

ФМ-Ф-14

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ

по дисциплине «Средства, влияющие на функции исполнительных органов,
воспаление и метаболизм. Средства, влияющие на ЦНС»

основной профессиональной образовательной программы высшего
образования - программы подготовки научно-педагогических кадров в
аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная
медицина по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая
фармакология, утвержденной ректором ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава
России 31.08.2020

Владикавказ, 2020

Методические рекомендации предназначены для внеаудиторной самостоятельной работы аспирантов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Средства, влияющие на функции исполнительных органов, воспаление и метаболизм. Средства, влияющие на ЦНС»

Составители:

Зав кафедрой фармакологии
с клинической фармакологией,
д.м.н., профессор



Болиева Л.З.

Ассистент кафедры фармакологии
с клинической фармакологией



Арчегова Э.Г.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России,
д.м.н., профессор Астахова З.Т.

Заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова, к.ф.н., доцент
Морозов В.А

Тема № 1. «Средства, влияющие функции органов дыхания».

Цель: ознакомиться с основными принципами терапии заболеваний органов дыхания. Изучить фармакокинетику и фармадинамику средств, применяемых при различных патологических состояниях органов дыхания, побочные эффекты, противопоказания к назначению.

Вопросы:

1. Стимуляторы дыхания: классификация, механизмы действия, применение.
2. Противокашлевые средства: классификация, механизм действия, применение.
3. Отхаркивающие и муколитические средства: классификация, механизмы действия, применение.
4. Средства, применяемые при бронхиальной астме. Классификация.
5. Препараты ингаляционных глюкокортикоидов, механизм действия, применение.
6. Стабилизаторы мембран тучных клеток: механизм действия, применение.
7. Антилейкотриеновые средства: классификация, механизмы действия, применение.
8. Бронхолитические средства: классификация по механизму и продолжительности действия, особенности применения бета-адреномиметиков, М-холиноблокаторов, комбинированных препаратов.
9. Метилксантины: механизм действия, применение.
10. Основные принципы терапии острой дыхательной недостаточности.

Аналептики

Тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Прямого действия – бемеград, кофеин, этимизол, стрихнин.

Рефлекторного действия – лобелин, цитизин.

Смешанного действия – камфора, кордиамин.

Бемеград, камфора, кордиамин обладают пробуждающим действием, т.е. уменьшают глубину угнетения ЦНС, проясняют сознание, улучшают координацию движений. Применяются при нетяжелых отравлениях наркотическими анальгетиками, снотворными, транквилизаторами, спиртом этиловым. В настоящее время используются редко, т.к. неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде, усиливают гипоксию, истощают функциональные резервы.

Таблица. Средства, стимулирующие дыхание

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Показания к применению	Побочные Эффекты
Прямого действия: <i>бемеград, этимизол, кофеин, камфора</i>	Прямое возбуждающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры. <i>Этимизол</i> оказывает также угнетающее действие на кору головного мозга.	<u>В настоящее время применяются редко.</u> Угнетение дыхательного центра, отравления снотворными и наркотическими анальгетиками легкой степени, отравление окисью углерода, асфиксия новорожденных, восстановление легочной вентиляции в	Тошнота, рвота, судороги, мышечные подергивания, тревожность. Бемеград, кордиамин, камфора имеют небольшую широту терапевтического действия.
Рефлекторного действия: <i>цититон, лобелина гидрохлорид</i>	Возбуждение N-холинорецепторов синокаротидной зоны → афферентные импульсы в продолговатый мозг → повышение активности дыхательного центра.		

Смешанного действия: <i>кордиамин, карбоген</i>	Центральный эффект + рефлекторное действие с хеморецепторов синокаротидной зоны.	посленаркозном периоде. Этимизол – в психиатрической практике.	
--	--	---	--

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы уменьшают интенсивность и частоту кашля. Применяются при непродуктивном, изнуряющем кашле, нарушающем сон и нормальную повседневную активность. Являются симптоматическими средствами.

Таблица. Противокашлевые средства

Препараты	Механизм действия	Побочные Эффекты
<i>Центрального действия</i>		
Наркотического типа действия: <i>кодеин, этилморфина гидрохлорид</i>	Прямое угнетение нейронов кашлевого центра.	Угнетение дыхания, лекарственная зависимость, привыкание, запоры, повышение тонуса бронхов.
Ненаркотического действия: <i>глауцина гидрохлорид, окселадина цитрат (тусупрекс)</i>		Тошнота, головокружение.
<i>Периферического действия</i>		
<i>Преноксдиазин (либексин)</i>	Местноанестезирующее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей; понижение тонуса бронхов	Тошнота, диарея, онемение слизистой рта и глотки, аллергические реакции.

ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы способствуют удалению из дыхательных путей вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Таблица. Отхаркивающие и муколитические средства

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
<i>Отхаркивающие</i>		
Рефлекторного действия: <i>препараты травы термопсиса, ипекакуаны, корня солодки, истода, алтея, натрия бензоат</i>	При приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой желудка → рефлекторное повышение активности мерцательного эпителия дыхательных путей, усиление секреции бронхиальных желез, усиление сокращений мышц бронхов. Ряд средств (препараты алтея, солодки) оказывают	Тошнота. Препараты термопсиса, ипекакуаны рефлекторно стимулируют рвотный центр и в больших дозах вызывают рвоту. <i>Противопоказания:</i> язвенная болезнь

	дополнительное противовоспалительное действие.	
Прямого действия: <i>калия йодид,</i> <i>натрия йодид,</i> <i>натрия</i> <i>гидрокарбонат</i>	При приеме внутрь выделяются слизистой дыхательных путей → стимуляция секреции бронхиальных желез, разжижение мокроты, повышение двигательной активности мерцательного эпителия	Раздражение слизистых оболочек. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность к йоду
<i>Муколитики</i>		
Непосредственно действуют на мокроту, уменьшают ее вязкость, разжижают и облегчают, тем самым, выделение		
<i>Ацетилцистеин (АЦЦ), карбоцистеин,</i>	Благодаря наличию свободных сульфгидрильных групп приводят к разрыву дисульфидных связей протеогликанов → деполимеризация и снижение вязкости мокроты	Редко - тошнота, рвота, шум в ушах. <i>Противопоказания:</i> язвенная болезнь, заболевания печени, почек, дисфункция надпочечников, беременность, лактация.
<i>Бромгексин, амброксол</i>	Деполимеризация мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты → разжижение. Стимуляция образования легочного сурфактанта → нормализация реологических свойств бронхолегочного секрета, облегчение отделения мокроты.	Редко – тошнота, рвота, кожная сыпь.
Ферменты: <i>трипсин,</i> <i>химотрипсин</i> <i>Альфа дорназа (Пульмозим)</i>	Разрывают пептидные связи в белковых молекулах Рекомбинантный препарат α-дезоксирибонуклеазы (α-ДНКазы), вызывает деполимеризацию внеклеточной ДНК у больных муковисцидозом	Раздражение слизистых дыхательных путей, охриплость голоса, аллергические реакции Фарингит, ларингит, кожный зуд, сыпь, крапивница, изменения голоса.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности. Лечение БА складывается из систематической (базисной) терапии, направленной на профилактику обострений заболевания, и неотложной терапии обострений БА (приступов удушья). Соответственно, лекарственные средства делятся на препараты, предназначенные для профилактики или для купирования приступов.

Классификация средств для лечения бронхиальной астмы

I. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

- Препараты глюкокортикоидов

- Ингаляционные: беклометазон, будесонид, флутиказон
- Системные: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон
- Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия); кетотифен
- Антилейкотриеновые средства:
 - Ингибиторы синтеза лейкотриенов (5-липоксигеназы): zileuton
 - Блокаторы лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст, монтелукаст

II. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)

- Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы (β_2 -адреномиметики или β_2 -агонисты)
 - Короткого действия: сальбутамол, фенотерол, тербуталин
 - Длительного действия: сальметерол, формотерол
- М-холиноблокаторы: ипратропия бромид, тиотропия бромид
- Спазмолитики миотропного действия
 - Метилксантины: теофиллин, аминофиллин (эуфиллин)

СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Глюкокортикоиды (ГК) являются на сегодня наиболее эффективными противоастматическими средствами. Их клиническое действие выражается в угнетении ранней и поздней фазы аллергического ответа, в улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении потребности в β_2 -агонистах, торможении неспецифической бронхиальной гиперреактивности, в уменьшении частоты обострений заболевания и предотвращении необратимых бронхолегочных изменений. *Механизм действия, фармакологические эффекты и побочные эффекты глюкокортикоидов подробно описан в разделе 3.1.*

Проблема нежелательных побочных эффектов системного применения ГК в значительной степени решается разработкой высокоактивных лекарственных форм для местного применения. Достоинство – возможность создать высокую концентрацию действующего вещества в патологическом очаге при незначительном системном действии препарата. При сравнимой эффективности топические ГК вызывают значительно меньше побочных эффектов. При бронхиальной астме используются лекарственные формы ГК для ингаляционного введения.

Таблица. Препараты ингаляционных глюкокортикоидов

Препарат	Средние суточные дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
Будесонид (Пульмикорт) – дозированный аэрозоль для ингаляций, суспензия для ингаляций	200-500	500-1000	Более 1000
Беклометазон (Беклазон, Беклоджет) – дозированный аэрозоль или порошок для ингаляций	200-400	400-800	Более 800
Флутиказон (Фликсотид) – дозированный аэрозоль для ингаляций	100-250	250-500	Более 500

В тучных клетках и базофилах синтезируются биологически активные вещества (в том числе лейкотриены, гистамин), выделение которых провоцирует бронхоспазм. Выделение биологически активных веществ из тучных клеток происходит в результате их дегрануляции вследствие взаимодействия антигена с адсорбированным на поверхности клетки иммуноглобулином E. При этом в тучные клетки поступают ионы кальция, способствующие выбросу медиаторов аллергического воспаления. Стабилизаторы мембран препятствуют дегрануляции тучных клеток.

Таблица. Стабилизаторы мембран тучных клеток

Препарат	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
Кромогликат натрия (Интал) - дозированный аэрозоль для ингаляций	Блокирует вход ионов кальция в тучную клетку → торможение дегрануляции и высвобождения биологически активных веществ – медиаторов аллергического воспаления	Кашель, кратковременный бронхоспазм. Крайне редко – бронхоспазм со снижением показателей ФВД. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность, беременность, детский возраст до 5 лет.
Недокромил (тайлед) - дозированный аэрозоль для ингаляций	Стабилизатор мембран тучных клеток. Ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток и бета-глюкуронидазы из макрофагов.	Редко: головная боль, неприятный привкус, кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, боли в животе. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность, возраст до 12 лет.
Кетотифен (задитен) – таблетки и сироп для приема внутрь	Стабилизатор мембран тучных клеток: уменьшает высвобождение гистамина. Блокирует H ₁ -гистаминовые рецепторы.	Сонливость, сухость во рту, головокружение, замедление психических реакций, проходящие через несколько суток терапии. Редко: повышение аппетита, тромбоцитопения, диспепсия.

! Особенностью действия стабилизаторов мембран тучных клеток является медленное развитие терапевтического эффекта – в течение 1-3 недель систематического применения

Лейкотриены (ЛТ) синтезируются в тучных клетках из арахидоновой кислоты при участии фермента 5-лиоксигеназы. Выделяясь при дегрануляции клеток, ЛТ стимулируют специфические рецепторы в бронхах, что приводит к бронхоспазму. Уменьшить их действие можно путем нарушения синтеза или блокадой специфических рецепторов.

Рисунок. Механизм действия антилейкотриеновых средств

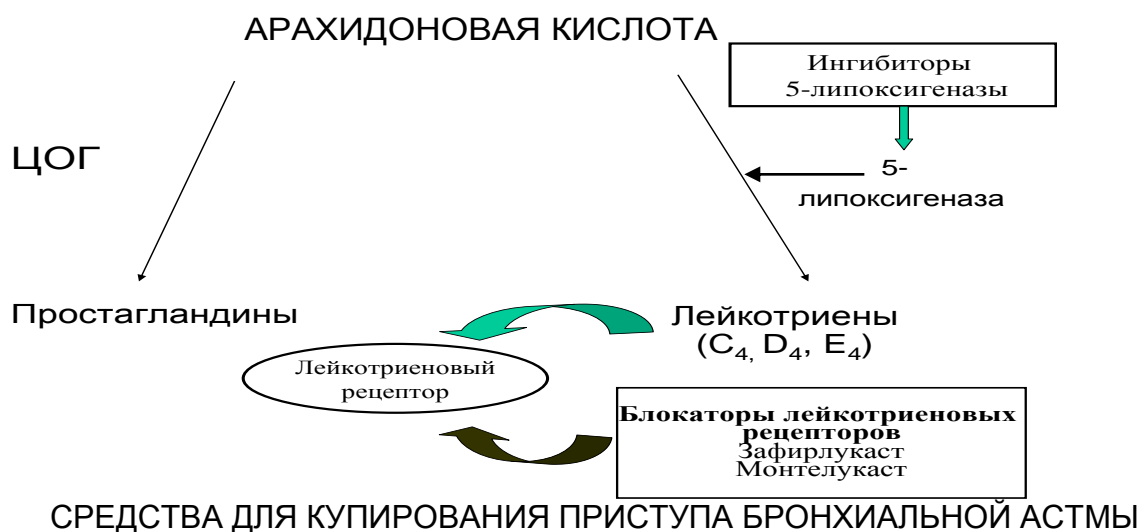


Таблица. Бронхолитики

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
β ₂ -адреномиметики короткого действия: <i>сальбутамол, фенотерол</i> - дозированный аэрозоль для ингаляций, таблетки и сироп для приема внутрь	Активация β ₂ -адренорецепторов бронхов → снижение тонуса гладких мышц	Тремор, тахикардия, аритмии, напряженность, беспокойство, головная боль, головокружение, тошнота, рвота. <i>Противопоказания:</i> тахиаритмии, миокардит, пороки сердца, гипертиреоз, сахарный диабет, глаукома, детский возраст до 2 лет
М-холиноблокаторы: <i>ипратропия бромид</i> – дозированный аэрозоль для ингаляций	Блокада M ₃ -холинорецепторов → снижение тонуса гладких мышц	Редко: сухость слизистых. С осторожностью при глаукоме.
<i>Беродуал</i> - фенотерол + ипратропия бромид	Активация β ₂ -адренорецепторов бронхов + блокада M ₃ -холинорецепторов → снижение тонуса гладких мышц	- // -
Метилксантины: <i>теофиллин, аминофиллин</i>	Ингибирование всех изоформ фосфодиэстеразы → ↑ цАМФ. Блокада A ₁ рецепторам аденозина. ↑ уровня циркулирующего адреналина. ↓ транспорта ионов кальция ↓ высвобождения гистамина	Головокружение, сердцебиение, аритмии, нарушения сна, тошнота, рвота, беспокойство, судороги, обострение язвенной болезни. При в/в введении – резкое снижение АД.

Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что β_2 -агонисты короткого и длительного действия имеют общий механизм действия и являются бронходилататорами, препараты длительного действия *сальметерол* и *формотерол* относятся к средствам базисной терапии бронхиальной астмы и применяются для профилактики приступов заболевания обязательно в комбинации с ИГКС.

Комбинированные препараты, содержащие ИГКС и длительно действующий β_2 -агонист:

- **Серетид** - флутиказон + сальметерол
- **Симбикорт** – будесонид + формотерол

Существуют пролонгированные лекарственные формы теофиллина - таблетки ретард (*теопэк, теотард, теостат*), которые также применяются для систематической терапии и предупреждения приступов БА.

При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА.

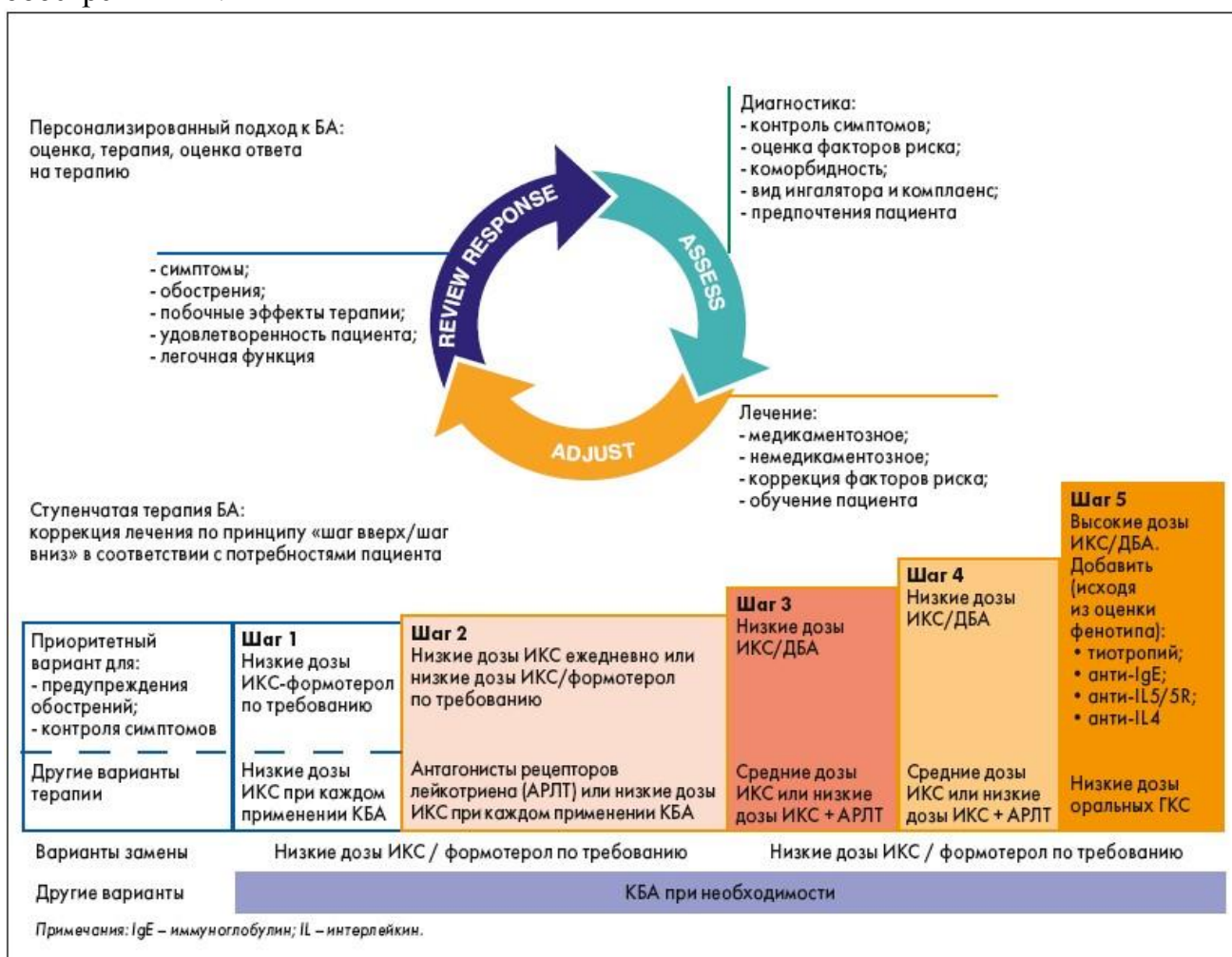


Рис. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков ≥ 12 лет

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности (рис. 1). Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА. (2019г.)

Терапия отека легких

- Адекватная оксигенация подачей кислорода с помощью маски
- *Морфина гидрохлорид* 2–5 мг в/в для подавления избыточной активности дыхательного центра
- *Фуросемид* 40–100 мг в/в для уменьшения ОЦК, расширения венозных сосудов, уменьшения венозного возврата к сердцу
- При высоком АД:
 - *натрия нитропруссид* в дозе 20–30 мкг/мин для уменьшения постнагрузки при систолическом АД выше 100 мм рт.ст. вплоть до разрешения отека легких
 - *ганглиоблокаторы* (пентамин, бензогексоний)
 - *α-адреноблокаторы* (фентоламин)
- *Аминофиллин* в дозе 240–480 мг в/в для уменьшения бронхоконстрикции, увеличения почечного кровотока, увеличения выведения натрия
- Пеногасители: *спирт этиловый* ингаляционно.
- *Глюкокортикоиды*

Терапия респираторного дистресс-синдрома у новорожденных

- Препараты сурфактанта: искусственный сурфактант - *колфосцерил пальмитат, берактант*; животного происхождения (из легкого свиньи) – *куросурф*.

Тема № 2: «Средства, влияющие на функции органов пищеварения».

Цель: изучить фармакологию лекарственных средств влияющих на функции органов пищеварения.

