угнетающими ЦНС, алкоголем и др.; ИМАО и тимеретики — с адреномиметиками, продуктами, содержащими тирамин (сыр, пр.)



## ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

**Введение:** ТАД всасываются в ЖКТ неполностью, подвергаются пресистемному метаболизму, ИМАО и СИОЗС — хорошо

**Биодоступность:** 30–90 % (в зависимости от группы)

**Связь с белками:** 73–98 %

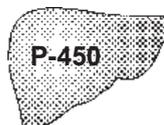
**Распределение:** хорошо проникают в ткани

**Биотрансформация** (*обобщенная для ТАД, 4-циклических и избирательных ингибиторов*):

- 1) гидроксирование и конъюгация до глюкуроноидов;
- 2) диметилирование до образования активных метаболитов.

**ИМАО:** ацетилирование, различие по генотипу! Ингибиторы функции цитохрома P-450 печени. Замедление с возрастом, при болезнях печени!

**Выведение:** почками, частично с желчью





## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

### ◆ ССС:

- ТАД — ортостатическая гипотензия (блокада  $\alpha$ -адренорецепторов), аритмии,  $\downarrow$  проводимости, внезапная смерть
- тимеретики — ТАД и особенно ИМАО — адреномиметические реакции, «сырный» синдром ( $\uparrow$  ЧСС, АКД, аритмии)



- ### ◆ ЦНС:
- психическое возбуждение (бессонница, бред, галлюцинации, пр.) — чаще тимеретики; угнетение (с алкоголем, седатиками)



- ### ◆ Синдром «отдачи»
- суициды, особенно у подростков



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- **Токсико-аллергические** (гепатиты, нарушение кроветворения, аллергия и пр.)
- **Холинолитические** (сухость во рту, мидриаз, седация, обстипация, затруднение мочеиспускания и др.) — ТАД
- **Антигистаминные** (седация,  $\uparrow$  веса) — ТАД
- **Прочие** (половая дисфункция,  $\downarrow$  аппетита, веса, тремор и др.) — СИОЗС





## НОРМОТИМИКИ

**Препараты лития — лития оксибугуриат, лития карбонат (литуонит-дюрель, микалит)**

- Предупреждают возникновение как маний, так и депрессий при маниакально-депрессивных и шизофренических психозах, оказывают лечебное действие при маниях
- Ионы Li частично замещают Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в клетках; как антагонисты Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> ↓ активность зависимых от них ферментов, ↓ гиперфункции моноаминергических систем и возбудимости нейронов

### Нежелательные эффекты

- Тремор конечностей, сонливость, головные боли
- Диарея (может быть очень тяжелой)
- Полиурия, жажда, нарушение баланса электролитов (потеря Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, воды) и функции почек
- Дисфункция щитовидной железы



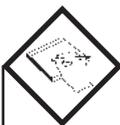
## ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

**(или психомоторные стимуляторы) — психотропные средства, обладающие возбуждающим действием, быстро мобилизующие функциональные и энергетические резервы организма, в первую очередь ЦНС, повышая тем самым умственную и физическую работоспособность больных и здоровых людей (при утомлении)**

### Классификация

- ◆ Фенилалкиламины — амфетамины (фенамин)
- ◆ Сиднонимины — сиднокарб
- ◆ Производные пурина (ксантины) — кофеин, кофеин-бензоат натрия





## ИСТОРИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ



**Кофеин** (чай, кофе, какао, кола и др.)



**Кокаин**  
(листья коки)



**Никотин**  
(табак)

1819 г. Ф. РУНГЕ выделил кофеин

1887 г. Л. ЭДЕЛЕАНО синтезировал аналог алкалоида катинона листьев ката (*Catha edulis*) — амфетамин