Вопросы:

1. Классификация веществ, действующих на функцию органов пищеварения.
2. Механизм действия горечей на секреторную активность желудка.
3. Принципы лечения ожирения анорексигенными средствами.
4. Комплексная терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся понижением секреции и перистальтики.
 - гистамин: характер и механизм действия на желудочную секрецию, применение;
 - средства заместительной терапии при пониженной секреции желудка;
 - прокинетическое действие холиномиметиков, агонистов серотониновых рецепторов на моторику ЖКТ.
5. Комплексная терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся повышением секреции и перистальтики.
 - фармакотерапия острых гастритов: ганглиоблокаторы, холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, применение их в лечении язвенной болезни;
 - особенности действия ингибиторов протонного насоса омепразола, лансопразола;
 - механизм и отличительные особенности действия средств, нейтрализующих кислотность желудочного сока, применение;
 - гастропротекторы в лечении язвенной болезни желудка; сравнительная характеристика препаратов;
 - группы средств и их препараты, применяемые при повышенной моторике желудка и снятия спастических состояний кишечника (M-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, спазмолитики миотропного действия). Принцип угнетающего действия лоперамида на кишечник.
6. Механизм рвоты. Особенности назначения рвотных средств. Принципы лечения хронического алкоголизма. Фармакотерапия неукротимой рвоты: препараты и механизм противорвотного действия.
7. Значение желчегонных средств в комплексной терапии заболеваний печени и

желчевыводящей системы. Классификация и принципы действия препаратов данной группы.

8. Гепатопротекторы и холелитолитические средства: механизмы действия, применение.

9. Слабительные. Классификация. Механизм действия касторового масла, антрагликозидов, солевых и синтетических слабительных. Показания для применения отдельных групп препаратов.

Средства, влияющие на аппетит.

Средства, повышающие аппетит- средства, которые либо стимулируют центр голода, либо тормозят центр насыщения.

К рефлекторно действующим стимуляторам относятся горечи - настои, настойки, жидкие экстракты горьких трав (полынь горькая, трава золототысячника, сок подорожника, корень одуванчика, корневища аира, плантаглюцид). Принятые за 10-15 мин. до еды, они возбуждают рецепторы языка и рефлекторно - центр голода, что ведет к усилению первой фазы секреции желудка при последующем приеме пищи.

К центрально действующим стимуляторам аппетита относится перитол (ципрогептадин), обладающий центральным антисеротониновым, H₁-гистаминблокирующим и M-холиноблокирующим действием. Проявляет умеренный седативный и снотворный эффекты. Показан при неврогенной и гормональной худобе, может быть назначен детям. Противопоказан при глаукоме.

Средства, снижающие аппетит (анорексигенные), действуют противоположно: снижают возбудимость центра голода или активируют центр насыщения, в результате чего уменьшается психологическая потребность в пище. Используются для лечения ожирения. Подразделяются на 2 группы: 1) средства, влияющие на катехоламинергическую систему (стимулируют ЦНС); 2) средства, влияющие на серотонинергическую систему (угнетают ЦНС).

Таблица. Анорексигенные средства

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, влияющие на катехоламинергическую систему</i>		
<i>Амфепранон (фепранон), фенилпропаноламин</i>	↑высвобождения НА из пресинаптических окончаний, нарушение его обратного захвата → ↓активности центра голода.	Со стороны ССС: тахикардия, повышение АД, аритмии; со стороны ЦНС: беспокойство, нарушение сна, риск развития лекарственной зависимости.
<i>Средства, влияющие на серотонинергическую систему</i>		
<i>Фенфлурамин, флуоксетин (прозак)</i>	↑высвобождения серотонина и нарушение его обратного захвата → ↑активности центра насыщения.	Седативное действие; депрессия, сонливость.
<i>Средства, влияющие на норадренергическую и серотонинергическую системы</i>		
<i>Сибутрамин (меридиа)</i>	Нарушение обратного захвата НА и серотонина → ↓активности центра голода и ↑ активности центра насыщения.	Наиболее часто: сухость во рту, потеря аппетита, запор; нарушение сна реже: повышение АД, аритмии; головная боль.

Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка.

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также гормонов желудочно-кишечного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин). Фармакологическое воздействие на секрецию желез желудка может быть как стимулирующим, так и тормозящим.
Средства, усиливающие секрецию желез желудка.

Основными компонентами желудочного сока являются соляная кислота (продуцируется обкладочными клетками), пепсиноген (продуцируемые главными клетками), а также муцин (продуцируемый добавочными клетками). При гипоацидных и анацидных гастритах может снижаться или, соответственно, полностью отсутствовать секреция соляной кислоты (ахлоргидрия), а также может происходить снижение секреции соляной кислоты и пепсина (ахилия). При недостаточности секреции желудочного сока для улучшения переваривания пищи назначают средства заместительной терапии - натуральный желудочный сок, пепсин, кислоту хлористоводородную разведенную. С диагностической целью используют препараты: гастрин, гистамин, которые при функциональном гипоацидном состоянии резко усиливают секрецию желез желудка, при органических поражениях слизистой оболочки усиления секреции не происходит.

Средства, понижающие секрецию желез желудка.

При повышенной секреции желез желудка развивается синдром, связанный с увеличением продукции соляной кислоты обкладочными клетками, следствием чего является повышение активности пепсина - экскрета главных клеток слизистой оболочки желудка. Увеличение продукции соляной кислоты и повышение активности пепсина ведет к уменьшению продукции муцина - основного компонента слизи, покрывающей слизистую желудка и кишечника. Гиперацидность, увеличение активности пепсина и недостаток муцина предрасполагают к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (воспаление, эрозии, язвы) и способствуют развитию синдрома увеличения активности кислотно-пептического фактора. Средства, понижающие секрецию желез желудка, тормозят нейрогенную и гормональную активацию секреции главных и париетальных клеток желудочных желез, понижают выход хлористоводородной кислоты и пепсина.

Для патогенетической терапии больных язвенной болезнью используют в основном следующие группы препаратов (таблица 2.2.)

Патофизиология ЯБ наряду с агрессивным действием HCl и пепсина часто включает и контаминацию *Helicobacter pylori*

! Эрадикационная терапия первой линии включает ингибиторы протонного насоса или ранитидин + антибактериальное средство (кларитромицин, амоксициллин или метронидазол). Терапия второй линии включает ингибиторы протонного насоса, висмута субцитрат, метронидазол, тетрациклин.

Важное лечебное значение имеют антациды. Оптимальная величина pH для активности пепсина находится в пределах от 1,5 до 4,0. При pH =5,0 пепсин неактивен. Поэтому

желательно, чтобы антациды поднимали рН не выше 4, 0 (оптимально, чтобы при приеме антацидов рН желудочного сока был 3,0-3,5), что не нарушает переваривания пищи.

Антациды - группа препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка путем химического взаимодействия с соляной кислотой. Требования, предъявляемые к антацидам, сводятся к быстрому взаимодействию с кислотой, симптоматическому эффекту (купирование боли, изжоги), способности связывать большой объем кислоты для подавления протеазной активности желудочного сока и снижения сброса кислоты в двенадцатиперстную кишку.

Наиболее распространенной классификацией антацидных ЛС считают деление на препараты системного и местного действия:

- к препаратам системного действия относят всасывающиеся гидрокарбонат натрия, натрия цитрат;

- к препаратам местного действия - невсасывающиеся соединения алюминия, магния (оптимизируют антацидный эффект соединений алюминия, снижают их констипационный эффект) - магния гидроксид, магния карбонат, трисиликат магния®, алюминия оксид.

Действие антацидов начинается очень быстро, но продолжительность их эффекта невелика: около 30 мин для наиболее распространенных алюминийсодержащих препаратов.

Натрия гидрокарбонат. Под действием этого препарата в желудке происходит необратимая реакция с образованием углекислоты. Достоинство препарата - мгновенная нейтрализация кислоты, но быстрое увеличение рН >7 в сочетании с раздражающим действием углекислоты может вызвать вторичное повышение секреции по механизму секреторной отдачи. К тому же натрия гидрокарбонат реагирует с кислотой не полностью, и его оставшаяся часть всасывается и увеличивает щелочной резерв плазмы, что становится причиной системного действия этого антацида. Продолжительность защелачивания при применении натрия гидрокарбоната зависит от резервов кислотопродукции (времени восстановления исходного количества соляной кислоты после ее нейтрализации).

Алюминия оксид, алюминия фосфат. Входят в большинство гелеобразных лекарственных форм, обладают обволакивающими и адсорбирующими свойствами.

При длительном приеме алюминийсодержащих антацидов существует опасность их кумуляции (соединения алюминия при длительном применении в небольших количествах всасываются; может возникнуть алюминиевая интоксикация с нарушением функций параситовидных желез, минерализацией костной ткани вследствие гибели фибробластов, нефропатией). Кроме того, алюминий- и магнийсодержащие антациды нарушают всасывание фосфора в ЖКТ, при этом в качестве компенсаторной реакции увеличивается резорбция кальция и фосфора из костной ткани. Могут развиваться анорексия, слабость, парестезии, судороги. Именно поэтому алюминийсодержащие антациды рекомендовано применять не более 2 нед.

Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции(2016г)

Терапия 1-й линии		Терапия 2-й линии	
<p>Тройная терапия (классическая) ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + амоксициллин 500 мг 3 р/сут (+ метронидазол 500 мг 3 р/сут) Курс 7–10–14 дней</p>	<p>Четырехкомпонентная (квадротерапия) (классическая) ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + препарат висмута 120 мг 4 р/сут + метронидазол 500 мг 3 р/сут + тетрациклин 250 мг 4 р/сут Курс 7–10–14 дней</p>	<p>Тройная терапия ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + амоксициллин 500 мг 3 р/сут + левофлоксацин 500 мг 1 р/сут Курс 10–14 дней</p>	<p>Квадротерапия ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + препарат висмута 120 мг 4 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + левофлоксацин 500 мг 1 р/сут Курс 10–14 дней</p>
Последовательная терапия		Терапия 3-й линии	
<p>ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + амоксициллин 500 мг 3 р/сут Курс 4–5–6 дней</p>	<p>ИПП (пантопразол) 20–40 мг 2 р/сут + кларитромицин 500 мг 2 р/сут + метронидазол 500 мг 3 р/сут Курс 4–5–6 дней</p>	<p>Начинается с определения чувствительности <i>H. pylori</i> к антибиотикам</p>	

ИПП - ингибиторы протонной помпы.

Таблица 3.2. Средства, применяемые для лечения язвенной болезни

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, понижающие функцию желез желудка</i>		
<p>М-холино-блокаторы</p> <p>а) неизбирательного действия: <i>атропин, платифиллин</i></p> <p>б) М₁-холиноблокаторы:</p>	<p>а) неизбирательная блокада М-ХР желудка → ↓↓ базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты.</p> <p>б) избирательная блокада М₁-ХР парасимпатических ганглиев желудка и париетальных клеток (G-клеток), продуцирующих гастрин → ↓ базальной и стимулированной пентагастрином и инсулином желудочной секреции.</p>	<p>Тахикардия; сухость слизистых; нарушение зрения.</p>

<i>пирензепин</i> (<i>гастроцепин</i>)		
H ₂ -гистаминоблокаторы I поколение – <i>циметидин</i> , II – <i>ранитидин</i> , III – <i>фамотидин</i> (<i>квamatел</i>), IV – <i>низатидин</i> , V – <i>роксатидин</i>	Блокада действия гистамина на париетальные клетки → ↓секреторной активности, ↓базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты.	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, понос, запоры, редко – потеря сознания. Циметидин – отрицательное хроно-, инотропное действие; ↓активности микросомальных ферментов печени; антиандрогенное действие; нейтропения, тромбоцитопения, анемия.
Блокаторы протонного насоса: <i>омепразол</i> , <i>лансопразол</i> , <i>пантопразол</i>	Избирательное ↓ активности H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы протонного насоса париетальных клеток → ↓ ночной и стимулированной желудочной секреции.	Тошнота, диарея, онемение пальцев, возможность развития атрофии слизистой желудка.
<i>Антацидные средства</i>		
Na гидрокарбонат, Ca карбонат, Al и Mg гидроокиси, магния окись.	Нейтрализация соляной кислоты в просвете желудка → ↓кислотности желудочного сока.	Na гидрокарбонат – системный алкалоз, с-м отдачи (гиперацидность); Al гидроокись–тошнота; запоры.
<i>Гастропротекторы</i>		
1) <i>Висмута трикалия дицитрат</i> (<i>де-нол</i>), <i>сукральфат</i> 2) <i>мизопростол</i> (<i>простагландин E₂</i> , <i>сайтотек</i>) 3) <i>карбеноксолон</i>	1) Полимеризация (рН ниже 4) с образованием на слизистой защитного коллоидно-белкового слоя; антипептическая активность; противомикробное действие (де-нол). 2) ↓кислотности желудочного сока, ↑моторики желудка и кишечника; репаративное, гипоацидное действие 3) ↑выделения желудочной слизи; ↑ жизни клеток эпителия; ↑синтеза гликопротеидов.	1) запоры, сухость во рту; 2) преходящий понос, легкая тошнота, головная боль, боль в животе; 3) задержка жидкости в организме, АГ, гипокалиемия.

Рвотные и противорвотные средства.

Рвота, с одной стороны, защитный акт (освобождение желудка от ядов и токсинов); с другой стороны - процесс, ухудшающий состояние организма при многих видах патологии (токсикоз, цитостатическая и лучевая терапии, морская болезнь).

Рвота контролируется соответствующим центром продолговатого мозга, стимуляция которого вызывает акт рвоты. Рвотный центр получает афферентные волокна от: 1) коры лимбической системы; 2) хеморецепторной триггерной зоны, в которой локализовано значительное число дофаминовых и серотониновых рецепторов; 3) солнечного сплетения; 4) спинного мозга; 5) вестибулярной системы со значительным числом холинергических и гистаминергических синапсов.

При отравлениях с целью удаления из желудка каких-либо химических веществ или пищевых продуктов для воспроизводства рвотного акта применяют рвотные средства.

Рвотные средства:

- 1) центрального действия (морфин и другие наркотические анальгетики, апоморфин, противоопухолевые препараты) – действуют непосредственно на хеморецепторы пусковой зоны на дне IV желудочка;
- 2) рефлекторного действия (меди сульфат, цинка сульфат и другие) - раздражают рецепторы слизистой оболочки желудка;
- 3) смешанного действия (сердечные гликозиды).

В качестве основного лекарственного рвотного средства находит применение *апоморфин* - производное морфина, специфический агонист D-рецепторов ЦНС. Препарат действует на хеморецепторную зону продолговатого мозга (триггерная зона), что приводит к стимуляции рвотного центра.

Противорвотные средства

Противорвотный эффект могут оказывать препараты, действующие на разные звенья нервной регуляции акта рвоты:

Таблица 3.3. Противорвотные средства

Препараты	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Вязжущие: <i>танин, танальбин, плоды черемухи;</i> обволакивающие: <i>препараты семян льна, риса, крахмал</i>	Образование коллоидной пленки на воспаленных участках слизистой желудка и защита находящихся в них чувствительных нервных окончаний.	Рвота, вызванная местным раздражением желудка.	-
М-холиноблокаторы: <i>скополамин, гиосциамин</i>	Непосредственная блокада М-холинорецепторов рвотного центра.	Рвота, вызванная вестибулярными нарушениями (профилактика и лечение морской и	Глаукома.

		воздушной болезнью), болезнь Меньера.	
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов: <i>димедрол, дипразин, меклозин</i>	Блокада H ₁ -гистаминорецепторов рвотного центра.	Рвота, вызванная вестибулярными нарушениями.	Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома.
Препараты	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Блокаторы серотониновых 5-HT ₃ рецепторов: <i>ондансетрон</i>	Блокада центральных и периферических серотониновых 5-HT ₃ – рецепторов.	Профилактика рвоты при проведении химио- и лучевой терапии у онкобольных.	Диспепсия, головокружение, запоры, повышение АД.
<i>Метоклопрамид</i>	Специфическая блокада дофаминовых (D ₂), а также серотониновых (5-HT ₃) рецепторов.	Интоксикации сердечными гликозидами; профилактика побочных эффектов противоопухолевой терапии; нарушения диеты; дискинезии органов брюшной полости, метеоризм; рвота беременных	Редко: явления паркинсонизма, сонливость, шум в ушах, сухость во рту.

Гепатопротекторы и средства, растворяющие желчные камни

Желчь играет существенную роль в функционировании ЖКТ. Желчные кислоты - стимуляторы перистальтики кишечника, продукции панкреатического сока, эмульгирования и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

При лечении заболеваний желчного пузыря и желчных путей с целью коррекции дискинетических расстройств и нормализации состава желчи применяют желчегонные средства. В соответствии с патогенезом нарушения желчеотделения данные препараты делят на средства усиливающие образование желчи и средства, способствующие выделению желчи в кишечник.

Желчные соли играют важную роль в поддержании холестерина в растворенном состоянии. Увеличение концентрации холестерина и снижении содержания желчных солей может привести к образованию холестериновых камней. Небольшие некальцинированные камни могут быть удалены с помощью *холелитолитических средств*. Противопоказаниями к назначению холелитических средств являются:

- воспалительные заболевания желчного пузыря;
- закупорка общего желчного протока;
- воспалительные заболевания печени, тонкой кишки;
- почечная недостаточность;
- голодание и диета

При хронических и подострых гепатитах, циррозе печени; жировой дистрофии печени различного генеза; токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени применяют средства, защищающие гепатоциты, сохраняющие и восстанавливающие их функции - *гепатопротекторы*.

Таблица. Гепатотропные, желчегонные и холелитолитические средства

Препараты	Механизм действия	Показания к применению
<i>Желчегонные средства</i>		
<p>I. Стимулирующие желчеобразование (холеретики)</p> <p>а) животного происхождения (содержащие желчные кислоты): <i>холагол, аллохол, холензим, лиобил</i></p> <p>б) растительного происхождения: <i>препараты бессмертника, мяты перечной, шиповника, кукурузных рылец, пижмы; корневища с корнями валерианы</i></p> <p>в) синтетические: <i>оксафенамид, никодин, циквалон</i></p> <p>II. Стимулирующие желчевыделение:</p> <p>а) холекинетики: <i>магния сульфат, препараты барбариса, многоатомные спирты</i></p> <p>б) холеспазмолитики: <i>атропин, платифиллин, метацин, но-шпа, папаверин, оксафенамид</i></p>	<p>Стимуляция образования жидкой фракции желчи, усиление кровотока в печени.</p> <p>Холеретики животного происхождения: 1) восполняют недостаток желчи в кишечнике, 2) стимулируют секреторную функцию печени, 3) способствуют прохождению желчи по протокам, координируют длительность сокращения мышц желчного пузыря и сфинктера Одди.</p> <p>Повышение тонуса желчного пузыря (холекинетики) и расслабление тонуса желчевыводящих путей (холеспазмолитики).</p>	<p>Холециститы, гепатиты, гастриты, профилактика желчнокаменной болезни.</p>
<i>Гепатопротекторы</i>		
<p><i>Адеметионин (гептрал), эссенциале, легалон, лив-52, липоевая кислота (тиоктацид), витамин Е, сирепар, витамин В₁₂, витамин В₁₅.</i></p>	<p>Улучшение функции печени, усиление внутриклеточного обмена веществ, препятствие жировой инфильтрации печени, стимуляция</p>	<p>Гепатиты, цирроз, жировая</p>

	регенерации гепатоцитов, восстановление поврежденных мембран гепатоцитов.	дистрофия печени.
<i>Холелитолитические средства</i>		
<i>Хенодезоксихолевая кислота (хенофальк), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк)</i>	Торможение ферментативного синтеза холестерина с последующим снижением концентрации холестерина в желчи, постепенное растворение холестериновых камней.	Холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря диаметром не более 2 см (R-негативные камни)

Средства, применяемые при нарушении функций поджелудочной железы.

При сниженной экскреторной функции ПЖ с целью коррекции экзо- и эндокринной недостаточности железы вне обострений хронического панкреатита применяют заместительную терапию ферментами: панкреатин, фестал (содержит панкреатические ферменты-липазу, протеазу, амилазу и основные компоненты желчи), мексазу (трехслойная таблетка, содержащая энтеросептол; панкреатин и дегидрохолевую кислоту; ферментный препарат бромелин), панзинорм и др.

При обострениях ХП для купирования болевого синдрома вводят баралгин, сандостатин (аналог соматостатина), промедол. Ингибиторы протеаз-контрикал, гордокс, трасилол нейтрализуют ферментемию, снижают активность калликреин-кининовой системы, ингибируют протеазы, нормализуют реологические свойства крови и улучшают микроциркуляцию при обострениях ХП и острых панкреатитах. Также тормозится переход отека поджелудочной железы в некроз, прекращается процесс аутолиза, снижается экссудация.

С целью профилактики септических осложнений рекомендуется вводить полусинтетические пенициллины или цефалоспорины.

Средства, влияющие на моторику кишечника.

Для понижения тонуса кишечника используются М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, спазмолитики миотропного действия. Снижают перистальтику кишечника также адсорбенты (уголь активированный, холестирамин); вяжущие (танин); обволакивающие; антидиарейные средства, устраняющие повышенную активность вагуса (реасек, имодиум). Антидиарейные

средства задерживают дефекацию вследствие повышения тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта. При аллергической и нейрогенной диарее, синдроме раздраженной толстой кишки, неспецифическом язвенном колите, "диарее путешественников" часто в качестве симптоматической терапии назначают имодиум (лоперамид) и реасек (ломотил). Основным действующим ингредиентом этих препаратов являются синтетические опиоиды, связывающиеся с опиатными рецепторами стенки кишечника и вызывающие обстипацию (аналогично морфину). При этом центральным морфиноподобным действием имодиум и реасек не обладают (в состав реасека входит также атропина сульфат). Противопоказаны при поносе, вызванном микроорганизмами.