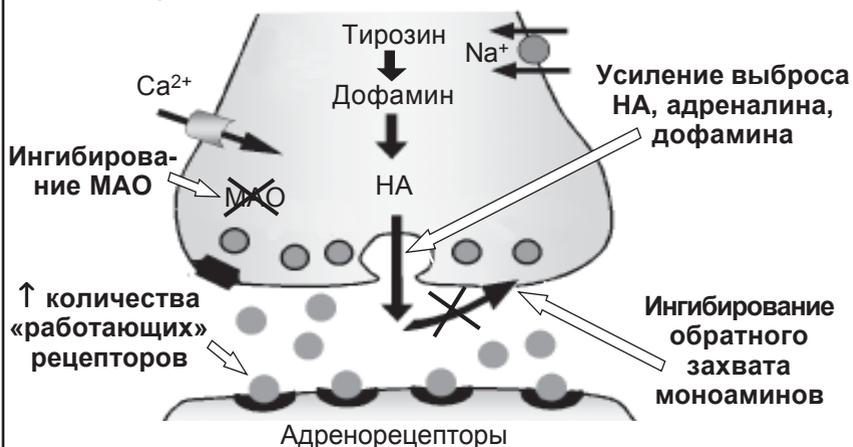
**«Чрезмерная информация похожа на чрезмерную еду — от одного и другого наступает несварение»**

*В. Леви «Охота за мыслью»*



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

Мощная активация адренергической передачи на всех уровнях: от ЦНС до клеточного обмена





## ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

### ◆ ЦНС:

#### ● **нейрофизиологические процессы:**

- ✓ ↑ бодрствования мозга — ↓ утомление, отодвигают потребность в сне на 10–12 ч, ↑ восприятие, зрение, слух, осязание (активация ретикулярной формации (РФ), таламуса)
- ✓ ↑ эмоционально-мотивационного реагирования — прилив сил, инициативность, ↑ настроения (↑ лимбической системы, гипоталамуса)
- ✓ оживление движений — ↑ двигательной активности, нарушая контроль за нагрузкой (↑ РФ)

#### ● **психофизиологические процессы:**

- ✓ ↑ внимание, краткосрочную (!) память, ↑ стереотипную работу, но творческую ухудшают («скачка идей», ошибки)



## ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

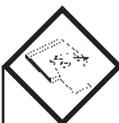
### ◆ ЦНС:

- ↓ центра голода, ↑ центра насыщения гипоталамуса ⇒ анорексигенный эффект
- ↑ дыхательный центр

### ◆ Метаболизм:

- мобилизация ресурсов АТФ и креатинфосфата в ЦНС, сердце, печени, скелетных мышцах
- ↑ гликогенолиза и липолиза, доставку и утилизацию глюкозы и жирных кислот ⇒
- в крови ↑ глюкозы, пирувата, лактата, метаболический ацидоз
- разобщение фосфорилирования и окисления, ↑ потребности органов в  $O_2$ , нарушение синтеза макроэргов
- неэкономный расход энергии, ↑ температуры тела, быстрое истощение





## ФАРМАКОДИНАМИКА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

### ◆ ССС:

- «+» ино-, хроно-, батмо-, дромотропные эффекты ⇒ тахикардии
- ↑ АКД, ударного и минутного объема крови

### ◆ Особенности:

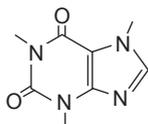
- степень активации пропорциональна дозе
- в осложненных условиях (высокогорье, высокая температура среды), при глубоком утомлении, длительном стрессе, «напряженной работе адренергической системы» применение опасно (быстрое истощение депо моноаминов, паралич сердца)
- феномен «отдачи», психическая и физическая зависимость
- ⇒ *это препараты однократного приема, в первой половине дня (перерыв не менее 4 дней)*
- у 10–15 % людей — парадоксальная реакция (тревога, злость, депрессия, сонливость и пр.)



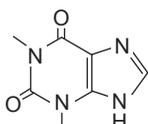
## ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНОВ

### (окисленных пуринов, аналогов мочевой кислоты)

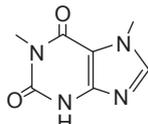
- **Алкалоиды:** кофеин (1,3,7-триметилксантин), теобромин (3,7-диметилксантин), теофиллин (1,3-диметилксантин)
- **Полусинтетические:** аминофиллин (эуфиллин — теофиллин + этилендиамин!), дипрофиллин, пентоксифиллин (трентал, агапурин) и др.