При атонии кишечника (например, послеоперационной) назначают М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, α-адреноблокаторы, а также гормон вазопрессин, обладающий миотропным стимулирующим действием.

К средствам, усиливающим сократительную активность кишечника, относят слабительные средства.

Слабительные — это средства, ускоряющие опорожнение кишечника путем усиления перистальтики кишечника и повышения выведения воды с калом.

Таблица 3.5. Слабительные средства

Препараты	Локализация действия	Механизм действия	Показания к применению
Солевые слабительные: <i>магния сульфат, натрия сульфат (глауберова соль), соль карловарская</i>	На всем протяжении и кишечника .	Осмотически активные вещества, практически не всасывающиеся в кишечнике → ↓ всасывания воды, увеличение объема кишечного содержимого и рефлекторное увеличение перистальтики.	Остро возникающие запоры и острые энтеральные отравления, для уменьшения всасывания яда из кишечника и ускорения его выведения из ЖКТ.
Препараты антрагликозидсодержащих растений: <i>лист сенны, корень ревеня, сеннаде</i>	Нижние отделы толстого кишечника .	Раздражение хеморецепторов кишечника.	Хронические запоры.

Синтетические препараты: <i>изафенин, фенолфталеин, бисакодил, гутталакс</i>	- //-	- //-	- //-
<i>Вазелиновое масло, растительные масла (касторовое, миндальное), свечи глицериновые</i>	Преимущественно тонкий кишечник.	Механическое облегчение продвижения химуса, вызывающее его разрыхление.	- //- (за исключением касторового масла).

Тема №3. «Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза.»

Цель: изучить фармакологические свойства, механизмы и особенности действия основных лекарственных средств, влияющих на свертывание крови и фибринолиз.

Вопросы:

1. Физиологические механизмы гемостаза.
2. Классификация антиагрегантов и механизмы действия антиагрегантов разных групп.
3. Сравнительная характеристика препаратов и особенности выбора антиагрегантов.
4. Классификация антикоагулянтов и механизмы действия антикоагулянтов прямого и непрямого действия.
5. Сравнительная характеристика препаратов и особенности выбора антикоагулянтов.
6. Оценка эффективности и безопасности применения антикоагулянтов
7. Фибринолитические средства, сравнительная характеристика препаратов.
8. Препараты, способствующие остановке кровотечений: механизмы действия, сравнительная характеристика и особенности выбора гемостатиков.

Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом. Нормальное состояние крови, необходимое для поддержания адекватного кровообращения, обеспечивается благодаря динамическому равновесию между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами. Гемостаз осуществляется путем взаимодействия между стенкой кровеносных сосудов клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой).

Классификация антиагрегантов

- I. Средства, ингибирующие синтез тромбосана А₂
 1. Ингибиторы циклооксигеназы
Кислота ацетилсалициловая
 2. Ингибиторы циклооксигеназы и тромбосансинтетазы
Индобуфен
- II. Средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы
Энопростенол
- III. Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты
Тиклопидин, клопидогрел

IV. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Дипиридамол

V. Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов

1. Моноклональные антитела

Абциксимаб

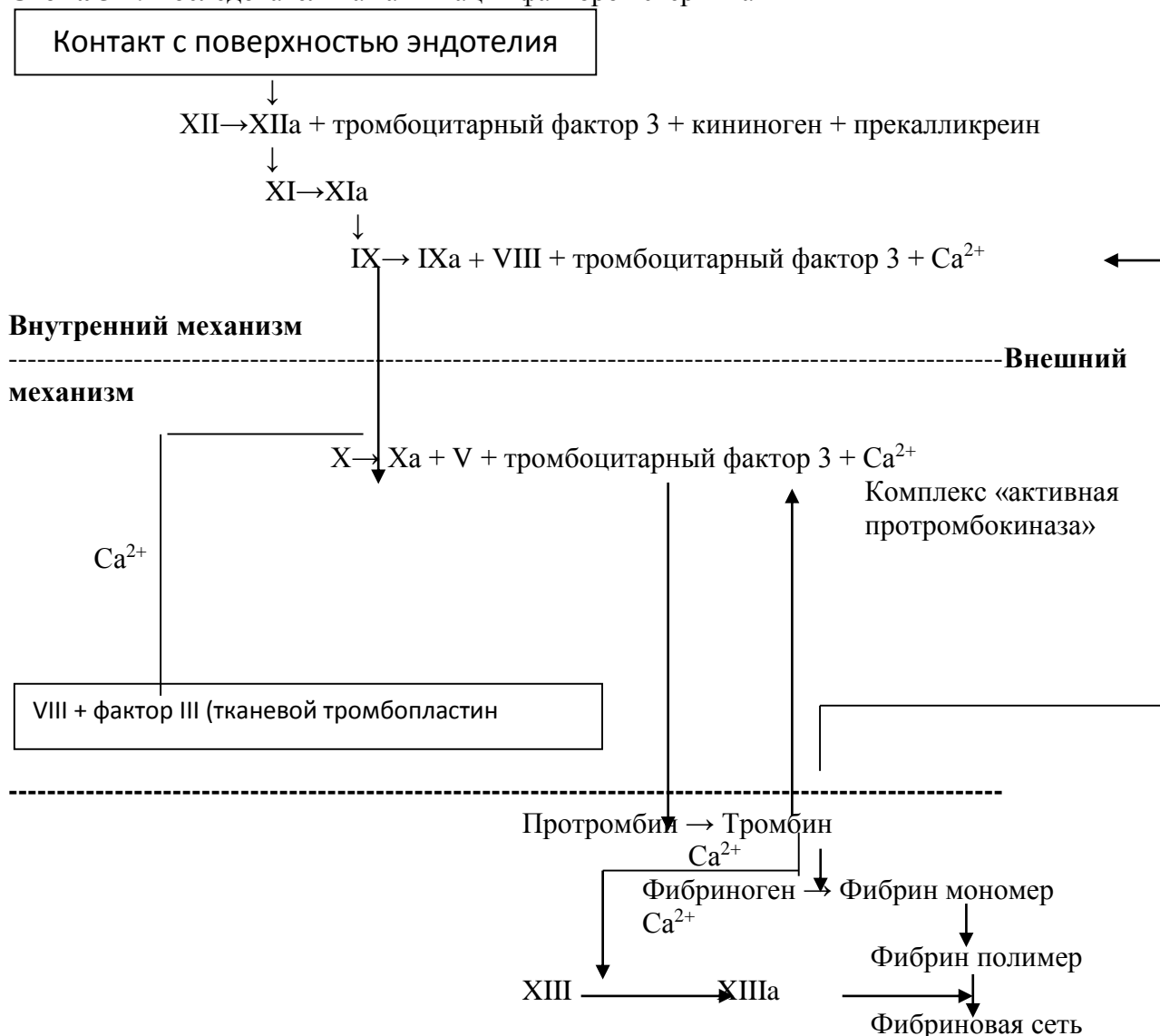
2. Синтетические препараты

Эптифибатид, тирофибан

Факторы свертывания крови

I – фибриноген	IX – антигемофильный глобулин В
II – протромбин	X – фактор Стюарта-Прауэра
III – тромбопластин	XI – плазменный предшественник тромбопластина
IV – ионы кальция	XII – фактор Хагемана
V – проакцелерин	XIII – фибрин-стабилизирующий фактор
VI – акцелерин	Плазминоген
VII – проконвертин	Прекалликреин
VIIIc – антигемофильный глобулин А	Высокомолекулярный кининоген
VIII – фактор Виллебранда	

Схема 5-2. Последовательная активация факторов свертывания



Антиагреганты уменьшая агрегацию тромбоцитов, тормозят образование тромбов в сосудистом русле и вызывают дезагрегацию уже агрегированных тромбоцитов, на которые антикоагулянты практически не действуют. Применение ацетилсалициловой кислоты в дозах 75–325 мг/сут показало её высокую эффективность при вторичной профилактике тромбозов коронарных, церебральных артерий, практически при всех атеросклеротических заболеваниях сосудов. В последнее время появились очень активные антитромбоцитарные средства (тиклопидин, клопидогрел), но особых преимуществ этих препаратов перед ацетилсалициловой кислотой в профилактике инсульта, инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти пока не выявлено.

Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови

I. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

A) Антикоагулянты прямого действия (действующие непосредственно в крови):

- Гепарин нефракционированный
- Низкомолекулярные гепарины: эноксапарин, надропарин, далтепарин, ревиварин
- Гепариноиды
- Препарат антитромбина III
- Препараты гирудина: лепирудин

Б) Антикоагулянты непрямого действия (угнетающие синтез факторов свертывания в печени).

- а) производные кумарина: аценокумарол, варфарин;
- б) производные индандиона: фениндион.

II. Средства, повышающие свертывание крови

- Препараты витамина К: викасол
- Препараты факторов свертывания крови: антигемофильный фактор VIII (Гемофил М, Иммунат), криопреципитат, фактор IX комплекс (Иммунин), препарат тромбина, гемостатические губки.

Лекарственные средства, влияющие на фибринолиз

I. Стимуляторы фибринолиза (тромболитические средства)

Препарат	Происхождение
<i>Фибриннеспецифические тромболитики</i>	
Стрептокиназа	Белок, полученный из культуры β -гемолитического стрептококка группы С
Урокиназа	Фермент, полученный из культуры почек эмбриона человека
<i>Фибринспецифические тромболитики</i>	
Алтеплаза	Биосинтетический препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Анистреплаза	Комплексный препарат, состоящий из стрептокиназы и плазминогена
Десмокиназа	Белок, получаемый из слюнных желез летучей мыши (<i>Desmodus rotundus</i>)
Ланотеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Проурокиназа	Биосинтетический препарат проурокиназы
Ретеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена
Стафилокиназа	Белок, получаемый из культуры золотистого стафилококка
Тенектеплаза	Измененный путем генной инженерии препарат человеческого тканевого активатора плазминогена

II. Ингибиторы фибринолиза

- Кислота ϵ -аминокапроновая (амикар)
- Кислота n -аминометилбензойная (амбен, памба)
- Кислота транексамовая (эксацил)
- Антиферментные средства (контрикал, гордокс).

Показания к применению тромболитических средств:

- Острый инфаркт миокарда не позднее первых 4-6 ч после возникновения приступа.
- Массивная или субмассивная тромбоэмболия легочной артерии (в течение 5-14 дней).
- Периферические артериальные тромбозы.
- Тромбоз центральной вены сетчатки.
- Тромбоз печеночных, почечных и др. вен, кроме вен нижних конечностей.

- Тромбоз дополнительных сосудистых шунтов.
- Тромбоз протеза трехстворчатого клапана.

! Наиболее опасными осложнениями тромболитической терапии являются кровотечения. При опасных для жизни кровотечениях необходимо ввести в/в 2-4 ЕД свежезамороженной плазмы; 100 ЕД криопреципитата, содержащего фибриноген и фактор VIIa; ингибиторы фибринолиза.

Оценка эффективности и безопасности применения антикоагулянтов

1 Лабораторные критерии: обнаружение дефицита конкретного фактора или группы факторов свертывающей системы крови требует тонкой лабораторной диагностики коагулопатического синдрома, что может представлять объективные

трудности, поэтому чаще используют суммарные коагуляционные тесты:

- определение времени свертывания крови (в норме по Ли-Уайту 5-10 мин);
- тромбопластинового времени или протромбинового индекса (в норме 50-70 %);
- тромбинового теста;
- микрокоагуляционного теста (в норме 10-20 с);
- кальциевого времени (в норме 90-130 с);
- показателей тромбоэластограммы;
- определение толерантности по отношению к гепарину (в норме около 135 с);
- исследование мочи на наличие эритроцитов и кала - на скрытую кровь (проба Грегерсена).

2 Клинические параметры: обнаружение спонтанных кровоизлияний в мягкие ткани, внутренние органы, полости; кишечные, маточные и легочные кровотечения из мест травм.

Тема №4: «Лекарственные средства, влияющие на кроветворение»

Цель: изучить классификации, механизмы действия средств, влияющих на кроветворение, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Классификация средств, влияющих на эритропоэз.
2. Препараты железа. Классификация. Показания к применению. Побочные эффекты и пути коррекции.
3. Механизмы фармакотерапевтического действия цианокобаламина и кислоты фолиевой при гиперхромных анемиях. Различия в показаниях к применению.
4. Препараты эритропоэтина.
5. Средства, угнетающие эритропоэз.
6. Средства, стимулирующие лейкопоэз. Характеристика препаратов, применение.
7. Средства, угнетающие лейкопоэз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Таблица. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

Препараты	Механизм Действия	Показания к применению	Побочные эффекты
<i>Стимуляторы эритропоэза</i>			

Препараты железа: <i>железа сульфат, железа закисного лактат, феррум-лек</i>	Восполнение дефицита железа → стимуляция пролиферации и дифференцировки эритроцитов и продукции гемоглобина	Гипохромная железодефицитная анемия	Кожный зуд, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, запоры, окрашивание кала в черный цвет.
Витамины: <i>цианокобаламин, кислота фолиевая</i>	Стимуляция пролиферации и дифференцировки эритроцитов	Гиперхромные мегалобластические анемии: В ₁₂ -дефицитная, фолиеводефицитная.	
<i>Эритропоэтин</i>		Анемия при хронической почечной недостаточности, ревматоидном артрите, СПИДе, злокачественных новообразованиях, у недоношенных детей	Головная боль, артралгия, гиперкалиемия, кожная сыпь
<i>Средства, угнетающие эритропоэз</i>			
<i>Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32</i>	Угнетение эритропоэза → снижение числа эритроцитов	Эритремии	
<i>Стимуляторы лейкопоэза</i>			
<i>Натрия нуклеинат, пентоксил, метилурацил</i>	Стимулируют образование лейкоцитов в костном мозге	Легкие формы лейкопении	Диспепсические нарушения
<i>Рекомбинантный человеческий ГМ-КСФ</i> <i>Рекомбинантный человеческий Г-КСФ</i>	↑ пролиферации, дифференцировки и функции гранулоцитов и моноцитов	Выраженные нарушения лейкопоэза, связанные с химио- и лучевой терапией, инфекциями, при пересадке костного мозга, СПИДе	Тошнота, рвота, анорексия, лихорадка, миалгия, отеки, аллергические реакции



Рис. Классификация препаратов железа.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме железосодержащих препаратов являются диспепсии (запоры, тошнота, рвота, диарея, боль в животе). Механизм возникновения запора связан с тем, что железо связывает в кишечнике сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики. Кроме того, при взаимодействии сульфата железа с сероводородом образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и препятствующий её раздражению, способствующему перистальтике. Это может стать серьезным препятствием при лечении анемии у беременных, поскольку они и без того часто страдают запорами, особенно в III триместре. Потемнение эмали зубов, также связывают с взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, который может содержаться в полости рта (при кариесе зубов и др.). Поэтому, после приема препаратов железа следует тщательно полоскать рот, а жидкие препараты принимать через трубочку. Что касается тошноты и рвоты, то, как правило, эти явления наиболее выражены в первые дни лечения препаратами и после адаптации организма к поступлению большого количества железа могут уменьшиться или исчезнуть вовсе.

Тема №5: «Диуретики»

Цель: иметь четкое представление о механизмах действия диуретиков разных групп, изучить основные фармакологические свойства мочегонных средств, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Вопросы:

1. Классификация мочегонных средств по химическому строению и механизму действия.
2. Механизм действия, показания и противопоказания к применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.
3. Механизм действия, показания и противопоказания к применению петлевых диуретиков.

4. Механизм действия, показания и противопоказания к применению калийсберегающих диуретиков.
5. Механизм действия, показания и противопоказания к применению осмотически активных диуретиков.
6. Сравнительная характеристика диуретической активности препаратов разных групп.
7. Возможные осложнения, меры профилактики и средства лечения побочных эффектов.

Диуретики (*мочегонные средства*) - группа лекарственных средств, которые применяют для регуляции объема или состава жидкостей организма, коррекции нарушений водно-солевого обмена. Оказывая прямое влияние на функциональное состояние нефронов, повышают натрийурез и диурез. Широко применяются при лечении отеков различной этиологии, АГ, при интоксикациях.

Традиционно диуретики классифицируют по механизму, локализации и силе действия.

Таблица. Характеристика основных групп диуретиков

Группа	Препараты	Механизм действия	Локализация действия	Сила действия
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), хлорталидон (оксодолин), клопамид (бринальдикс), индапамид (арифон)	Ингибиторы транспорта Na^+ и Cl^-	Начальная часть дистальных канальцев	Умеренная
Петлевые Диуретики	Фуросемид, к-та этакриновая	Ингибиторы транспорта Na^+ , K^+ и Cl^-	Восходящая часть петли нефрона	Мощная
Калийсберегающие диуретики	а) триамтерен, амилорид, б) спиронолактон	а) Блокаторы Na^+ -каналов эпителия почек б) блокатор альдостероновых рецепторов	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабая
Осмотически активные Диуретики	Манит, мочевины	↑ Осмотического давления плазмы крови → дегидратация тканей → ↓ ВЧД, ВГД	Действуют на протяжении всех почечных канальцев	Слабая
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид, дорзоламид (глазные капли)	Ингибирование карбоангидразы → ↑ выведения бикарбонатов и Na^+	Проксимальный каналец	Слабая

Реабсорбция ионов в разных отделах нефрона происходит или за счет транспорта при участии специфических белков-переносчиков, или за счет движения ионов через ионные каналы апикальных мембран эпителия почечных канальцев.

В конечном отделе дистальных извитых канальцев и собирательных трубочках реабсорбция ионов Na^+ и секреция ионов K^+ регулируется альдостероном.

В собирательных трубочках реабсорбция воды происходит через водные каналы под влиянием вазопрессина.

! Салуретики-диуретики, первично нарушающие реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- .

Наиболее мощными из существующих диуретиков являются «петлевые». По химической структуре они представляют собой производные сульфамойлантраниловой и дихлорфеноксисукусной кислот (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота и др.). Действуют петлевые диуретики на всем протяжении восходящего отдела петли нефрона (петли Генле) и резко угнетают реабсорбцию ионов хлора и натрия; усиливается также выделение ионов калия.

К весьма эффективным мочегонным средствам относятся тиазиды — производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид и др.). Их эффект развивается главным образом в кортикальном сегменте петли нефрона, где блокируется реабсорбция катионов (натрия и калия). Характерна для них гипокалиемия, иногда весьма опасная.

Как петлевые диуретики, так и бензотиадиазины используют при лечении гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Увеличивая диурез, они уменьшают ОЦК, соответственно венозный ее возврат к сердцу и нагрузку на миокард, уменьшают застойные явления в легких. Тиазиды, кроме того, непосредственно расслабляют стенку сосудов: изменяются обменные процессы в клеточных мембранах артериол, в частности снижается концентрация ионов натрия, что приводит к уменьшению набухания и снижению периферического сопротивления сосудов. Под влиянием тиазидов меняется реактивность сосудистой системы, снижаются прессорные реакции на сосудосуживающие вещества (адреналин и др.) и усиливается депрессорная реакция на ганглиоблокирующие средства.

Калийсберегающие диуретики также увеличивают выделение ионов натрия, но вместе с тем уменьшают выделение ионов калия. Они действуют в области дистальных канальцев в местах, где обмениваются ионы натрия и калия. По силе и продолжительности эффекта они значительно уступают «петлевым», но не вызывают гипокалиемии. Основные представители этой группы препаратов — спиронолактон, триамтерен — различаются по механизму действия. Спиринолактон — антагонист альдостерона, и его терапевтическая активность тем выше, чем больше уровень и продукция в организме альдостерона. Триамтерен не является антагонистом альдостерона, под влиянием этого препарата проницаемость оболочек клеток эпителия дистальных канальцев избирательно снижается для ионов натрия; последний остается в просвете канальца и удерживает воду, что приводит к увеличению диуреза.

Препараты группы осмодиуретиков — единственные, не «блокируют» мочеобразование. Они, фильтруясь, повышают осмотическое давление «первичной мочи» (клубочкового фильтрата), чем препятствуют реабсорбции воды в проксимальных канальцах. Наиболее активные осмотические диуретики (маннит и др.) применяют для того, чтобы вызвать форсированный диурез при острых отравлениях (барбитуратами, салицилатами и др.), острой почечной недостаточности, а также при острой сердечной недостаточности у больных со сниженной почечной фильтрацией. В качестве дегидратирующих средств их назначают при отеке мозга.

Применение ингибиторов карбоангидразы в качестве диуретических средств обусловлено угнетением активности этого фермента в почках (главным образом в проксимальных почечных канальцах). В результате снижается образование и последующая диссоциация угольной кислоты, уменьшается реабсорбция ионов бикарбоната и ионов Na^+ эпителием канальцев, в связи с чем значительно увеличивается выведение воды (усиливается диурез). При этом

повышается рН мочи и компенсаторно, в ответ на задержку ионов H^+ , увеличивается обменная секреция ионов K^+ . Кроме этого, уменьшается выведение аммония и хлора, развивается гиперхлоремический ацидоз, на фоне которого препарат перестает действовать.

Тема №6: «Нестероидные противовоспалительные препараты».

Цель: изучить классификацию, механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов.
2. Клиническая фармакология НПВС. Основные фармакодинамические эффекты, особенности фармакокинетики, показания, противопоказания к назначению, основные нежелательные лекарственные реакции, профилактика развития, контроль безопасности.
3. Правила назначения и выбор НПВС, варианты фармакодинамической терапии.
4. Выбор ЛС в из группы НПВС в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма, опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
5. Контроль эффективности и безопасности применения ЛС, при назначении препаратов из группы НПВС.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Основными показаниями для их назначения являются воспалительные процессы и боль различной этиологии, лихорадка, профилактика тромбозов (ацетилсалициловая кислота). Поэтому НПВП чрезвычайно широко используются в ревматологии, кардиологии, неврологии, онкологии, гинекологии, хирургии и других областях медицины.

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (Drugs Therapy Perspectives, 2000; Насонов Е.Л., 2001).

I. Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

Производные салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Производные антралиновой кислоты

Кислота мефенамовая

Кислота флуфенамовая

Производные пиразолона

Фенилбутазон

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий

Производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен

Производные нафтилпропионовой кислоты

Напроксен

Оксикамы

Пироксикам

II. Избирательные ингибиторы ЦОГ-1

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

III. Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

Мелоксикам

Нимесулид

IV. Высокоизбирательные ингибиторы ЦОГ-2

Целекоксиб

НПВС - одна из самых распространенных групп препаратов по применению в широкой популяции людей, что связано с важными фармакодинамическими эффектами этой группы препаратов. Несмотря на большое число активных препаратов этой группы, достаточный спектр их фармакологических воздействий, применение противовоспалительных средств не всегда является эффективным. Это обусловлено не только объективными причинами, но и применением препаратов без учета фармакокинетики и фармакодинамики. С 50х годов прошлого столетия глюкокортикоиды заняли важное место в различных областях медицины и, прежде всего, в терапевтической практике. За последние 15-20 лет существенно расширились наши представления о механизмах действия глюкокортикоидов, а также произошли серьезные изменения в тактике использования глюкокортикоидов, включая дозировки, пути их введения, продолжительность применения и комбинации с другими лекарственными средствами. Противовоспалительные препараты и цитостатики находят широкое применение в лечении тяжелых воспалительных заболеваний кишечника, почек, гематологических заболеваний, терапии астмы и аллергической патологии, в ревматологической практике. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, назначение этих групп связано с риском развития серьезных НПР. Знания по КФ этих групп препаратов позволит проводить индивидуализированный выбор препаратов, доз и путей введения при проведении рациональной фармакотерапии

Большая популярность НПВС объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые встречаются при многих заболеваниях.

НПВС классифицируют в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры (табл.). В 1-ю группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС 2-й группы, дающие слабый, практически не имеющий клинического значения противовоспалительный эффект, часто обозначают терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

С практической точки зрения важно, что препараты одной группы и даже близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру НПР. Клиническая эффективность препарата может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции.

Фармакокинетика

Все НПВС хорошо всасываются в ЖКТ. В значительной степени (более 90%) связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие ЛС и способствуя усилению их эффектов. Многие НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость. НПВС подвергаются биотрансформации в печени, метаболиты выделяются почками. Фармакодинамика

Главным и общим элементом механизма действия НПВС считают угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы. Простагландины имеют разностороннюю биологическую активность: выполняют функцию медиаторов воспалительной реакции, сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, бра-дикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины.

Метаболизм арахидоновой кислоты

В настоящее время выделены два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируют

НПВС. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Вторым (ЦОГ-2), участвующий в синтезе простагландинов при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины). Считают, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ-1, причем препараты различаются по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы, что позволяет судить об их сравнительной активности и токсичности.

Так, выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 свойственна ацетилсалициловой кислоте, индометацину, кетопрофену, пироксикаму, сулиндаку®. Умеренную селективность в отношении ЦОГ-1 проявляют диклофенак, ибупрофен, напроксен, лорноксикам, умеренную селективность в отношении ЦОГ-2 - этодолак®, мелоксикам, нимесулид, набуметон®, выраженную селективность в отношении ЦОГ-2 - целекоксиб. Противовоспалительное действие НПВС может быть связано со стабилизацией мембран лизосом, торможением активации нейтрофилов и нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления. В реализации анальгезирующего эффекта имеет значение нарушение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (метамизол натрия) и активация опиоидных рецепторов (лорноксикам).

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование простагландинов и лейкотриенов - также важнейших медиаторов воспаления.

Развитие противовоспалительного эффекта отстает от анальгезирующего. Боль ослабевает в первые часы, а противовоспалительное действие наступает через 10-14 сут регулярного приема, причем при назначении напроксена или оксикамов еще позднее - через 2-4 нед. Анальгезирующий эффект НПВС проявляется в большей степени при болях слабой и средней интенсивности в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны, чем наркотические анальгетики (группа морфина). В отличие от наркотических анальгетиков НПВС не угнетают дыхательный центр и не вызывают лекарственную зависимость.

Жаропонижающий эффект. НПВС способны снижать только повышенную температуру тела и не влияют на нормальную. Больных необходимо предупреждать о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие и не обладают ни антибактериальной, ни противовирусной активностью. При сохранении лихорадки, боли, ухудшении общего состояния больные должны обращаться к врачу.

Антиагрегационный эффект. В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тром-боксана. Наиболее выраженной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которую при этом назначают в низкой суточной дозе (75-250 мг). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению нестероидных противовоспалительных средств

- Ревматические заболевания. Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
- Неврологические заболевания. Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- Почечная, печеночная колика.
- Головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5 °С).
- Профилактика артериальных тромбозов.
- Дисменорея (купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки при гиперпродукции простагландина F_{2a}; помимо анальгезирующего действия уменьшается

кровопотеря).

Нежелательные лекарственные реакции

Основное негативное свойство НПВС - высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ. У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспепсические расстройства (боли в животе, тошнота, рвота), у 10-20% - эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% - кровотечения и перфорации.

Ульцерогенный эффект частично связан с локальным повреждающим влиянием НПВС и в основном обусловлен ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия. Клинические проявления почти у 60% больных, особенно у пожилых, отсутствуют, и диагноз во многих случаях устанавливают при ЭГДС. Незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови со стулом (2-5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии. Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием.

Факторы риска гастротоксичности: женский пол, возраст больше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительное лечение НПВС, большие дозы или одновременный прием двух НПВС или более. Наибольшую гастротоксичность имеют ацетилсалициловая кислота, индометацин и пироксикам.

Методы улучшения переносимости нестероидных противовоспалительных препаратов

- Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ. По данным контролируемых клинических исследований, высокой эффективностью обладает синтетический аналог простагландина E2 - мизопростол, позволяющий предупредить развитие язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Ингибитор протонной помпы омепразол имеет примерно такую же эффективность, как и мизопростол, но лучше переносится.

- Изменение тактики применения НПВС:

- снижение дозы;

- переход на парентеральное, ректальное или местное введение;

- назначение кишечнорастворимых лекарственных форм; отрицательное влияние на ЖКТ представляет собой не столько местную, сколько системную реакцию.

- Применение НПВС, проявляющих селективность в отношении ЦОГ-2, особенно у пациентов группы риска.

Развитие язвы желудка у больного требует отмены НПВС и проведения специфического лечения. Продолжение приема НПВС, например, при ревматоидном артрите, возможно только при назначении мизопростола или омепразола и регулярном эндоскопическом контроле.

Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки:

- путем блокады синтеза простагландинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока; это ведет к развитию ишемических изменений в почках и нарушению их функции; в результате возникают отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышается концентрация креатинина в сыворотке, АД; наиболее сильно влияют на почечный кровоток индометацин и фенилбутазон;

- прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита (так называемая анальгетическая нефропатия) и тяжелой почечной недостаточности;

Факторы риска нефротоксичности: возраст более 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение ОЦК, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Гематотоксичность наиболее характерна для НПВС группы пира-золидинов и пиразолонов, особенно для фенилбутагона. Самые грозные осложнения при их применении - апластическая анемия и агра-нулоцитоз. Фенилбутазон следует назначать только как препарат резерва и по возможности коротким курсом.

Гепатотоксичность состоит в основном в изменении активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях развивается желтуха, лекарственный гепатит.

Реакции гиперчувствительности - сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, бронхоспазм.

Описана аспириновая триада: сочетание полипоза носа и /или придаточных пазух, БА и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Желательно избегать назначения этого препарата больным бронхиальной астмой.

Нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, нарушением рефлекторных реакций, наиболее свойственна индометацину.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени без желтухи, но с высокой концентрацией ХС и повышением активности печеночных ферментов. Летальность очень высокая (до 80%). Не следует применять ацетилсалициловую кислоту при вирусных инфекциях у детей до 12 лет. Противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных средств НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности. При необходимости применения наиболее безопасны (но не перед родами!) небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты. Правила назначения

Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может сильно различаться, и неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

Лечение следует начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2-3 сут ее можно повышать. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз хорошо переносимых препаратов (ибупрофен) при сохранении ограничений для максимальных доз ацетилсалициловой кислоты, индометацина, пироксикама. Следует учитывать, что противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется только в дозах выше 4 г/сут.

При длительном курсовом лечении НПВС надо принимать после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать препараты натошак и запивать стаканом воды. НПВС наиболее быстро всасываются в ЖКТ и, следовательно, дают более быстрый эффект [напроксен, диклофенак, водорастворимые (шипучие) формы ацетилсалициловой кислоты и парацетамола]. Для быстрого купирования болевого синдрома можно назначать также парентеральные лекарственные формы НПВС (диклофенак, кеторолак).

Момент приема НПВС может определяться максимальной выраженностью симптомов заболевания (болью, скованностью в суставах). Можно отходить от общепринятых схем (прием 2-3 раза в день), что обычно позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.

Одновременное применение двух НПВС или более нецелесообразно, поскольку эффективность таких сочетаний объективно не доказана (исключением может быть назначение парацетамола в сочетании

с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта) и возрастает риск развития нежелательных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном назначении НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и гипогликемических средств. Однако они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность аминогликозидов, дигоксина и некоторых других ЛС, что имеет существенное клиническое значение (табл. 24-3).

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- алюминийсодержащие антациды (алмагель*, маалокс*) и коле-стирамин® снижают всасывание НПВС в ЖКТ;

- глюкокортикоиды и медленно действующие (базисные) противовоспалительные средства (препараты золота) усиливают противовоспалительное действие НПВС;

- наркотические анальгетики и седативные препараты усиливают обезболивающий эффект НПВС.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Ацетилсалициловая кислота является первым НПВС. При проведении клинических испытаний она, как правило, служит стандартом, с эффективностью и переносимостью которого сравнивают другие

НПВС.

Фармакодинамика

Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты зависит от суточной дозы: малые дозы - 30-325 мг - вызывают торможение агрегации тромбоцитов; средние дозы (0,5-2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие; большие дозы (4-6 г) обладают противовоспалительным эффектом. В высоких дозах (более 4 г) стимулирует выведение мочевой кислоты, нарушая ее реабсорбцию в почечных канальцах.

Фармакокинетика

Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа "Клиническая фармакология" Методические указания для обучающихся

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет всего 15-20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от ацетилсалициловой кислоты отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 часа после приема ацетилсалициловой кислоты, период полувыведения его составляет 4-6 часов. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается. При использовании больших доз ацетилсалициловой кислоты возможно насыщение метаболизирующих ферментов и увеличение периода полувыведения салицилата до 15-30 часов.

Взаимодействия

Глюкокортикоиды ускоряют метаболизм и экскрецию ацетилсалициловой кислоты. Всасывание ацетилсалициловой кислоты в желудочно-кишечном тракте усиливают кофеин и метоклопраид. Ацетилсалициловая кислота ингибирует желудочную алкоголь-дегидрогеназу, что ведет к повышению уровня этанола в организме.

НЛР

Ацетилсалициловая кислота может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и /или язв, которые часто осложняются возникновением кровотечений, даже при использовании в низких дозах - 75-300 мг/сут (в качестве антиагреганта). Риск кровотечений является дозозависимым. Повышенная кровоточивость развивается вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее - при дозе аспирина более 5 г/сут).

При приеме ацетилсалициловой кислоты возможны реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма - синдром Фернан- Видаля («аспириновая триада»): сочетание полипоза носа и /или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Поэтому ацетилсалициловая кислота и другие НПВС рекомендуется с большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому не следует применять ацетилсалициловую кислоту при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами «салицилизма»: шум в ушах (признак «насыщения» салицилатом), оглушенность, снижение слуха, головная боль,

нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка (как результат стимуляции дыхательного центра), нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание. Возрастает потребление кислорода миокардом, может развиваться сердечная недостаточность, отек легких. Наиболее чувствительны к токсическому действию салицилата дети до 5 лет, у которых так же, как и у взрослых, оно проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния и неврологическими симптомами.

Показания

Ацетилсалициловая кислота используется как анальгетик, антипиретик и антиагрегант. Ацетилсалициловая кислота назначают сразу же при подозрении на инфаркт миокарда или ишемический инсульт. В то же время ацетилсалициловая кислота слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому не следует препарат использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где препаратом выбора является гепарин. Ацетилсалициловая кислота является одним из препаратов выбора для лечения ревматоидного артрита, в том числе и ювенильного.

Диклофенак

Диклофенак является одним из широко используемых НПВС в мире. Диклофенак сочетает высокую противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме, широко используется в ревматологии. Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием.

Фармакокинетика

Диклофенак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50-60%, что обусловлено эффектом «первого прохождения». Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема внутрь и через 10-30 минут после введения внутримышечно. Период полувыведения - 1,5-2 часа.

НЛР

Диклофенак в целом хорошо переносится. При длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Мелоксикам

Мелоксикам является представителем нового поколения НПВС - селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелоксикам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время, он значительно слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов. Препарат часто назначается больным с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5-6 часов. Равновесная концентрация создается через 3-5 дней. Период полувыведения 20 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Ибупрофен

Ибупрофен, наряду с парацетамолом, является одним из наиболее безопасных НПВС, рекомендованным к приему, в том числе и у детей. Препарат характеризуется хорошим анальгезирующим и жаропонижающим действием, противовоспалительная активность препарата невысока. Применяется чаще как анальгетик, а также при легких вариантах течения ревматоидного артрита и остеоартроза.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь. Быстро метаболизируется и выводится из организма. Период полувыведения 1,5-2,5 часа, в силу

этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов. Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он меньше всего оказывает повреждающее действие на слизистую желудка среди других НПВС.

Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа “Клиническая фармакология” Методические указания для обучающихся

Метамизол

В России и некоторых развивающихся странах широко используется метамизол (анальгин) и метамизолсодержащие средства. В Великобритании, Швеции, Норвегии, Саудовской Аравии, ОАЭ, США, Австралии, Израиле, Дании, Нидерландах, Ирландии, Германии, Сингапуре и других странах метамизол запрещен к применению в связи с большим количеством НЛР, таких как угнетение функций костного мозга, агранулоцитоз, апластическая анемия, развития осложнений со стороны почек (интерстициальный нефрит), печени (гепатит), легких (альвеолит), синдрома Лайелла, Стивенса-Джонсона. Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно «центральное» анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеет очень слабую «периферическую» противовоспалительную активность.

Фармакокинетика

Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема. Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем конъюгируются с глютамином. 3% введенного парацетамола экскретируется в неизменном виде почками. Период полувыведения - 2-2,5 часа. Продолжительность действия - 3-4 часа. Нежелательные реакции

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС. Однако при длительном приеме парацетамола увеличивается риск развития тяжелой нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола. Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших дозах. Одномоментный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающийся тяжелым поражением печени. Причина - истощение запасов глютамиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксичным действием.

Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны. Эффективен прием сорбентов, донаторов глютамиона (ацетилцистеин), трансфузия плазмы.

Взаимодействия

Всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте усиливают метоклопрамид и кофеин.

Индукторы печеночных ферментов (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты, этанол и некоторые другие) ускоряют расщепление парацетамола до гепатотоксичных метаболитов и увеличивают риск поражений печени. Нимесулид

Нимесулид - селективный ингибитор ЦОГ-2. В связи с этим избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Не нарушает синтез тромбосана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов.

НЛР

При применении нимесулида довольно высок риск развития повышения активности печеночных трансаминаз, гепатитов, острой печеночной недостаточности, требующей

трансплантации печени. При приеме нимесулида возможны аллергические реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Применение нимесулида может отрицательно влиять на женскую фертильность. В ряде стран запрещена продажа нимесулида. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) ввело ряд ограничений: схема приема не должна превышать 200 мг в сутки; курс приема не должен превышать 15 дней.

Тема №7. «Противоаллергические средства».

Цель: изучить классификацию, механизмы действия противоаллергических средств, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Группы средств, применяемых при разных типах аллергических реакций.
2. Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов: классификация, механизм действия, применение, побочные эффекты.
3. Стабилизаторы мембран тучных клеток: механизм действия, применение, побочные эффекты.
4. Антилейкотриеновые средства.

Аллергия (гиперчувствительность) – явление, в основе лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на аллергены. Таким образом, аллергия включает в себя все основные признаки воспаления с одной принципиальной разницей: аллергическое воспаление имеет специфическую направленность против определенного патогенного агента (аллергена). При этом происходит объединение универсальной реакции воспаления с иммунологической реакцией, обеспечивающей специфическое антигенное узнавание и элиминацию аллергена.

Фармакотерапия аллергических заболеваний основана на применении следующих групп лекарственных препаратов: глюкокортикостероиды, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток, антилейкотриеновые препараты. Симптомы аллергических заболеваний вызываются различными медиаторами, но только гистамин через стимуляцию H₁-рецепторов участвует практически во всех проявлениях указанной патологии, что позволило рассматривать данное вещество как один из важнейших медиаторов аллергии.

Противогистаминные средства блокируют чувствительные к гистамину рецепторы тканей и препятствуют развитию вызванного медиатором спазма гладкой мускулатуры бронхов и кишечника, предупреждают расширение сосудов и повышение их проницаемости, уменьшают зуд, понижают секреторную активность желез.

Таблица. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Препараты	Механизм действия, Фармакологические эффекты	Побочные эффекты, противопоказания
I поколения: <i>дифенгидрамин (димедрол), клемастин (тавегил), прометазин (пипольфен), хлоропирамин (супрастин), мебгидролин (диазолин),</i>	Блокада H ₁ -гистаминовых рецепторов → повышение тонуса и понижение проницаемости сосудов, уменьшение интенсивности зуда, понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Фармакодинамические особенности: неполное связывание с H ₁ -рецепторами в терапевтических дозах; кратковременность действия; связывание M-холинорецепторов, 5HT-рецепторов,	Головокружение, сонливость, сухость во рту, расстройства координации, тошнота, диарея, гастралгия, раздражение слизистой желудка, парестезии, повышенная утомляемость. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность, гипертрофия

квифенадин (фенкарол)	α- адренорецепторов, D-рецепторов; местноанестезирующее и хинидиноподобное действие; седативное действие ; стимуляция аппетита; дисфункция желудочно-кишечного тракта; привыкание	предстательной железы, закрытоугольная глаукома, язвенная болезнь, воспалительные заболевания ЖКТ в фазе обострения.
II поколения: лоратадин (klaritin), акривастин (семпрекс), цетиризин (зиртек, цетрин), эбастин (кестин)	Фармакодинамические особенности: очень высокая специфичность и сродство к H ₁ -рецепторам; быстрое начало действия; достаточная продолжительность основного эффекта; отсутствие блокады других типов рецепторов; непроницаемость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах; отсутствие связи абсорбции с приемом пищи; отсутствие привыкания	В редких случаях - тошнота, сухость во рту, утомляемость, головная боль, седация, кашель, аллергические реакции - возможна кожная сыпь. <i>Противопоказания.</i> Гиперчувствительность, беременность, лактация, детский возраст (до 2-6 лет).
III поколения: цетиризин (ксизал), дезлоратадин (эриус), терфенадин (телфаст)		

Глюкокортикоиды — стероидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников. Природные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги применяются в медицине при надпочечниковой недостаточности. Кроме того, при некоторых заболеваниях используются противовоспалительные, иммунодепрессивные, противоаллергические, противошоковые и другие свойства этих препаратов.

Противоаллергическое действие развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

В зависимости от продолжительности угнетения АКТГ после разовой дозы ГКС делятся: а) на короткодействующие ГКС – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов, б) ГКС средней продолжительности – до 48 часов и в) длительнодействующие ГКС – свыше 48 часов.

I. ЕСТЕСТВЕННЫЕ – Кортизол, Кортизон (Гидрокортизон), Кортизон ацетат – угнетают активность АКТГ до 24-36 часов.

II. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ

1. Препараты короткого действия – Преднизолон, Преднизон, Метилпреднизолон (Урбазон, Метипред) – угнетают активность АКТГ до 24–36 часов.
2. Препараты средней продолжительности действия – Триамцинолон (Полькортолон) – угнетает АКТГ до 48 часов.
3. Препараты длительного действия – Бетаметазон, дексаметазон – угнетают АКТГ свыше 48 часов.

Антилейкотриеновые препараты.