кофеин



теофиллин



теобромин

### Источники получения

- **Кофеин:** чай (до 5 %), кофе (2–2,5 %), орех кола (2 %) и др., а также синтетическим путем из мочевой кислоты
- **Теобромин:** семена шоколадного дерева (2 %)
- **Теофиллин:** чай (см. тему 20)



## КОФЕИН

### Механизм действия

- ◆ Конкурентный антагонист аденозиновых рецепторов  $A_1$  (пуриновых  $P1$ )  $\Rightarrow$   $\uparrow$  синтеза цАМФ
- ◆ Ингибирует фосфодиэстеразу (в больших дозах), что  $\downarrow$  инактивацию цАМФ
- ◆ В итоге  $\uparrow$  внутриклеточный уровень цАМФ в ЦНС, сердце, гладких и скелетных мышцах, жировой ткани

### Фармакодинамика

- ◆ ЦНС —  $\uparrow$  выделения нейромедиаторов в синапсах:
  - дофаминергических — психостимуляция
  - холинергических коры —  $\uparrow$  умственной деятельности
  - холинергических продолговатого мозга —  $\uparrow$  дыхательного центра
  - адренергических гипоталамуса и продолговатого мозга —  $\uparrow$  сосудодвигательного центра



## КОФЕИН

### Фармакодинамика

- ◆ Сердце:
  - прямой кардиостимулирующий эффект — «+» инотропный эффект,  $\uparrow$  потребности органов в  $O_2$ , в больших дозах аритмии
  - тахи- ( $\uparrow$  автоматизм синусового узла) или брадикардия ( $\uparrow$  центра блуждающего нерва)
- ◆ Сосуды:
  - сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости (влияние сосудодвигательного центра)
  - расширение коронарных сосудов, сосудов легких, скелетной мускулатуры (регулируемых при участии цАМФ)
  - $\uparrow$  АКД при нетяжелой гипотензии (в норме мало изменяет)
  - мозговой кровоток у здоровых кофеин может ухудшать, при спазмах, мигрени — нормализует (спазмолитическое действие)

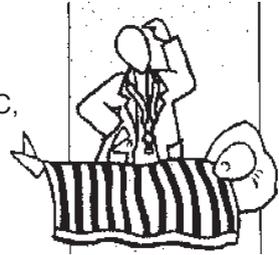




## КОФЕИН

### Фармакодинамика

- ◆ **ЖКТ** — стимуляция желудочной секреции
- ◆ **Почки** — ↑ диуреза (умеренно)
- ◆ **Гладкая мускулатура** — расслабление мышц бронхов и желчевыводящих путей
- ◆ **Метаболизм** — ↑ липолиза, гликогенолиза, основного обмена на 10–25 %
- ◆ **При злоупотреблении** — миокардит, ухудшение кровообращения в конечностях, ухудшение течения ИБС, гипосомния, тремор, психическая зависимость (кофеинизм)



## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

- Временное ↑ умственной деятельности — *сиднокарб (2–3 дня), кофеин*
- Разовое ↑ физической выносливости в чрезвычайных условиях — *сиднокарб (2–3 дня однократно) + отдых*
- Неврозы с явлениями астении, затяжные депрессии, энурез — *сиднокарб (2–3 недели)*
- Нарколепсия — *сиднокарб, кофеин*
- Для ослабления действия угнетающих ЦНС веществ — *сиднокарб, кофеин*
- Гипотензия центрального происхождения (травмы, интоксикации, инфекционные заболевания) — *кофеин*
- Мигрень — *кофеин*
- Как analeптик — *кофеин*





## АКТОПРОТЕКТОРЫ (бемитил)

*(лат. actus — движение) — стимулирующие работоспособность и повышающие резистентность организма в осложненных условиях (острое кислородное голодание, охлаждение, гипертермия и пр.) за счет повышения сопряжения окисления и фосфорилирования, снижения потребности в кислороде, ослабления истощения катехоламинов при физической нагрузке*

### Показания

- ◆ Астения, неврозы
- ◆ Травмы, инфекции, интоксикации
- ◆ Гипоксия, стресс и др.
- ◆ Экстремальные условия труда
- ◆ Спортивная медицина

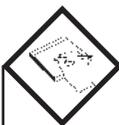


## НООТРОПЫ

*(психометаболические стимуляторы) — оказывают избирательное мнемотропное действие (греч. *mneme* — память, *trapos* — направление), улучшая высшие интегративные функции головного мозга — обучаемость, память, операторскую деятельность*