Цистеиниловые лейкотриены (C₄, D₄ и E₄) - биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. По своей химической природе лейкотриены - жирные кислоты, за синтез которых из арахидоновой кислоты отвечает фермент 5- липооксигеназа. Из числа эффектов лейкотриенов в дыхательных

путях следует упомянуть стойкий бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости мелких сосудов. Лейкотриены способствуют таким процессам, как инфильтрация стенок бронхов клетками воспаления и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов. Взаимодействие лейкотриенов с клетками дыхательных путей происходит через цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы. Существуют антилейкотриеновые препараты с различным механизмом действия: зафирлукаст и монтелукаст - антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов I типа (ЦЛТ1-рецепторы), а zileuton (не зарегистрирован в РФ) ингибирует активность 5-липооксигеназы.

Все антилейкотриеновые препараты назначают внутрь. Монтелукаст, зафирлукаст и zileuton всасываются из ЖКТ быстро и достаточно полно. Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы. Все эти препараты подвергаются биотрансформации в печени и имеют средний период полувыведения, а их экскреция происходит преимущественно с желчью.

Конкурентные селективные антагонисты ЦЛТ1-рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) ингибируют эффекты цистеинило-вых лейкотриеновых рецепторов C4, D4 и E4, но не воздействуют на рецепторы 2 типа, отвечающие за взаимодействие с простагландинами и тромбоксанами. Блокаторы ЦЛТ1 способны устранять спазм гладкой мускулатуры бронхов, они также уменьшают проницаемость сосудов и гиперсекрецию слизи, оказывают положительное влияние на мукоцилиарный клиренс и уменьшают хемотаксис эозинофилов. Для этих препаратов доказана способность предупреждать приступы БА, вызванные ацетилсалициловой кислотой, контактом с антигенами, физической нагрузкой и холодным воздухом. Терапевтический эффект монтелукаста достигается после приема первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Терапевтический эффект зафирлукаста развивается в течение первых недель или дней приема этого препарата. В настоящее время продемонстрирована клиническая эффективность применения монтелукаста, зафирлукаста и других антилейкотриеновых препаратов для лечения различных форм БА, в том числе у детей: атопической, аспириновой, астмы физического усилия. Антилейкотриеновые препараты успешно применяют в качестве основного средства базисной терапии при БА легкого течения и в сочетании с глюкокортикоидами при тяжелом течении БА.

Тема №8: «Препараты водорастворимых витаминов».

Цель: изучить классификации, механизмы действия препаратов водорастворимых витаминов, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Значение витаминных препаратов как средств специфической (гипо- и авитаминозы) и неспецифической (прочие заболевания) профилактики и лечения;
2. Витаминные препараты, их классификация;
3. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики и назначения витаминов;
4. Водорастворимые витаминные средства группы В и их коферментные препараты: механизм действия, влияние на обмен веществ и на функциональные системы организма; формы выпуска и применение;
5. Аскорбиновая кислота, рутин, кверцетин: основные фармакологические свойства, особенности действия на организм, применение.

Витамины — это вещества, необходимые для жизнедеятельности организма. Большинство из них не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостатке витаминов может развиваться состояние гиповитаминоза. При авитаминозе речь идет о не поступлении витаминов в организм человека. Избыточное поступление витаминов в организм человека может вызвать гипервитаминоз.

Все витамины делятся на две группы:

1. Водорастворимые витамины
2. Жирорастворимые витамины

Водорастворимые витамины

Тиамин (Витамин В1) – содержится в зернах злаков, дрожжах, печени, почках и др. продуктах. В организме тиамин превращается в кокарбоксилазу, которая участвует в углеводном обмене. При его недостатке нарушается функция сердца и нервной системы, появляется одышка, тахикардия, общая слабость, головные боли, бессонница. В тяжелых случаях развивается заболевание бери-бери, которое проявляется параличами. Лекарственные препараты: тиамин бромид, тиамин хлорид, кокарбоксилаза. Вводят внутримышечно и внутривенно. Показания: заболевания нервной системы, болезни сердца, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки. Нельзя вводить в одном шприце В1 и В12.

Рибофлавин (Витамин В2) - содержится в молоке, мясе, яйцах, горохе, злаках. Стимулирует рост и регенерацию тканей и необходим для нормальной функции сетчатки глаза. Недостаток витамина В2 приводит к нарушению зрения, появлению слабости, снижению аппетита, появляются трещины в углах рта (хейлоз). Применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, кожных заболеваниях, заболеваниях глаз (конъюнктивитах, кератитах, иритах), гепатитах, лучевой болезни. Побочные явления не наблюдаются. Кислота никотиновая (Витамин РР, В3) – в организме превращается в никотинамид, который участвует в окислительных процессах. Содержится в мясе, рыбе, хлебе из муки низших сортов, дрожжах. Расширяет мелкие сосуды, стимулирует эритропоэз. Препарат никотиновой кислоты - Никотинамид - обладает теми же свойствами. Применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени. Побочные явления: покраснения лица, чувство жара, крапивница, головокружение, они быстро проходят. Кальция пантотенат (Витамин В5) – содержится в печени, яичном желтке, горохе, дрожжах, а также вырабатывается микрофлорой кишечника. Принимает участие в обмене аминокислот и жировом обмене. Применяют при токсикозах беременности, язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки, при невралгиях, заболеваниях кожи.

Пиридоксин (Витамин В6) – участвует в обмене аминокислот. Применяют при заболеваниях ЦНС, невритах, невралгиях, кожных заболеваниях, сахарном диабете.

Цианокобаламин (Витамин В12) - В12 усиливает процессы регенерации в тканях, содержится в мясе, особенно в печени. При недостаточности витамина В12 возникает гиперхромная анемия.

Кальция пангамат (Витамин В15) - участвует в липидном обмене, повышает усвоение кислорода. Применяют при лечении атеросклероза, заболеваний сердечнососудистой системы, легких, печени и других органов.

Кислота фолиевая (Витамин Вс) – участвует в образовании нуклеиновых кислот и некоторых белков. Содержится в свежих овощах (бобы, шпинат, томаты), частично синтезируется микрофлорой кишечника. Применяют при анемиях, лейкопениях, хронических гастритах и туберкулезе кишечника.

Кислота аскорбиновая (Витамин С) – содержится в растительных продуктах, овощах, фруктах, ягодах, плодах шиповника. Отсутствие в пище витамина С приводит к тяжелому заболеванию – цинге. Применяется в комплексном лечении многих заболеваний.

Рутин (Витамин Р) - содержится в листьях руты пахучей. В сочетании с аскорбиновой кислотой уменьшает проницаемость и ломкость капилляров. Препараты витамина Р (рутин, кверцетин) показаны при повышенной проницаемости сосудов (геморрагические диатезы, аллергические заболевания)

Метилметионинсульфония хлорид (Витамин U) содержится в томатах, капусте, сельдерее. Применяют при язвенной болезни желудка, гастритах, язвенных колитах. Стимулирует заживление слизистой ЖКТ.

Тема №9. «Препараты жирорастворимых витаминов».

Цель: изучить классификации, механизмы действия препаратов ирорастворимых витаминов, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Жирорастворимые витаминные средства: действие на организм, показания к назначению, особенности применения и дозирования, формы выпуска. Симптомы передозировки;
2. Поливитаминные препараты: место в профилактике и лечение заболеваний, геронтологическое значение.

Витамины — это вещества, необходимые для жизнедеятельности организма. Большинство из них не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостатке витаминов может развиваться состояние гиповитаминоза. При авитаминозе речь идёт о не поступлении витаминов в организм человека. Избыточное поступление витаминов в организм человека может вызвать гипervитаминоз.

Все витамины делятся на две группы:

1. Водорастворимые витамины
2. Жирорастворимые витамины

Эта группа витаминов объединяет витамины А, D, E, K.

Название	Витамин	Эффекты	Источники содержания	
			растительные	животные
Ретинол, Ретиналь, Ретиносовая кислота	Витамин А	Окислительно-восстановительные реакции, фоторецепция. Антиксерофтальмический	Не встречается	Печень морских рыб и животных, яичный желток, рыбий жир, сливочное масло
β-Каротин	Провитамин А	Антиксерофтальмический, антиоксидантный	Морковь, свёкла, шиповник, абрикосы, облепиха, зелёный лук, сладкий перец, шпинат, крыжовник, смородина, дыня, персики	Не встречается
Колекальциферол	Витамин D ₂	Регуляция обмена кальция и фосфора. Антигипокальциемический, антирахитический	Не встречается	Сливочное масло, яичный желток, печень морских рыб, кета, икра, сливки, сметана
Токоферолы (α-токоферол)	Витамин E	Антиоксидантный	Злаковые грубого помола, растительное масло, гречневая и овсяная крупа, бобовые (фасоль, горох, соя, бобы), орехи	Печень, яйца, жирная рыба
Филлохинон. Менахиноны	Витамин K ₁ Витамин K ₂	Антигеморрагический	Витамин K ₁ : листовые овощи, цветная капуста, шпинат, кабачки, кукурузное масло, томаты, свекла, картофель, морковь, апельсины, бананы	Витамин K ₂ синтезируется микрофлорой кишечника. Говяжья печень сыр, молоко, яйца

Витамин А участвует в окислительно-восстановительных реакциях, он необходим для образования зрительного пурпура родопсина, оказывает влияние на обмен липидов, участвует в синтезе гликопротеинов и гликозаминогликанов, что необходимо для нормального функционирования эпителия кожи и слизистых оболочек. При дефиците витамина А развивается гемералопия («куриная слепота» - нарушение сумеречного зрения), поражаются кожные покровы

и слизистые оболочки, уменьшается содержание лизоцима в сыворотке крови и других жидкостях, понижается активность лейкоцитов.

Применяют витамин А для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза (заместительная терапия), а также при кожных заболеваниях (псориаз), ожогах, трофических язвах и других заболеваниях, связанных с нарушением эпителизации, заболеваниях ЖКТ (хронические энтериты, энтероколиты), болезнях легких, гепатитах, глазных болезнях. При передозировке препаратов витамина А развиваются явления гипервитаминоза: вялость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, шелушение кожи, выпадение волос.

Препараты витамина D

Препараты группы витамина D состоят из ЛС витаминов D₂ и D₃

- Витамин D₂ (неактивная форма): эргокальциферол.
- Витамин D₃ (неактивная форма): колекальциферол.
- Витамин D₃ (активная форма): кальцитриол, альфакальцидол.

Биологически активные формы витаминов D - альфакальцидол и кальцитриол - продукты гидроксилирования холекальциферола (провитамина D животного происхождения) или эргокальциферола (провитамина D растительного происхождения). Для активации витамина D требуется солнечный свет (ультрафиолетовый компонент) и нормальный уровень активности гидроксилаз в печени и почках.

Заболевания почек (наиболее часто), печени и дефицит инсоляции уменьшают синтез активных форм витамина D. Дефицит витамина D в детском возрасте приводит к задержке закрытия родничков черепа и прорезывания зубов, к деформации костей, мышечной слабости; развивается рахит (остеомалация у взрослых). Недостаточность витамина D у взрослых (последствие хронических заболеваний почек и ЖКТ, климакса и др.) также проявляется уменьшением прочности костной ткани (остеопороз), переломами костей даже при обычных нагрузках. Метаболиты витамина D активируют синтез транспортного кальций-связывающего белка в клетках слизистой оболочки кишечника, этот транспортер обеспечивает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, а также кальцификацию костной ткани.

Колекальциферол - неактивная форма витамина D₃, применяют у здоровых людей для профилактики гипо- и авитаминоза D (при пищевом дефиците).

Альфакальцидол - активный метаболит витамина D₃, применяют не только для профилактики, но и для лечения гипо- и авитаминоза, гипокальциемии и любых форм остеопороза (особенно на фоне заболевания почек).

Препараты витамина D целесообразно комбинировать с препаратами кальция карбоната. Легкорастворимые соли кальция - глюконат, лактат и др. - при сочетании с активными формами витамина D могут спровоцировать гиперкальциемию.

При передозировке активных форм витамина D возможно развитие гипервитаминоза (проявляется тошнотой, слабостью, лихорадкой). Гиперкальциемия проявляется судорожным синдромом и нарушениями ритма сердца.

Препараты витамина E

Наибольшей биологической активностью обладает а-токоферол, он необходим для нормального функционирования мембран эритроцитов, миокарда, скелетных мышц. Антиоксидантные свойства витамина E обусловлены его способностью инактивировать свободные радикалы и тормозить перекисное окисление липидов. Дефицит витамина E может привести к нарушениям в половой сфере, дистрофии миокарда и скелетных мышц.

В России зарегистрирован в качестве ЛС **витамин E** (альфа-Токоферол*). Показания к назначению витамина E: гипо- и авитаминоз, бесплодие у мужчин и женщин, миокардиодистрофия, мышечные дистрофии, угроза выкидыша, гемолитическая анемия.

Препараты витамина K

Группу витаминов K составляют филлохиноны (K₁), менахиноны (K₂) и менадион (K₃). Лекарственные препараты представлены витаминами K₁ и K₃.

- Витамин K₁: фитоменадион.
- Витамин K₃: менадиона натрия бисульфит (Викасол*).

Витамин K синтезируют микроорганизмы кишечника (витамин K₂), он также поступает с растительной пищей (витамин K₁). Биологическая роль витаминов K определяется их участием в свертывании крови, витамин необходим для синтеза в печени протромбина (фактора II) и других плазменных факторов (VII, IX и X, протеин C), а также кальцийсвязывающего белка.

Основные показания к применению: геморрагический синдром с гипопротромбинемией (при гепатите, циррозе печени, механической желтухе, нарушении всасывания витамина K), передозировка антикоагулянтов непрямого действия, профилактика геморрагий новорожденных, профилактика кровотечений перед обширными оперативными вмешательствами и др.

Тема №10. Ферменты

Цель: изучить классификации, механизмы действия препаратов ирорастворимых витаминов, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Вопросы:

1. Группы средств, применяемых при ферментной недостаточности.
2. Препараты, содержащие ферменты слизистой оболочки желудка: механизм действия, применение, побочные эффекты.
3. Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы или аналогичные им.: механизм действия, применение, побочные эффекты.
4. Препараты, содержащие ферментные средства растительного происхождения.

Ферментные препараты являются многокомпонентными лекарственными средствами, основу которых составляет комплекс энзимов животного, растительного или грибкового происхождения в чистом виде или в комбинации со вспомогательными компонентами (желчными кислотами, аминокислотами, гемицеллюлазой, симетиконом, адсорбентами и др.).

Препараты, содержащие ферменты слизистой оболочки желудка.

Пепсин - препарат, содержащий протеолитический фермент. Получают его из слизистой оболочки желудка свиней. Таблетки ацидинпепсина* (аналоги: бетацид*, аципепсол*, пепсамин, пепсацид) содержат 1 часть пепсина и 4 части бетаина (ацидина*). При введении в желудок бетаина гидрохлорид гидролизуется и отделяет свободную соляную кислоту. Пепсидил* - раствор в соляной кислоте продуктов ферментативного гидролиза слизистой оболочки желудка свиней, содержащей пепсин. Абомин* содержит сумму протеолитических ферментов. Его получают из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста.

Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы или аналогичные им. Ферментативные ЛС этой группы содержат в своем составе пищеварительные ферменты поджелудочной железы (табл. 1).

Таблица 1. Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

Фермент	Мишень
α -Амилаза	α 1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Фосфолипаза A_2	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхолина и жирных кислот)
Карбоксилэстераза	Эфиры холестерина, эфиры жирорастворимых витаминов; три-, ди-, моноглицериды
Трипсин*	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
Химотрипсин*	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
Эластаза*	Внутренние связи белков (нейтральные аминокислоты)
Карбоксипептидаза А и В*	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В) с карбоксильного конца

* Ферменты секретируются поджелудочной железой в неактивной форме (проферменты); они активируются в двенадцатиперстной кишке.

Ферментативные препараты, содержащие или аналогичные ферментам поджелудочной железы:

- панкреатин (трипсин, α -амилаза*, липаза);
- креон 10000, креон 25000* (панкреатин);
- ораза* (амилаза, мальтаза, протеаза, липаза);
- солизим* (липолитический фермент из культуры *Penicillium solitum*);
- сомипаза* (солизим*, α -мальтаза);
- нигедаза* (липолитический фермент из растительного сырья);

- панзинорм форте Н* (экстракт жёлчи, панкреатин, аминокислоты из жёлёз крупного рогатого скота);
- панкурмен* (амилаза, липаза, протеаза, экстракт кукурузы);
- фестал* (амилаза, липаза, протеаза, гемицеллюлоза, компоненты жёлчи);
- дигестал* (панкреатин, экстракт жёлчи, гемицеллюлоза);
- энзистал* (панкреатин, гемицеллюлоза, экстракт жёлчи);

- мезим форте* (панкреатин, амилаза, липаза, протеаза).

Все ферментные лекарственные средства различаются по активности ферментов, их составу и существуют в разных лекарственных формах. В одних случаях это однослойные таблетки, растворимые только в кишечнике, в других - двухслойные, например, панзинорм форте Н*. Наружный слой его растворяется в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка и аминокислоты, а вторая оболочка кислотоустойчивая, растворяется в кишечнике, содержит панкреатин и экстракт жёлчи крупного рогатого скота.

Наряду с ферментами поджелудочной железы и желудка в комбинированный ферментный препарат часто включают и гемицеллюлозу, способствующую расщеплению растительных оболочек, что снижает процессы брожения, уменьшает образование газов в кишечнике (фестал*) (табл. 2).

Таблица 2. Состав основных ферментных препаратов

Препараты	Набор ферментов и их активность
Абомин	Сумма протеолитических ферментов (в 0,2 г 50 000 ЕД)
Ацидин—пепсин*	Пепсин, ацидин, выделяющий HCl
Дигестал*	200 мг панкреатина, 50 мг гемицеллюлозы, 25 мг экстракта жёлчи
Котазим—форте	Панкреатин, трипсин, экстракт жёлчи, 30 мг жёлчных кислот, целлюлоза
Мезим форте*	150 мг панкреатина, 4200 ЕД амилазы, 3500 ЕД липазы, 250 ЕД протеаз
Мексаза*	50 мг бромелина, 150 мг панкреатина, 25 мг дегидрохолевой кислоты; оксихинолины
Ораза*	Амилаза, мальтаза, протеаза, липаза
Панзинорм форте Н*	600 МЕ липазы, 450 МЕ трипсина, 1500 МЕ химотрипсина, 7500 МЕ амилазы, аминокислоты, экстракт жёлчи
Панкреатин	Амилаза, трипсин (0,5 г <197> 12,5 ЕД)
Панкурмен*	1050 ЕД амилазы, 875 ЕД липазы, 63 ЕД протеаз, 8,5 мг экстракта куркумы
Пепсин	Пепсин
Солизим*	20 000 ЛЕ липолитического фермента
Трифермент*	18 ЕД трипсина, 6 ЕД липазы, амилаза
Фестал*	По 10 ЕД липазы и амилазы, 17 ЕД протеаз, 25 мг компонентов жёлчи

Препараты, содержащие ферменты растительного происхождения.

Ферментом растительного происхождения, используемым для коррекции мальдигестии, мальадсорбции и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, считают папаин (пепфиз*, юниэнзим*). Папаин - протеолитический фермент, присутствующий в латексе дынного дерева (*Carica papaya L.*). Он способен гидролизовать практически любые пептидные связи, за исключением тех, что образованы остатками пролина. Иногда в состав этой группы препаратов входит бромелаин.

Кроме того, в состав препаратов может входить грибковая диастаза (α -амилаза), расщепляющая полисахариды (крахмал, гликоген) на простые дисахариды (мальтозу и мальтотриозу), вещества,

уменьшающие явления метеоризма (симетикон, активированный уголь). Симетикон способствует коалесценции (разрушению пены).

Иногда применяются комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами (вобэнзим^{*}).

Тема №11. «Препараты гормонов и их антагонистов».

Цель: изучить роль и значение желез внутренней секреции. Основные механизмы регулирующего действия гормонов и их антагонистов, виды и принципы гормональной терапии.

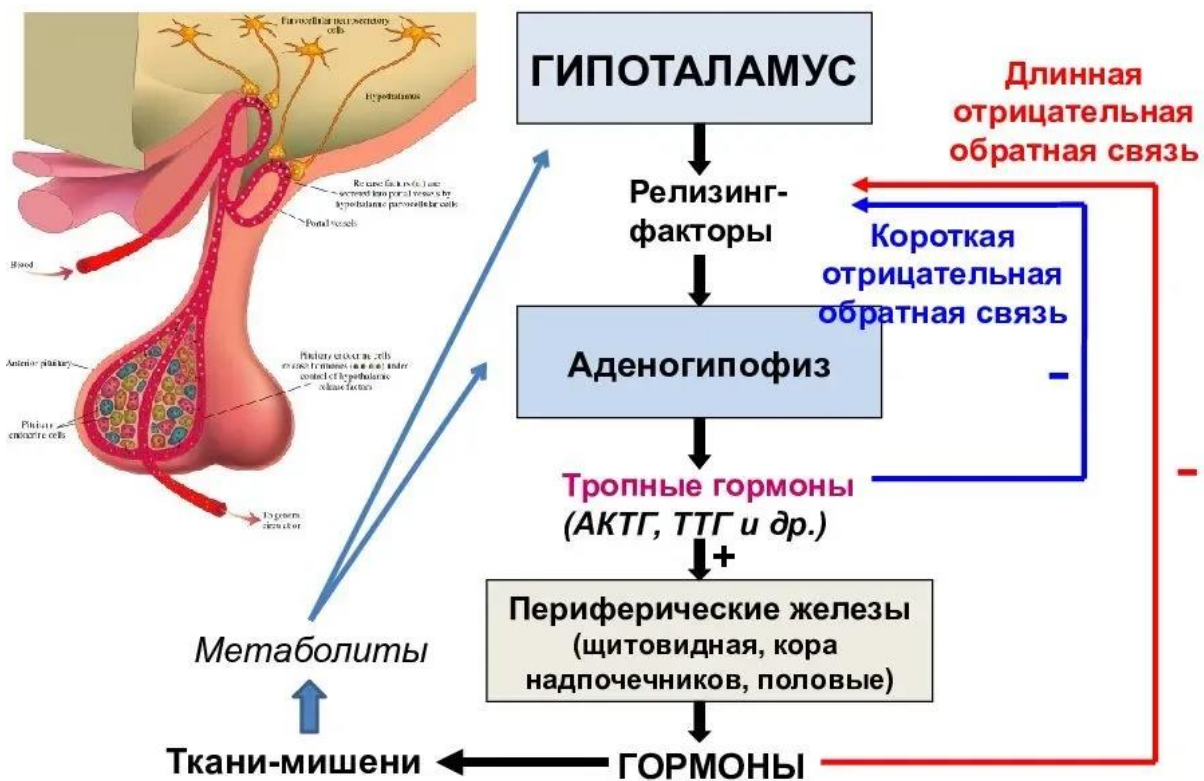
Вопросы:

1. Патогенетическая и заместительная терапия гормональными препаратами.
2. Взаимодействие с клеткой гормонов белкового, пептидного строения и производных аминокислот.
3. Механизмы регуляции гормонообразования в гипофизе, щитовидной железе и поджелудочной железе.
4. Источники получения гормонов и принципы определения гормональной активности.
5. Классификация препаратов гормонов гипофиза, щитовидной железы и поджелудочной железы.
6. Гормональные препараты, регулирующие обмен воды, натрия, кальция и фосфора в организме. Механизм действия, показания, противопоказания к назначению.
7. Гормональные препараты, оказывающие влияние на обмен углеводов.
8. Гормональные препараты, оказывающие влияние на обмен белков.
9. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Осложнения при применении.
10. Препараты, угнетающие функцию гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез.
11. Синдром отмены при гормонотерапии.

Гормональные препараты отдельных групп обладают рядом ценных фармакологических свойств (противовоспалительным, противошоковым, противоаллергическим), что позволяет широко применять их в различных областях практической медицины в качестве средств патогенетической терапии. Ряд препаратов применяется в терапии гормонозависимых опухолей. Широкое распространение различных эндокринных заболеваний требует знания особенностей использования многочисленных препаратов данных групп эндокринологами, терапевтами, педиатрами, гинекологами, а также врачами других специальностей.

• **Заместительная терапия** - восполнение недостатка глюкокортикоидов в организме. • **Супрессивная терапия** - подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и адренкортикотропного **гормона**. • **Патогенетическая терапия** - использование внеметаболических фармакотерапевтических эффектов глюкокортикоидов (применяют наиболее часто).

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА



ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА СТГ – соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин). • Вырабатывается ацидофильными клетками. Принимает участие в регуляции процессов роста и развития организма. Органы мишени – костная ткань; образования богатые соединительной тканью: мышцы, связки, сухожилия, внутренние органы, в частности печень. Стимулирует синтез белка в организме, увеличение массы тела, увеличивает распад и секрецию инсулина поджелудочной железой. • У детей раннего возраста при дефиците гормона развивается гипопиизарный нанизм, человек остается карликом, но телосложение пропорциональное. При этом кисти и стопы маленькие, окостенение запоздалое, половые органы недоразвиты. У мужчин отмечается импотенция, у женщин – бесплодие. • При избытке гормона роста в детстве, развивается гигантизм, а у взрослых людей, акромегалия. Рост тела в целом не увеличивается, но при этом наблюдается увеличение частей тела, которые еще сохраняют способность к росту: пальцы рук и ног, кисти и стопы, нижняя челюсть, язык, органы грудной и брюшной полостей. • Регуляция секреции – соматолиберин и соматостатин.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Трийодтиронин (Т3, Т4), тироксин • Регулируют обмен веществ, увеличивают теплообмен, усиливают окислительные процессы и расходование белков, жиров и углеводов. • Стимулируют потребление кислорода организмом и тканями; способствуют выделению воды и калия из организма; • Регулируют процессы роста и развития; активируют деятельность надпочечников, половых органов (продукция половых гормонов и нормальная функция половых желез) и молочных желез; • Определяют нормальный рост, созревание скелета, особенно на развитие детского организма; регулируют дифференцировку головного мозга, интеллектуальное развитие и развитие структур кожи. • Способствует синтезу витамина А из провитамина. Стимулирует всасывание в кишечнике витамина В12 и эритропоэз.

Стимулирует моторную функцию кишечника. Кальцитонин • Снижает уровень кальция в крови: усиливает выведение кальция с мочой, уменьшая реабсорбцию кальция в канальцах почки; • Уменьшает всасывание кальция из кишечника; стимулирует образование остеобластов и кальцификацию костей, увеличивая фиксацию кальция в костной ткани; угнетает функцию остеокластов, разрушающих костную ткань. Соматостатин • Подавляет синтез белка.

Гормоны коркового вещества надпочечников носят общее название кортикостероидов и подразделяются на 3 группы: • Минералокортикоиды – выделяются клетками клубочковой зоны. К ним относятся альдостерон и дезоксикортикостерон, уменьшающие реабсорбцию воды и натрия в канальцах почки, что способствует повышению артериального давления. Основной механизм регуляции секреции альдостерона – ренин-ангиотензин-альдостероновая система при снижении артериального давления. АКТГ гипофиза опосредованно влияет на работу клубочковой зоны в начальные стадии генеза минералокортикоидов: альдостерон образуется из кортикостерона, биосинтез которого регулируется АКТГ. • Глюкокортикоиды – вырабатываются клетками пучковой зоны. К ним относятся кортизон, кортизол, кортикостерон. Из них самый активный – кортизол. Кортикостерона вырабатывается очень мало (это промежуточная стадия синтеза), он обладает свойствами и минерало- и глюкокортикоидов. ГК усиливают углеводно-белково-липидный обмен, в больших дозах выбрасываются при стрессе и быстро обеспечивают организм энергетическим материалом – глюкозой, так как стимулируют распад жиров и белков и глюконеогенез в печени (синтез глюкозы из аминокислот). Кроме того, они оказывают выраженный противовоспалительный эффект и цитотоксический эффект на Т-лимфоциты, ингибируют аллергические реакции, повышают чувствительность сосудистой стенки к действию катехоламинов, что ведет к гипертензии. Регуляция продукции осуществляется АКТГ, секреция усиливается при стрессе. Подавление секреции также осуществляется по принципу обратной связи при повышенном уровне ГК в крови. • Половые гормоны – андрогены и эстрогены, вырабатываемые клетками сетчатой зоны. Основную долю составляют андрогены (тестостерон – подобные гормоны) – половые гормоны близкие по химической структуре к тестостерону семенников. Женские половые гормоны – эстрогены и прогестерон, вырабатываются в небольшом количестве.

Гормоны мозгового вещества надпочечников носят общее название катехоламины: • Адреналин (около 80%) – вырабатывается адреносоцитами (светлые клетки) Адреналин (метилованный норадреналин) – это настоящий гормон, так как разносится по организму к клеткам-мишеням только гуморально. Он оказывает эффекты, аналогичные эффектам симпатической нервной системы: суживает все сосуды, кроме коронарных, ускоряет кровоток и повышает давление, расслабляет гладкую мускулатуру кишечника, стимулирует распад гликогена в печени и мышцах до глюкозы и повышает тем самым ее уровень в крови, давая организму легкодоступный энергетический материал. усиливают и учащают сокращение сердечной мышцы, расширяют зрачок, уменьшают потоотделение. • Норадреналин (около 20%)– вырабатывается норадреносоцитами (темные клетки) Норадреналин – это медиатор симпатической нервной системы, поэтому мозговое вещество надпочечников можно рассматривать как видоизмененный симпатический ганглий. • Дофамин – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге людей и животных. Также гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями (например, почками), но в подкорку мозга из крови этот гормон почти не проникает. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам. Дофамин является биохимическим предшественником норадреналина (и адреналина).

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа — крупный (длиной 12—30см) секреторный орган двойного действия (секретирует панкреатический сок в просвет двенадцатиперстной кишки и гормоны непосредственно в кровоток), расположен в верхней части брюшной полости, между селезёнкой и двенадцатиперстной кишкой.

• Инкреторный отдел поджелудочной железы представлен островками Лангерганса, расположенными в хвосте поджелудочной железы. У человека островки представлены различными типами клеток, вырабатывающими несколько полипептидных гормонов:

α-клетки — секретируют глюкагон (регулятор углеводного обмена, прямой антагонист инсулина);

β-клетки — секретируют инсулин (регулятор углеводного обмена, снижает уровень глюкозы в крови);

δ-клетки — секретируют соматостатин (угнетает секрецию многих желез);

PP-клетки — секретируют панкреатический полипептид (подавляет секрецию поджелудочной железы и стимулирует секрецию желудочного сока);

ε-клетки — секретируют грелин («гормон голода» — возбуждает аппетит).

Тема №12. «Средства для наркоза. Спирт Этиловый. Снотворные средства.

Цель: изучить фармакологические свойства, механизмы и особенности действия Данных групп препаратов.

Вопросы:

1. Классификация общих анестетиков.
2. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза: эфира для наркоза, фторотана, закиси азота, циклопропана.
3. Сравнительная характеристика средств для неингаляционного наркоза: пропанидида, кетамина, тиопентал-натрия, гексенала, натрия оксибутирата.
4. Механизм действия спирта этилового на организм человека, фармакологические эффекты, фармакокинетика, применение.
5. Острое отравление этиловым спиртом. Меры помощи.
6. Хронический алкоголизм, его лечение.
7. Классификация снотворных средств.
8. Барбитураты: механизм действия, показания к применению, побочные эффекты. Отравление барбитуратами: симптомы и меры помощи.
9. Производные бензодиазепина: механизм действия, влияние на фазность сна, показания к применению, побочные эффекты.

Наркоз – это вызванное воздействием лекарственного средства обратимое состояние утраты сознания, чувствительности, рефлексов при сохранении физиологической стабильности больного.

Основные требования, предъявляемые к средствам для наркоза: быстрое наступления наркоза без выраженного периода возбуждения, достаточная глубина и хорошая управляемость наркозом, быстрый и без последствий выход из наркоза. Кроме того, важным является уменьшение прямых и опосредованных побочных эффектов анестетиков, в том числе нарушений сердечного ритма и сократительной активности миокарда, колебаний сосудистого тонуса,

подавления защитных рефлексов, изменений терморегуляции и метаболизма. Глубина и длительность общей анестезии должны соответствовать этапам и длительности оперативного вмешательства.

Классификация средств для наркоза

I. Средства для ингаляционного наркоза

1. Летучие жидкости

Эфир для наркоза

Галотан (фторотан)

Изофлуран

Энфлуран

2. Газообразные вещества

Закись азота

II. Средства для неингаляционного наркоза

1. Короткого действия

Пропанидид

Пропофол

Кетамин

2. Средней продолжительности действия

Тиопентал натрий

Гексенал

3. Длительного действия

Натрия оксибутират

Возможные механизмы действия средств для наркоза

- Повышение чувствительности ГАМК_A рецепторов к ГАМК
- Повышение способности глицина активировать глицинрегулируемые Cl⁻ каналы
- Угнетение NDMA-рецепторов нейронов
- Активация калиевых каналов нервных клеток
- Угнетение N-холинорецепторов мозга

Стадии эфирного наркоза

- I. - стадия анальгезии
- II. - стадия возбуждения
- III. – стадия хирургического наркоза
 - 1-й уровень – поверхностный наркоз
 - 2-й уровень – легкий наркоз
 - 3-й уровень – глубокий наркоз
 - 4-й уровень – сверхглубокий наркоз
- IV. – пробуждение

Таблица 1.1. Средства для наркоза

Препарат	Скорость индукции наркоза	Стадия возбуждения	Глубина наркоза, продолжительность	Пробуждение	Применение	Влияние на ЦНС
						Побочные эффекты
Эфир для наркоза	20-30 мин	До 10 мин	Глубокий, в зависимости от вида вмешательства	В течение 30 мин, полное восстановление функций ЦНС в течение нескольких ч	Поддержание анестезии	Незначительная гипотензия, угнетение дыхания. В ст. возбуждения возможны рефлекторная остановка сердца и апноэ.
Галотан (фторотан)	3-5 мин	-		Через 5-10 мин	Индукция и поддержание анестезии	↑ внутричерепное давление (ВЧД) Угнетение дыхания, аритмогенное действие, токсический гепатит и некроз печени
Закись азота	3-5 мин	-	Поверхностный	В течение нескольких минут	Индукция анестезии, комбинированный наркоз, аналгезия	↑ мозговой кровотока и ВЧД При длительном применении: нарушение кроветворения, повышение давления в полостях, содержащих воздух
Тиопентал натрий	До 1 мин	-	Глубокий, 20-30 мин	Длительный посленаркозный сон	Индукция и поддержание наркоза, купирование судорог	↓ мозговой кровотока, ↓ ВЧД, ↓ потребность в O ₂ Посленаркозная сонливость, депрессия, угнетение дыхательного центра, повышение секреции бронхиальной слизи, повышение тонуса n. vagus, ↓ АД
Кетамин	30-60 сек (в/в)	-	Поверхностный, «диссоциативная» анестезия, 5-10 мин	Посленаркозное двигательное возбуждение, бред, галлюцинации	Индукция анестезии, аналгезия	Нейропротективное действие, ↑ ВЧД Тахикардия, ↑ АД. Посленаркозное возбуждение, бред галлюцинации
Пропанидид	30-40 сек	-	Глубокий	2-3 мин, полное восстановление	Индукция, кратковременный наркоз	↓ силы сердечных сокращений, ↓ АД, гипервентиляция

Спирт этиловый или этанол (*Spiritus aethylicus*) – C₂H₅OH

Фармакокинетика

Спирт этиловый хорошо всасывается при приеме внутрь. Всасывание усиливается при приеме натощак, пища задерживает всасывание. Не связывается с белками и не депонируется.

90% этанола метаболизируется в печени; 5-10% выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и мочой. Этанол окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы, далее ацетальдегид метаболизируется при участии альдегиддегидрогеназы с образованием CO₂ и воды. При длительном применении этанола (алкоголизм) может наблюдаться индукция ферментов печени → скорость метаболизма возрастает.

Фармакологические эффекты.

Спирт этиловый является средством с наркотическим типом действия, оказывает угнетающее действие на ЦНС.

Стадии:

1. *Возбуждения*. Вызывает эйфорию и состояние раскрепощенности вследствие угнетения тормозящего влияния коры головного мозга, оказывает противотревожное действие.
 2. *Наркоза*. Сонливость, нарушение сознания, угнетение рефлексов.
 3. *Агональная*.
- Потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС.
 - Вызывает вазодилатацию сосудов кожи и повышение теплоотдачи (ложное ощущение тепла).
 - ↓ секреции АДГ → ↑ диуреза.
 - ↑ секреции слюнных желез и желез желудка; в высоких концентрациях → угнетение секреции соляной кислоты, снижение моторики, повышение продукции слизи.
 - При наружном применении – антисептическое действие:
 - 96% - для стерилизации инструментов;
 - 70% - для обработки рук.

Хроническое злоупотребление спиртом этиловым – *алкоголизм*.

Симптомы: покраснение кожи лица, охриплость голоса, неврологические нарушения (полиневриты, снижение умственной работоспособности, нарушения памяти), психические расстройства. Злоупотребление алкоголем сопровождается поражением внутренних органов (хронический гастрит, цирроз печени, нарушение функции почек), является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ, инсульты).

Лечение медикаментозное в сочетании с психотерапией.

Дисульфирам (тетурам). Задерживает метаболизм этанола на уровне ацетальдегида (угнетает альдегиддегидрогеназу). Накопление ацетальдегида вызывает интоксикацию, сопровождающуюся чувством страха, болями в области сердца, сердцебиением, гипотензией, тошнотой, рвотой, физическим истощением, лихорадкой.

Лекарственные взаимодействия.

- Усиливает действие средств, угнетающих ЦНС.
- Ускоряет метаболизм ряда ЛС (барбитуратов, бензодиазепинов, фенитоина) вследствие индукции микросомальных ферментов.
- Дисульфирамоподобные реакции при взаимодействии с метронидазолом.

Применение. В качестве антисептика, для компрессов.

Снотворные средства.

Классификация

I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

1. Производные бензодиазепа: нитразепам, лоразепам, нозепам, диазепам, феназепам.
2. Препараты разного строения: золпидем, зопиклон.

II. Снотворные средства с наркотическим типом действия.

1. Барбитураты: фенобарбитал, этаминал-натрий.
2. Алифатические соединения: хлоралгидрат.

Таблица 1.2. Снотворные

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Побочные эффекты
Бензодиазепины	См. таблицу 2.1. Мало влияют на фазовую структуру сна.	
Золпидем	Избирательно взаимодействует с BZ_1 -рецепторами, оказывает выраженное снотворное и седативное действие. Анксиолитический, противосудорожный, миорелаксирующий эффекты выражены незначительно. Мало влияет на фазы сна.	Аллергические реакции, гипотензия, возбуждение, галлюцинации, атаксия, сонливость в дневное время, тошнота, рвота.
Зопиклон	Обладает снотворным, седативным, анксиолитическим, мышечно-расслабляющим и противосудорожным действием	Металлический вкус, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, психические и поведенческие расстройства, нарушение координации, привыкание, зависимость.
Барбитураты	Взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМК _A -бензодиазепин-барбитуратного комплекса, повышают аффинитет ГАМК к ГАМК _A -рецепторам → ↑ длительности открывания мембранных каналов ионов Cl^- → ↑ входящего тока ионов Cl^- → гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности. Особенности ФК: вызывают индукцию микросомальных ферментов печени, кумулируют (материальная кумуляция).	Нарушение структуры сна – укорочение фазы быстрого сна. Последствие: сонливость, депрессия, слабость, нарушение координации движений, головная боль, рвота, раздражительность. Лекарственная зависимость, привыкание. Феномен «отдачи».

Лечение разных клинических вариантов бессонницы:

- пресомническая – затрудненное засыпание с удлинением времени наступления сна более чем на 30 минут – бензодиазепины короткого действия (оксазепам), зопиклон, золпидем;
- интрасомническая – частые ночные пробуждения – бензодиазепины (диазепам, феназепам);
- постсомническая – ранние пробуждения – седативные антидепрессанты, бензодиазепины длительного действия (нитразепам).

Острое отравление барбитуратами.

Симптомы:

- сон, переходящий в кому;

- гипотермия;
- сужение зрачков;
- угнетение рефлексов;
- угнетение дыхательного центра;
- угнетение сосудодвигательного центра – коллапс.

Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Терапия острого отравления барбитуратами:

- ускорение элиминации (промывание желудка с натрия гидрокарбонатом, солевые слабительные, форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ);
- аналептики при отравлении легкой/средней степени тяжести, при тяжелом отравлении - ИВЛ;
- симптоматическая терапия: норадреналин, плазмозаменители, строфантин, парацетам и др.

Тема №13. «Нейролептики. Антидепрессанты. Соли лития»

Цель: изучить роль основных медиаторных систем в формировании нарушений психической деятельности; возможные пути фармакологической коррекции различных психоэмоциональных расстройств; классификацию психотропных средств; механизм действия, фармакологические эффекты нейролептиков, антидепрессантов, солей лития; клиническое применение нейролептиков, антидепрессантов, солей лития.

Вопросы:

1. Классификация нейролептиков.
2. Влияние нейролептиков на отдельные медиаторные системы мозга.
3. Фармакологические эффекты нейролептиков, влияние на ЦНС, вегетативную и соматическую сферы.
4. Сравнительная характеристика нейролептиков разных групп.
5. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Осложнения при применении.
6. Симптомы передозировки, меры помощи.
7. Классификация антидепрессантов.
8. Механизм действия и сравнительная характеристика антидепрессантов.
9. Показания к назначению. Правила применения.
10. Соли лития: механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное действие. Антипсихотическое действие проявляется в устранении продуктивной или негативной симптоматики психозов и задержке прогрессирования заболевания.

Продуктивные (положительные) симптомы (легче поддаются терапии):

- галлюцинации (зрительные и слуховые);
- бред;
- нарушения мышления.

Негативные симптомы (хуже поддаются терапии):

- аутизм;
- речевая обедненность;
- социальная «отгороженность»;
- деперсонализация;
- ухудшение познавательной деятельности;
- инертность психических процессов.