### Классификация

- **Производные пирролидона** — пирацетам (ноотропил) и его аналоги (анирацетам и др.)
- **ГАМК-ергические** — аминалон, пикамилон, фенибут, натрия оксibuтират
- **Производные разных групп** — мембранопротекторы (пиридитол, ацефен); глутаматергические (мемантин, глицин); нейропептиды (семанс, эбиратид)



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- ◆ ↑ **биоэнергетики головного мозга:**
  - ↑ синтеза АТФ и цАМФ, утилизации глюкозы, гликолиз, аэробное дыхание, активность аденилатциклазы
  - антигипоксическое действие (ГАМК-ергические ноотропы)
- ◆ ↑ **синтеза и выделения медиаторов:** дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют МАО, ↑ образования нейромедиаторов (блокада калиевых каналов, облегчение деполяризации мембран)
- ◆ ↑ **синтеза белка и мембранных фосфолипидов** за счет ↑ регенерации нейронов, синтеза информационных нейропептидов, обмена фосфолипидов мембран, ↓ катаболизма в головном мозге



## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- ◆ ↑ **мозгового кровотока и гемореологии:**
  - расширение мозговых сосудов
  - улучшение кровотока (зона ишемии), препятствуют развитию отека мозга
  - ↓ агрегации тромбоцитов, тромбообразования, ↑ микроциркуляции
- ◆ **Антиоксидантное действие:** ↓ ПОЛ, защита от деструкции фосфолипидов клеточных мембран ⇒ облегчение фиксации следов памяти
- ◆ ↑ **мнемотропных эффектов нейропептидов памяти** за счет агонизма с рецепторами для нейропептидов памяти (фрагментов АКТГ, вазопрессина, субстанции Р) ⇒ ↑ процесса консолидации (перевода информации в долговременную память)





## ФАРМАКОДИНАМИКА НООТРОПОВ

**Только при длительном приеме!**

- ↑ концентрации внимания, обучаемости, долговременной памяти (при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами развития, но не у здоровых людей!)
- ↓ восприятие стресса, восстановление интереса к жизни, оптимизма, жизненного тонуса у людей с невротическими состояниями, после стрессовых ситуаций (*стресс-протективное* («дневные») — пирацетам, пикамилон + *противосудорожное* — фенибут, + *умеренное психостимулирующее* — ацефен и др.)
- Церебропротективное, ↑ восстановительных процессов в поврежденном мозге (реабилитация после черепно-мозговых травм, инсультов, интоксикаций алкоголем и другими нейротропными веществами, судорожного статуса, других цереброваскулярных нарушений)
- ↑ общего тонуса и функциональной активности в старших возрастных группах



## АДАПТОГЕНЫ

**Препараты природного происхождения, оказывающие неспецифичное общетонизирующее действие на функции ЦНС, эндокринную регуляцию, обменные процессы и повышающие адаптацию организма к неблагоприятным условиям**



Лимонник  
(*Schizandra*)



Элеутерококк  
(*Eleutherococcus*)



Женьшень  
(*radix Ginseng*)



Левзея  
(*Leuzea*)



## АДАПТОГЕНЫ

### Длительный прием!

- ↑ объем и предел физической работы, ↓ утомление, ↑ выносливость
- ↑ показатели умственной деятельности (кратко- и долгосрочную память, внимание, обучаемость, особенно при утомлении)
- Активируют кору головного мозга, РФ
- Психостимулирующий эффект за счет новообразования энергии (↑ гликолиза, окисления липидов и др.)
- ↑ синтез гликогена в печени и скелетных мышцах
- ↑ синтез ДНК, РНК, белка, мембранных фосфолипидов, процессы регенерации
- ↑ секреторную функцию коры надпочечников, щитовидной железы



## ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОГЕНОВ

- ◆ **Астения** — лимонник, левзея, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Умеренная гипотензия** — аралия, заманиха, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Людам старшего возраста для повышения тонуса и трудоспособности** — лимонник, левзея, элеутерококк, женьшень
- ◆ **Для повышения иммунологической реактивности организма в период эпидемий** — женьшень, элеутерококк, родиола розовая
- ◆ **Здоровым людям для повышения трудоспособности и ускорения адаптации к умственным и физическим нагрузкам** — женьшень, элеутерококк, родиола розовая



Родиола розовая  
(*Rhodiola r.*)