Классификация

I. «Типичные» нейролептики

Производные фенотиазина:

- Аليفатические: хлорпромазин (аминазин)
- Пиперазиновые: трифтазин, фторфеназин, этаперазин
- Пиперидиновые: тиоридазин

Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол

Производные тioxантена: хлорпротиксен

II. «Атипичные» нейролептики

Бензамиды: сульпирид

Производные бензодиазепина: клозапин

Таблица 2.1. Нейролептики

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Побочные эффекты
<p>Производные фенотиазина</p> <p>Аминазин</p>	<p>Блокирует D₂, D₃-рецепторы дофамина, α-а/р, 5-НТ_{2А}-рецепторы серотонина, М-х/р, Н₁-рецепторы гистамина.</p> <p><i>Центральные эффекты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - умеренный антипсихотический (блок D₂, D₃-рецепторов дофамина), купирование продуктивной симптоматики - выраженный психоседативный (последствие – вялость, заторможенность, апатия, депрессия) - выраженный гипотермический (угнетение центра терморегуляции) - противорвотный (блока дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра) - усиление действия средств, угнетающих ЦНС <p><i>Периферические эффекты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - гипотензия (α-адреноблокирующее действие) - снижение секреции экзокринных желез, тахикардия (атропиноподобное действие) - миотропное спазмолитическое действие - антигистаминное действие 	<p><i>Неврологические</i></p> <p><u>Экстрапирамидные нарушения</u> (паркинсонизм) (антагонизм с дофамином в полосатом теле) - ригидность, тремор, гипокинезия, маскообразное лицо, неуверенная походка.</p> <p><u>Злокачественный нейролептический синдром</u> (антагонизм с дофамином в гипоталамусе, полосатом теле, спинном мозге) – кататония, ступор, злокачественная гипертермия, нестабильное АД, тахикардия, аритмии, рабдомиолиз, почечная недостаточность. Летальность 10-20%.</p> <p><u>Поздняя дискинезия</u> – мигание, спазм век, гримасы, выпадение языка, произвольное сосание, жевание, дистония конечностей</p> <p><i>Разные</i></p> <p>Вялость, апатия, сонливость, сухость во рту, дискомфорт в области сердца, гипотензия, коллапс, застойная желтуха, нарушения аппетита, тошнота, лейкопения, агранулоцитоз.</p>
<p>Тиоридазин</p>	<p>Блокирует D₂-рецепторы дофамина, α-а/р, 5-НТ_{2А}-рецепторы серотонина, М-х/р, Н₁-рецепторы гистамина.</p> <p><i>Центральные эффекты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - слабо выраженный антипсихотический - выраженный психоседативный, противотревожный - не сопровождаются последствием - антидепрессивный <p><i>Периферические эффекты:</i> см. Аминазин</p>	<p>Неврологические - см. Аминазин</p> <p>Кардиотоксическое действие, атропиноподобное действие, токсическая ретинопатия (3-14%).</p>
	<p>Блокируют D₂-рецепторы дофамина, α-а/р, 5-НТ_{2А}-рецепторы серотонина</p>	<p>Паркинсонизм и др. побочные эффекты протекают в более тяжелой форме, чем при применении седативных</p>

Фторфеназин Трифтазин Этаперазин	<i>Центральные эффекты:</i> - выраженный антипсихотический (ослабление негативных симптомов) - активирующий - противорвотный (в 10-20 раз активнее аминазина) - гипотермический <i>Периферические</i> – практически отсутствуют	нейролептиков. Значительно повышают секрецию пролактина.
Галоперидол	Блокирует D ₂ , D ₃ -рецепторы дофамина, 5-HT _{2A} -рецепторы серотонина Эффекты: <i>Центральные</i> - выраженный антипсихотический – купирует острое психомоторное возбуждение - умеренный седативный, активирующий - противорвотный (в 50 раз активнее аминазина) - повышение секреции пролактина. <i>Периферические</i> – практически отсутствуют	Паркинсонизм (см. Аминазин)
Сульпирид	Блокирует D ₂ , D ₃ -рецепторы дофамина лимбической системы, не влияет на D ₂ -рецепторы полосатого тела. Эффекты: <i>Центральные</i> - антипсихотический (ослабление негативных симптомов, в более высоких дозах – устранение бреда, галлюцинаций) - умеренный противотревожный - психостимулирующий, антидепрессивный - противорвотный (в 140 раз активнее аминазина)	
Клозапин	Блокирует D ₄ -рецепторы в лимбической системе и префронтальной области коры, α-а/р, H ₁ -гистаминовые и 5-HT _{2A} -серотониновые рецепторы. <i>Центральные эффекты:</i> - антипсихотический - психоседативный	Экстрапирамидные расстройства – редко. Ортостатическая гипотензия, токсико-аллергический миокардит, агранулоцитоз (1%).

Антидепрессанты

Депрессия – психическое расстройство, которое проявляется подавленным, угнетенным, тоскливым настроением, безнадежностью, отчаянием, возможными суицидальными намерениями. Антидепрессанты уменьшают проявления депрессий, их терапевтический эффект развивается обычно через 2-3 недели.

В настоящее время доминирующей считается аминная гипотеза возникновения депрессии, согласно которой в ЦНС снижается уровень аминных нейромедиаторов: норадреналина, дофамина, серотонина. К антидепрессантам относятся несколько групп, лекарственных средств, основным механизмом действия которых является восстановление и поддержание уровня моноаминов в ЦНС.

Классификация

I. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов

1. *Неизбирательного действия* (трициклические антидепрессанты) – имипрамин, amitриптилин.

2. *Избирательного действия*:

А. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин.

Б. Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина – мапротилин.

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

1. *Неизбирательного, необратимого действия* – ниаламид.

2. *Избирательного, обратимого действия* – моклобемид.

Таблица 2.2. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата моноаминов

Препараты	Трициклические АД	Мапротилин	Флуоксетин
Механизм действия	- Ингибирование обратного нейронального захвата моноаминов → увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели. - Блокада М-холинорецепторов, Н ₁ -рецепторов гистамина и α-адренорецепторов.	- Ингибирование обратного нейронального захвата норадреналина (преимущественно) → увеличение концентрации норадреналина в синаптической щели. - Слабая блокада М-холинорецепторов, Н ₁ -рецепторов гистамина и α-адренорецепторов.	- Ингибирование обратного захвата серотонина → увеличение концентрации серотонина в синаптической щели.
Фармакологические эффекты	Антидепрессивный; психостимулирующий (мапротилин); + анальгетический (амитриптилин, имипрамин, мапротилин, флуоксетин); + анорексигенный (флуоксетин).	+ седативный (амитриптилин); + сбалансированный (флуоксетин);	+ сбалансированный (амитриптилин); + сбалансированный (флуоксетин).
Показания	Депрессия; болевой синдром, булимия (флуоксетин).		
Побочные эффекты	Синдром отмены, тремор, беспокойство, тревога, судороги, эректильная дисфункция.		

	Седация, ортостатическая, аритмии, повышение ВГД, нарушение аккомодации, нарушение мочеиспускания, агранулоцитоз, холестаза, увеличение массы тела.	Тошнота, диарея, анорексия, понижение массы тела, «серотониновый синдром»*.
--	---	---

Таблица 2.3. Антидепрессанты – ингибиторы МАО

Препараты	Ниаламид	Моклобемид	Пиразидол
Механизм действия	Неизбирательно и необратимо ингибирует МАО (МАО-А и МАО-В) → увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели.	Избирательно и обратимо ингибирует МАО-А → увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели.	Избирательно и обратимо ингибирует МАО-А + ингибирует обратный захват норадреналина → увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели.
Фармакологические эффекты	Антидепрессивный: + психостимулирующий (ниаламид, моклобемид), + сбалансированный (пиразидол); + анальгетический (ниаламид).		
Показания	Депрессия, болевой синдром (ниаламид).		
Побочные эффекты	Синдром отмены, тремор		
	Беспокойство, тревожность, нарушения сна, судороги, эректильная дисфункция, психическое возбуждение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, диспепсия, «сырный синдром»**.	Тахикардия, сухость кожи и слизистых.	

* «Серотониновый синдром» проявляется в виде дискоординации, гипертонуса мышц, тремора, лихорадки, профузного потоотделения, тахикардии, повышения АД, спутанности сознания, дезориентации, возможен летальный исход.

** «Сырный синдром» развивается при одновременном приеме ингибиторов МАО с продуктами питания, содержащими тирамин (сыр, бананы, фасоль, печень, копчености, шоколад, кофе, пиво, красное вино и др.). Основные симптомы: гипертонический криз, аритмии, стенокардия, нарушения мозгового кровообращения.

Средства для лечения маний (соли лития)

Маниакально-депрессивный психоз включает две фазы: маниакальную и депрессивную. Клиническим проявлением маниакальной фазы, или мании, является приподнятое, жизнерадостное, «безоблачное» настроение, сочетающееся с повышенной психической активностью, переоценкой своих возможностей, ускорением мышления в виде «скачки идей», склонностью к необдуманным и неопределенным поступкам, отсутствием критического отношения к своему состоянию. Симптоматика депрессивной фазы описана выше.

Механизм действия. Замещение ионов Na^+ ионами Li^+ и нарушение формирования потенциала действия. Снижение уровня вторичных мессенджеров ИТФ, ДАГ, цАМФ.

Фармакологические эффекты. Нормолептический, антидепрессивный.

Показания к применению. Купирование маниакальной и предупреждение депрессивной стадии маниакально-депрессивного психоза.

Побочные эффекты. Тремор, атаксия, дизартрия, полиурия, полидипсия, интерстициальный нефрит, отеки, гипотиреоз, лейкоцитоз, сердечные аритмии, увеличение веса, тошнота, рвота, фолликулиты, эректильная дисфункция.

Тема №14. «Анксиолитики. Седативные средства. Ноотропы».

Цель: изучить механизм действия и фармакологические свойства препаратов, особенности влияния препаратов, возбуждающих ЦНС на нейромедиаторную передачу, их клиническое применение.

Вопросы:

1. Классификация транквилизаторов.
2. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда: механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты, сравнительная характеристика препаратов.
3. «Дневные» транквилизаторы: механизм действия, показания к применению.
4. Применение транквилизаторов в клинике внутренних болезней, стоматологии.
5. Седативные средства. Механизмы действия и фармакологические особенности. Практическое применение.
6. Ноотропные средства: механизм действия, фармакологические эффекты, применение.

Транквилизаторы (анксиолитики).

Основным для этой группы является анксиолитический эффект, который проявляется в уменьшении внутреннего напряжения, устранении страха, тревоги, беспокойства.

Классификация.

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (бензодиазепины):
 - Длительного действия ($T_{1/2}=24-48$ ч): феназепам, диазепам (сибазон, реланиум), хлордиазепоксид (элениум).
 - Средней продолжительности действия ($T_{1/2}=6-24$ ч): нозепам, лоразепам.
 - Короткого действия ($T_{1/2}<6$ ч): мидазолам (дормикум).
2. Агонисты серотониновых рецепторов: бупирон.
3. Разные: амизил, гидроксизин и др.

Таблица 3.1. Транквилизаторы

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Побочные эффекты
Бензодиазепины	Являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов в составе ГАМК-барбитурат-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов → аллостерическая активация ГАМК _A -рецепторов → ↑	Сонливость, заторможенность, замедление реакций, нарушение памяти, головная боль,

	<p>частоты открывания каналов ионов $Cl^- \rightarrow \uparrow$ входящего тока ионов $Cl^- \rightarrow$ гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности. Основное действие оказывают на лимбическую систему.</p> <p>Эффекты: анксиолитический, седативный и снотворный (за исключением «дневных» транквилизаторов), миорелаксирующий, противосудорожный, амнестический.</p>	<p>тошнота, нарушение менструального цикла, кожные высыпания, психическая и физическая зависимость, абстинентный синдром. Возможны парадоксальные реакции.</p>
Буспирон	<p>Является агонистом $5-HT_{1A}$ серотониновых рецепторов. Стимуляция $5-HT_{1A}$-рецепторов $\rightarrow \downarrow$ активности нейронов шва, \downarrow синтеза и высвобождения серотонина.</p> <p>Эффекты: анксиолитический.</p>	<p>Нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.</p>
Амизил	<p>Является центральным холиноблокатором, угнетает М-х/р ретикулярной формации.</p> <p>Эффекты: анксиолитический, седативный. Обладает периферической М-холиноблокирующей активностью.</p>	<p>Атропиноподобное действие: сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков и др.</p>

Применение: неврозы и неврозоподобные состояния; премедикация (бензодиазепины); эпилепсия (бензодиазепины); нарушения сна (бензодиазепины, см. ниже); неврологические заболевания, сопровождающиеся гипертонусом скелетных мышц.

Острое отравление бензодиазепинами.

Препараты обладают большой терапевтической широтой и редко вызывают острые отравления.

Симптомы: галлюцинации, расстройства артикуляции, нистагм, атаксия, мышечная атония, затем нарушения сознания (кома), угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Лечение. Специфический антагонист – флумазенил (блокатор бензодиазепиновых рецепторов); симптоматическая терапия.

Седативные средства

К данной группе относятся ЛС, оказывающие умеренное успокаивающее действие: соли брома (натрия бромид и калия бромид), препараты валерианы, пустырника.

Соли брома усиливают процессы торможения в ЦНС, при этом эффект зависит от типа нервной системы. Оказывают седативное действие при неврозах, раздражительности, бессоннице. Кумулируются (материальная кумуляция) → хроническое отравление – бромизм. Проявляется заторможенностью, апатией, нарушением памяти, аспе bromica, воспалением слизистых.

Широко используются препараты валерианы (настой, настойка, экстракт сухой) и пустырника (настой, настойка).

Ноотропные средства

Препараты. Пирацетам, аминалон, пикамилон, фенибут, церебролизин.

Механизм действия.

- Повышение синтеза АТФ и цАМФ, активности аденилатциклазы, утилизации глюкозы, активации гликолиза и аэробного дыхания → стимуляция метаболических и биоэнергетических процессов в ткани головного мозга.
- Повышение синтеза и выделения нейромедиаторов.
- Повышение синтеза белка и мембранных фосфолипидов.
- Антиоксидантное действие.

Фармакологические эффекты.

- Активация интеллектуальных функций, повышение способности к обучению, улучшение памяти.
- Нейропротекторный.
- Антигипоксический.
- Мембраностабилизирующий.
- Улучшение мозгового кровотока, антиагрегантное действие.

Применение.

- Олигофрения, детский церебральный паралич.
- Атеросклероз сосудов головного мозга, энцефалопатии, инсульт и его последствия.
- Мнестические нарушения.
- Посттравматические поражения головного мозга.
- Астения и депрессия у пожилых, старческая деменция.
- Невротические состояния, выраженное переутомление.

Побочные эффекты. Раздражительность, беспокойство, бессонница, тревога,

Тема №15. «Противоэпилептические средства. Противопаркинсонические средства».

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при эпилепсии и паркинсонизме, основные принципы рациональной фармакотерапии данных заболеваний.

Вопросы:

1. Понятие о гиперкинезах.
2. Тактика лечения эпилепсии.

3. Классификация противоэпилептических средств в зависимости от типа заболевания.
4. Механизмы действия противоэпилептических средств.
5. Особенности механизма действия натрия вальпроата, клоназепама, ламотриджина.
6. Особенности механизма действия фенобарбитала, дифенина, карбамазепина.
7. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Основные побочные эффекты.
8. Средства для купирования эпилептического статуса.
9. Основные принципы фармакотерапии болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма.
10. Роль различных нейромедиаторных (дофаминергической, холинергической, глутаматергической) систем в генезе паркинсонизма.
11. Классификация антипаркинсонических средств.
12. Особенности механизма действия леводопы, бромокриптина, селегилина.
13. Особенности действия циклодола (тригексифенидила).
14. Сравнительная оценка эффективности препаратов. Основные побочные эффекты.
15. Применение ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа), блокаторов периферических дофаминовых рецепторов (домперидон), атипичных антипсихотических средств для уменьшения побочного действия леводопы.
16. Принципы комбинированного применения противопаркинсонических средств.

Противоэпилептические средства

Эпилепсия — это заболевание ЦНС, сопровождающееся периодическими приступами (припадками) с нарушением сознания с судорожными проявлениями или без них. Возникновение приступов объясняется наличием в ЦНС очага, клетки которого способны спонтанно переходить в состояние возбуждения под влиянием импульсов, не вызывающих этого в обычных условиях. Частота ее колеблется от 2 до 10 случаев на 1 тыс. населения. Среди детей насчитывается около 1 % больных эпилепсией.

Различают парциальные (частичные, фокальные, очаговые) судороги и генерализованные судороги.

Парциальные судороги связаны с возникновением отдельных очагов возбуждения в моторной или сенсомоторной коре головного мозга. Парциальные судороги могут проявляться кратковременными (30–60 с) мышечными сокращениями ограниченной локализации без потери сознания или с нарушениями сознания.

При *генерализованных судорогах* возбуждение охватывает оба полушария головного мозга и проявляется на ЭЭГ высокоамплитудными разрядами. Генерализованные припадки могут проявляться в форме тонико-клонических судорог, абсансов или миоклонических судорог.

Припадок *тонико-клонических судорог* (большой судорожный припадок, grand mal) характеризуется генерализованными (охватывающими все тело) судорогами, протекающими на фоне потери сознания. Включает тоническую фазу (напряжение мышц тела с падением) и клоническую фазу (подергивание конечностей). Припадок продолжается обычно несколько минут, может сопровождаться остановкой дыхания, непроизвольным мочеиспусканием и заканчивается переходом в глубокий сон.

Абсансы (малые приступы; petit mal) проявляются кратковременной (5-15 с) потерей сознания, с застывшим взглядом, как правило, без заметных судорог, после чего продолжается обычное поведение.

Миоклонические судороги проявляются внезапными кратковременными симметричными подергиваниями конечностей, вздрагиваниями, которые могут сопровождаться нарушением сознания.

Тяжелое проявление эпилепсии - эпилептический статус, при котором большие судорожные припадки следуют один за другим так часто, что больной обычно не приходит в сознание,

возможен летальный исход вследствие нарушения дыхания.

NB! Противосудорожные средства назначают внутрь систематически в течение длительного времени для предупреждения приступов эпилепсии. При эпилептическом статусе лекарственные препараты вводят внутривенно для прекращения судорог.

Классификация

С учетом эффективности при каждой форме проявления болезни выделяют:

1. Средства эффективные при генерализованных приступах:
 - а) для профилактики grand-mal: карбамазепин, фенитоин (дифенин), вальпроат натрия, фенобарбитал, примидон (гексамидин), ламотриджин (лакмитал);
 - б) при абсанс: этосуксимид (суксилен), ламотриджин (ламиктал), клоназепам, вальпроевая кислота;
 - в) при миоклонус эпилепсии: вальпроат натрия, клоназепам, ламотриджин.
2. Средства эффективные при парциальных приступах:
 - а) для профилактики психомоторных эквивалентов: карбамазепин, натрия вальпроат, фенитоин, габапептин, ламотриджин, клоназепам.
3. Средства для купирования эпилептического статуса:
 - а) диазепам, клоназепам, фенитоин-натрий, фенобарбитал-натрий, средства для наркоза (тиопентал, пропофол).

По механизму действия:

Блокаторы натриевых каналов:

- фенитоин (дифенин);
- карбамазепин;
- ламотриджин;
- натрия вальпроат.

Активаторы ГАМК-ергической системы:

- фенобарбитал;
- натрия вальпроат.

Блокаторы кальциевых каналов:

- этосуксимид;
- натрия вальпроат.

Блокаторы глутаматергической системы:

- ламотриджин.

Фенобарбитал - механизм действия опосредуется через ГАМК-ергическую систему: ионы хлора при этом в большей степени проникают в клетку и возникает гиперполяризация мембраны - уменьшается возбудимость нейронов эпилептогенного очага и нейронов других отделов головного мозга. Препарат оказывает выраженное гипнотическое действие. Для лечения эпилепсии применяют в субгипнотических дозах. За счет хорошей липофильности может депонироваться в жировой ткани, что создает условия для материальной кумуляции.

Для фенобарбитала характерны следующие нежелательные эффекты: угнетение ЦНС: сонливость, нистагм, снижение внимания; привыкание, связанное с индукцией микросомальных ферментов; проявляет лекарственную зависимость - после прекращения введения препарата развивается абстиненция, которая проявляется нарушением функции кровообращения, дыхания, раздражительность.

Противопоказания:

- тяжелые поражения печени и почек; алкоголизм; наркотическая зависимость; миастения; беременность (тератогенное действие); кормление ребенка.

Дифенин (Фенитоин) механизм действия не достаточно изучен. Полагают, он блокирует натриевые каналы мембран нервных клеток и ограничивает распространение судорожной активности. В связи с блокадой натриевых каналов кардиомиоцитов оказывает противоритмическое действие

В ЖКТ всасывается хорошо, но пик концентрации возникает медленно через 4-6-24 часа. На 90 % связывается с белками плазмы. Может вызывать индукцию микросомальных ферментов печени. Период T_{1/2} -12-24 часа. Кумулирует, в меньшей степени, чем фенobarбитал. Эффективен при некоторых формах сердечной аритмии, особенно при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов.

Побочные эффекты: расстройства ЖКТ (преходящие); атаксия; сыпь; гиперплазия десен (местное действие на митотическую активность клеток).