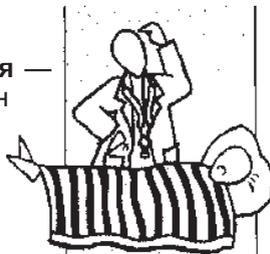


## АНАЛЕПТИКИ (оживляющие)

(греч. *ana* — движение вверх, *lepticos* — способный воспринимать) — тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга

### Классификация

- ◆ С преимущественным влиянием на центры жизнеобеспечения (дыхательный и сосудодвигательный центры) — кофеин, бемеград, этимизол
- ◆ Со смешанным механизмом действия — камфора, сульфокамфокаин, кордиамин



## ФАРМАКОДИНАМИКА АНАЛЕПТИКОВ

- ◆ ↑ деполяризацию нейронов за счет ↑ проницаемости  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов
- ◆ ↑ лабильность нервных центров
- ◆ ↓ латентный период рефлексов
- ◆ ↑ расход макроэргов, потребление  $\text{O}_2$
- ◆ антагонизм с тормозящими медиаторами ЦНС (бемеград — ГАМК, кофеин — аденозин)
- **активируют угнетенный дыхательный центр** (на короткое время, повтор — судороги!):
  - ✓ ↑ чувствительность к  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , рефлексам с каротидных клубочков, хеморецепторов сосудов, легких
  - ✓ учащают и углубляют дыхание, ↑ минутный объем дыхания
- **активируют сосудодвигательный центр:**
  - ↑ тонус артериол и венул, венозный возврат к сердцу, вторично ↑ сердечный выброс (кроме кофеина и камфоры)



## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНАЛЕПТИКОВ

- ◆ Асфиксия новорожденных — *этимизол*
- ◆ Коллаптоидные состояния центрального генеза — *кофеин, кордиамин*
- ◆ Преходящие расстройства мозгового кровообращения (обмороки) — *сульфокамфокаин, кофеин*
- ◆ Хроническая гиповентиляция с задержкой  $\text{CO}_2$  при заболеваниях легких — *сульфокамфокаин, камфора*
- ◆ «Судорожная» терапия — *бемегрид*
- ◆ Нетяжелые отравления снотворными, барбитуратами и другими депрессантами ЦНС (пробуждающее антинаркотическое действие) — *бемегрид, камфора, кордиамин*



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	3
<b>Раздел I Введение в специальность .....</b>	<b>5</b>
Тема 1. Общая фармакология .....	5
<b>Раздел II Противомикробные и противопаразитарные средства .....</b>	<b>23</b>
Тема 2. Дезинфицирующие и антисептические средства .....	23
Химиотерапевтические средства .....	32
Тема 3. Антибиотики .....	32
Тема 4. Сульфаниламиды. Противомикробные препараты разной химической структуры .....	53
Тема 5. Противотуберкулёзные, противосифилитические, противопротозойные, противогельминтозные, противомикозные, противовирусные средства .....	66
<b>Раздел III Лекарственные средства, влияющие на периферический отдел нервной системы .....</b>	<b>83</b>
Средства, влияющие на эфферентную иннервацию .....	83
Тема 6. Холинотропные средства .....	83
Тема 7. Адренотропные средства. .....	100
Средства, влияющие на афферентную иннервацию .....	114
Тема 8. Средства, раздражающие и защищающие рецепторы .....	114
<b>Раздел IV Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему .....</b>	<b>136</b>
Тема 9. Средства для наркоза. Алкоголи .....	136
Тема 10. Снотворные и противосудорожные средства .....	148
Тема 11. Ненаркотические аналгетики, нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие .....	160
Психотропные средства .....	175
Тема 12. Психослептики. Наркотические аналгетики .....	175
Тема 13. Нейролептики. Транквилизаторы. Психоседативные средства .....	187
Тема 14. Антидепрессанты. Нормотимики. Психостимуляторы. Актопротекторы. Ноотропы. Адаптогены. Аналептики .....	202

Наукове видання

ГОДОВАН Владлена Володимирівна

## **ФАРМАКОЛОГІЯ У РИСУНКАХ І СХЕМАХ**

У 2-х томах

Том 1

*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 13.07.2009. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарн. Таймс. Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 13,51.

Обл.-вид. арк. 22,0. Тираж 1000. Зам. 1248.

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. 1. — 224 с. — Рос. мова.  
ISBN 978-966-443-018-7

У даному poradнику, 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.