Противопоказания: заболевания печени, почек; сердечная недостаточность; кахексия.

Клоназепам (Антелепсин) - по структуре схож с нитразепамом (производное бензодиазепаина). Механизм действия связан с бензодиазепиновыми и ГАМК-ергическими рецепторами. В отличие от нитразепама у препарата более выражено противосудорожное, нежели снотворное действие. Применяется при разных формах эпилепсии.

Побочные эффекты: расстройства координации движений; нистагм; миалгия; угнетение кроветворения; аллергические реакции.

Противопоказания: нарушения функции печени и почек; миастения; беременность; кормление грудью.

При одновременном приеме клоназепама, вальпроата натрия и дифенина возможна провокация судорожных припадков. Усиливает действие алкоголя, нейролептиков, анальгетиков и миорелаксантов.

Этосуксимид (Суксилеп) - подавляет проницаемость кальциевых каналов в мембране нервных клеток, что подавляет их возбудимость в эпилептических очагах.

Всасывается хорошо, пик концентрации наступает через 4 часа, с белками плазмы не связывается. Метаболизируется в печени и на 80 % выводится из организма в виде глюкуронидов. Наиболее эффективен при малых припадках, однако используют и при миоклонических приступах, при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты: головокружения, головные боли; нарушение зрения; тошнота, рвота.

Противопоказания: печеночно-почечная недостаточность; беременность; кормление грудью; в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и др. занятий, требующих повышенного внимания, быстрых физических и психических реакций; исключить прием алкоголя.

Натрия вальпроат (Ацедипрол, Конвульсофин)- подавляет активность фермента ГАМК-трансферазы, в результате повышает содержание ГАМК в ЦНС, что обуславливает снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон головного мозга.

Препарат не только предупреждает приступы, но и улучшает психический статус больного и его настроение. Хорошо всасывается в ЖКТ, пик концентрации достигается через 2 часа, метаболизируется в печени с превращением неактивных метаболитов, T_{1/2} - 8-15 часов.

Побочные эффекты: расстройства ЖКТ; снижение агрегации тромбоцитов и снижение свертываемости крови; тератогенен; кальциевая соль вальпроевой кислоты способна ухудшать утилизацию карнитина, что может приводить к нарушению функции печени, мышечной дистрофии, кардиомиопатии.

Противопоказания: нарушение функции печени и поджелудочной железы; геморрагические диатезы; беременность; кормление грудью.

Карбамазепин (Финлепсин, Тегретол) - подавляет проницаемость натриевых каналов и понижает возбудимость NMDA-рецепторов, поэтому снижает возбудимость в эпилептогенном очаге и подавляет формирование патологического импульса. Препарат более эффективен при

психомоторных эквивалентах.

Карбамазепин в отличие от других препаратов оказывает антидепрессантное действие, улучшает настроение (нормотимическое действие), меньше других нарушает интеллектуальную деятельность мозга. Оказывает терапевтическое анальгетическое действие при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль; нарушение аккомодации; атаксия; нарушение кроветворения; тошнота, рвота; нарушение функции печени; психические нарушения.

Противопоказания: нарушения атриовентрикулярной проводимости; поражения печени; нарушения кроветворения; порфирия; беременность.

Ламотриджин (Ламиктал) - блокирует натриевые каналы и высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний. Хорошо всасывается из ЖКТ. Пик концентрации наступает через 2–2,5 часа после перорального приема. Длительность эффекта — 24–30 часов.

Примерно 65 % препарата метаболизируется в печени.

Ламотриджин показан при малых припадках, психомоторных эквивалентах и при больших припадках.

Побочные эффекты: атаксия; тошнота; диплопия; аллергические реакции.

Противопоказания: печеночная недостаточность; почечная недостаточность; дети до 2 лет, пожилые люди; беременность.

Габапентин (Нейронтин) - аналог ГАМК способствует стимуляции ГАМК-ергических рецепторов. Применяют при парциальных судорогах. Препарату присуща анксиолитическая и болеутоляющая активность.

Ингибиторы карбоангидразы

Ацетазоламид (диакарб) оказывает противосудорожное действие, так как ингибирует карбоангидразу в ЦНС, уменьшает продукцию спинномозговой жидкости. Также ацетазоламид эффективен при горной болезни (для ускорения адаптации).

Противопаркинсонические средства

Эта группа средств применяется для лечения болезни Паркинсона, а также при синдроме паркинсонизма различного происхождения.

Болезнь Паркинсона - хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Этиология заболевания изучена недостаточно. Известно, что при этом заболевании в базальных ядрах и в черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает тормозящее влияние на неостриатум.

По современным представлениям дефицит дофамина в экстрапирамидной системе является наиболее вероятной причиной двигательных и психических нарушений, характеризующих синдром паркинсонизма. Дефицит дофамина приводит к дисбалансу между дофаминергической, глутаматергической, холинергической системами головного мозга.

Характерные симптомы паркинсонизма:

- ригидность — резко повышенный тонус мышц;
- тремор — постоянное произвольное дрожание головы, рук;
- брадикинезия — затрудненность, замедленность движений;
- брадифрения — психическая заторможенность и угнетение умственной деятельности (наступает постепенно);
- саливация, потливость, брадикардия — результат повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

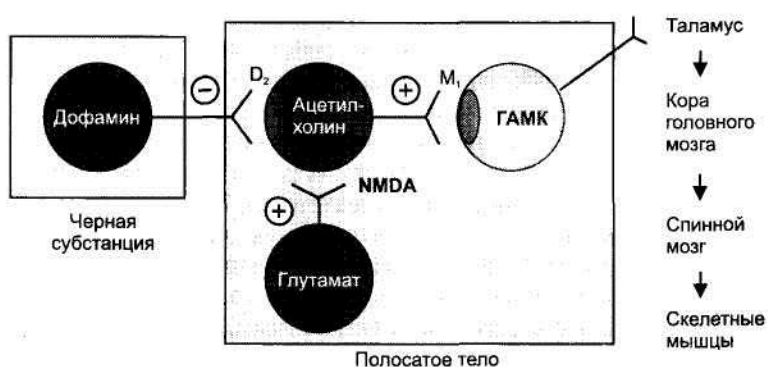
- постуральная неустойчивость, семенящая походка, больные с трудом меняют направление движения.

Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в neostriatum и выделяют в качестве тормозного медиатора дофамин, который, действуя на D₂-рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum.

При болезни Паркинсона происходит разрушение значительной части дофаминергических нейронов черной субстанции и соответственно ослабляется их тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum. Повышение активности холинергических нейронов ведет к развитию указанных проявлений болезни Паркинсона.

Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо усилить дофаминергические влияния, либо снизить влияние холинергических нейронов.

Таблица 2.1. Возможная локализация действия противопаркинсонических средств



Противопаркинсонические средства могут:

- 1) увеличивать выделение дофамина (леводопа, амантадин);
- 2) стимулировать дофаминовые D₂-рецепторы (бромокриптин);
- 3) блокировать NMDA-рецепторы и препятствовать возбуждению холинергических нейронов глутаматом (амантадин),
- 4) блокировать M₁-холинорецепторы ГАМК-ергических нейронов (тригексифенидил).

Классификация противопаркинсонических средств.

I. Препараты, повышающие активность дофаминергической системы:

1. Предшественники дофамина:

- леводопа;
- леводопа + карбидопа = наком, синемет;

- леводопа + бенсеразид = мадопар.

Для уменьшения побочных периферических явлений леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид).

2 . Агонисты дофаминовых рецепторов:

- бромокриптин;
- перголид (пермакс).

3 . Ингибиторы МАО-В:

- селегилин.

4 . Ингибиторы КОМТ:

- энтакапон;
- толкапон.

II. Вещества, угнетающие глутаматергические влияния (блок NMDA-рецепторов):

- мидантан;
- глудантан.

III. Препараты, снижающие активность холинергической системы:

- тригексифенидил (циклодол, сертан);
- бипериден (акинетон).

Препараты блокируют центральные М-холинорецепторы (используют для лечения паркинсонизма, который вызван нейролептиками).

Препараты, повышающие активность дофаминергической системы:

Предшественники дофамина

Леводопа - представляет собой левовращающий изомер дифенилаланина, который является предшественником дофамина. В отличие от последнего хорошо проникает через ГЭБ, а затем - в нейроны. В нейронах леводопа под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин, который, накапливаясь в базальных ганглиях, устраняет или уменьшает проявления паркинсонизма.

Побочные эффекты: анорексия; тошнота; рвота; головные боли, головокружение; аритмия, желудочковая тахикардия; ортостатическая гипотония; нарушение функции печени; в больших дозах может проявиться дискинезия; при повторном введении понижается эффективность; «on-off»-феномен - чередование гипо- и гиперкинезии.

Периферические эффекты: связаны с тем, что леводопа превращается в дофамин и на периферии, поэтому возникает аритмия, рвота, ортостатическая гипотензия, поражение печени.

Противопоказания: выраженный атеросклероз; артериальная гипертензия; печеночные заболевания; глаукома; беременные и кормящие женщины (может нарушать развитие костного скелета); во время лечения нельзя принимать витамин В₆, т. к. он блокирует действие леводопы. В процессе лечения следует периодически проводить анализы крови (агранулоцитоз, лейкопения), проверять функции печени и почек.

Синемет (Наком) комбинированный препарат - Levodopum 0,25, Carbidopum 0,025.

Carbidopum не проникает через ГЭБ. Ингибирует ДОФА-декарбоксилазу на периферии, поэтому снижает образование дофамина, уменьшая проявление периферических нежелательных эффектов.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин (Парлодел) агонист D₂-рецепторов, обладает отчетливой противопаркинсонической активностью, а также способен тормозить продукцию пролактина и гормона роста. Вызывает рвотный эффект, снижает АД и температуру тела.

Побочные эффекты: анорексия; тошнота; рвота; запоры; ортостатическая гипотония; дискинезия; нарушение сознания; галлюцинации; головные боли; бессонница.

Противопоказания: беременным в первом триместре беременности.

Перголид - механизм действия связан с активацией D₁ и D₂-рецепторов.

Подавляет продукцию пролактина и соматотропного гормона.

Побочные эффекты: аритмии; головокружение; нарушение сна; сухость во рту; анорексия; запоры.

Противопоказания: беременности и кормлении грудью.

Ингибиторы MAO-B

Селегилин (Депренил) Проникает через ГЭБ, блокирует фермент MAO-B, осуществляющий инактивацию дофамина. Таким образом, препарат создает условия для увеличения уровня дофамина. Обычно его назначают с леводопой.

Побочные эффекты: бессонница; анорексия; тошнота; рвота; дискинезия; нарушение функции печени.

Противопоказания: беременность и кормление грудью.

Ингибиторы КОМТ

Толкапон - механизм действия: блокирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, участвующий в инактивации леводопы и дофамина.

При совместном применении с леводопой позволяет снизить дозу последней и обеспечить ее более стабильную концентрацию в головном мозге.

Побочные эффекты: тошнота; рвота; анорексия.

Противопоказания: беременность и кормление грудью; с осторожностью больным с выраженными нарушениями функций печени и почек (каждые 6 недель терапии необходимо определять уровни трансаминаз).

Вещества, угнетающие глутаматергические влияния (блок NMDA-рецепторов)

Амантадин -механизм действия блокирует NMDA-рецепторы, и, тем самым, снижает стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, возникающее на фоне недостаточности дофамина.

Действует препарат быстро: улучшение наступает через 1–2 дня, максимальный эффект через несколько дней.

Побочные эффекты: головная боль; дискинезия; диспепсия; с осторожностью назначают больным с психическими заболеваниями (может повышаться возбудимость ЦНС), тиреотоксикозом, эпилепсией; не назначают препарат вечером.

Препараты, снижающие активность холинергической системы

Циклодол (Сертан) - механизм действия связан с центральным и периферическим М-холиноблокирующим эффектом. Рекомендуется больным с преобладанием тремора, так как наиболее эффективно устраняет тремор, слабо влияет на ригидность и гипокинезию.

Применяют для лечения больных с болезнью Паркинсона и при лекарственном паркинсонизме, вызванном антипсихотическими средствами.

Побочные эффекты: сухость во рту; тахикардия; запоры; возможно возбуждение и галлюцинации; при длительном применении развивается привыкание.

Противопоказания: глаукома; гипертрофия простаты.

Бипериден (Акинетон) блокирует центральные и периферические холинорецепторы. В связи с М-холиноблокирующим действием обладает спазмолитическими свойствами.

Побочные эффекты аналогичны как у циклодола.

Противопоказания: глаукома; гипертрофия простаты; склонность к тахикардии

Тема 16. «Психостимуляторы. Анальгетики. Средства, вызывающие лекарственную зависимость»

Цель: изучить клиническую фармакологию данных лекарственных средств, выбор препаратов в соответствующей лекарственной форме и режим дозирования с учетом возраста, соответствующей патологии и других особенностей.

Вопросы:

1. Патофизиологические механизмы боли.
2. Возможные точки воздействия обезболивающих средств разных групп.
3. Классификация наркотических анальгетиков.
4. Центральные и периферические эффекты морфина.
5. Механизм обезболивающего действия морфина.
6. Синтетические заменители морфина.
7. Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков.
8. Показания и противопоказания для наркотических анальгетиков.
9. Побочные эффекты наркотических анальгетиков.
10. Острое и хроническое отравление морфином, меры помощи, профилактика.
11. Классификация и механизм действия ненаркотических анальгетиков.
12. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков.
13. Показания и противопоказания при назначении ненаркотических анальгетиков.
14. Осложнения при лечении ненаркотическими анальгетиками и механизмы их возникновения, профилактика и лечение.
15. Психостимуляторы: классификация, сравнительная характеристика препаратов (механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты).
16. Основные группы веществ, вызывающих лекарственную зависимость.

Анальгетики – ЛС, избирательно подавляющие болевую чувствительность.

Классификация

I. Средства преимущественно центрального действия

А. Наркотические анальгетики

1. Агонисты: морфин, кодеин, омнопон, промедол, фентанил, суфентанил.
2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты: пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин.

Б. Ненаркотические анальгетики

1. Производные парааминофенола: парацетамол.
2. Препараты разных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия: карбамазепин, amitриптилин, имизин, кетамин, закись азота, клофелин, баклофен и др.

II. Средства преимущественно периферического действия

Производные салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая.

Производные пиразолона: метамизол-натрий, фенилбутазон.

Производные фенилпропионовой кислоты: ибупрофен.

III. Средства со смешанным механизмом действия – трамадол.

Наркотические анальгетики (НА) – ЛС растительного или синтетического происхождения, избирательно подавляют восприятие боли, повышают ее переносимость, уменьшают эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли.

Таблица Локализация и функции опиоидных рецепторов

Рецептор	Локализация	Эффекты активации
μ	Неостриатум, кора, таламус, гиппокамп, миндалевидное тело, поверхностный слой серого вещества задних рогов сп/м, большое ядро шва, околососудистое серое вещество, n. accumbens.	Супраспинальная и спинальная анальгезия, эйфория и лекарственная зависимость, седативное действие, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ, миоз, брадикардия, секреция пролактина, гормона роста.
δ	Обонятельная луковица, кора, неостриатум, таламус, гипоталамус, ствол мозга, поверхностный слой серого вещества задних рогов сп/м, n. accumbens.	Супраспинальная и спинальная анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ, секреция гормона роста.
κ	Кора головного мозга, перегородка, n. accumbens, межножковое ядро.	Супраспинальная и спинальная анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз.

Механизм обезболивающего действия.

Основные компоненты:

1) угнетение процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути; 2) нарушение субъективно-эмоционального восприятия боли и реакции на нее.

НА являются лигандами опиоидных рецепторов:

- потенцируют тормозящее влияние эндогенной антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов;
- нарушают в пластинках задних рогов сп/м выделение медиаторов боли;
- усиливают нисходящий тормозной контроль над деятельностью сп/м;
- подавляют суммацию болевых импульсов в таламусе;
- уменьшают активацию болевыми импульсами эмоциональных и вегетативных центров гипоталамуса, лимбической системы и коры больших полушарий;
- ослабляют отрицательную эмоциональную и психическую оценку боли.

Основные фармакологические эффекты морфина ($\mu^{+++} > \kappa^{+} = \delta$):

Центральные:

- анальгезия
- эйфория
- психическая и физическая зависимость
- седативный и снотворный
- угнетение дыхательного центра
- угнетение кашлевого рефлекса
- миоз, спазм аккомодации (стимуляция центров глазодвигательного нерва)
- ↑ секреции пролактина, АДГ
- возбуждение дорзального ядра n. vagus
- тошнота, рвота (15-40%) (стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра)

Периферические

- угнетение моторики ЖКТ
- угнетение секреции желез ЖКТ
- повышение тонуса сфинктеров ЖКТ
- повышение тонуса гл/м кишечника
- повышение тонуса гл/м бронхов
- повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Промедол ($\mu^{++}>\kappa^{+}=\delta$).

По анальгезирующей активности уступает морфину в 3-4 раза. Реже вызывает тошноту и рвоту, меньше угнетает дыхательный центр, снижает тонус бронхов и мочеточников, в меньшей степени вызывает спазм гл/м ЖКТ, усиливает сократительную активность миомерия.

Фентанил ($\mu^{++}>\kappa^{+}=\delta$).

Превосходит морфин по анальгезирующей активности в 100-400 раз. Оказывает кратковременное (до 30 мин) действие. Вызывает выраженное угнетение дыхания.

Пентазоцин ($\kappa^{++}\delta+\mu^{-}$).

Не вызывает эйфорию, может вызывать дисфорию, низкий риск развития зависимости, меньше угнетает дыхание и моторику ЖКТ. Повышает работу сердца вследствие увеличения преднагрузки (не применять при инфаркте миокарда!).

Бупренорфин (μ^{\pm}).

Превосходит морфин по анальгетической активности в 20-60 раз. Меньше влияет на ЖКТ. Обладает низким наркотическим потенциалом.

Бупрофанол ($\mu^{\pm}\kappa^{+++}$).

Активнее морфина в 3-5 раз. По действию на сердце сходен с пентазоцином. Меньше, чем морфин, угнетает дыхательный центр и реже вызывает зависимость.

Острое отравление НА

Симптомы:

- оглушение, потеря сознания, кома
- угнетение дыхания (прогрессирующее падение минутного объема дыхания, неправильное и периодическое дыхание)
- кожные покровы бледные, холодные
- миоз (при выраженной гипоксии – мидриаз)
- спинальные сухожильные рефлексy сохранены
- аритмия
- гипотензия
- рвота
- задержка мочеиспускания и дефекации

Смерть от паралича дыхательного центра.

Меры помощи:

- ликвидация дыхательных расстройств (ИВЛ);
- конкурентный антагонист - налоксон –внутривенно;
- мероприятия по ускорению выведения НА.

Психостимуляторы

Препараты	Механизм действия, Фармакологические эффекты	Побочные эффекты
Фенилалкиламин <i>Фенамин</i>	<i>Психостимулирующее действие.</i> Усиление высвобождения НА и дофамина из пресинаптических окончаний и угнетение их обратного нейронального захвата → стимулирующее действие на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола мозга, непосредственное возбуждение нейронов коры, стимуляция некоторых образований лимбической системы, угнетение неостриатума. <i>Другие эффекты</i> Подавление чувства голода (подавление центра голода и активация центра насыщения); периферическое симпатомиметическое действие (повышение АД, тахикардия, аритмии, расширение зрачков); повышение тонуса дыхательного центра;	Сердечно-сосудистые нарушения (выраженная АГ, тахикардия, нарушения ритма), беспокойство, бессонница, раздражительность, развитие зависимости, привыкание.
Производные сидномина <i>Сиднокарб</i>	Центральный адренометик непрямого действия - усиление высвобождения НА в ЦНС. <i>Другие эффекты</i> Периферическое симпатомиметическое действие мало выражено.	При применении высоких доз - повышенная раздражительность, беспокойство, умеренная АГ.
Метилксантины <i>Кофеин</i>	<i>Психостимулирующее действие</i> Блокирует А ₁ -рецепторы аденозина → ↑повышение синтеза цАМФ. Ингибирование фосфодиэстеразы → торможение инактивации цАМФ. Усиление передачи в дофаминергических и	Беспокойство, бессонница, испохондрия, тремор, тахикардия, аритмии, миокардит, частое мочеиспускание,

	<p>холинергических синапсах коры и продолговатого мозга, адренергических синапсах гипоталамуса и продолговатого мозга.</p> <p><i>Другие эффекты</i></p> <p>Повышение силы сердечных сокращений; повышение (прямое усиление активности синусного узла) или понижение (возбуждение центра блуждающего нерва) ЧСС; сужение сосудов кожи, слизистых и органов брюшной полости, расширение коронарных сосудов, сосудов легких и скелетных мышц; миотропное спазмолитическое действие; мочегонное действие; стимуляция секреции желез желудка; усиление липолиза, гликогенолиза, повышение основного обмена.</p>	<p>диарея, боль в животе. Психическая зависимость (теизм).</p>
--	--	--

Лекарственная зависимость - неодолимое стремление к приёму лекарственных веществ с целью улучшения самочувствия, повышения настроения, а также устранения неприятных переживаний или ощущений, обусловленных прекращением приема этих средств.

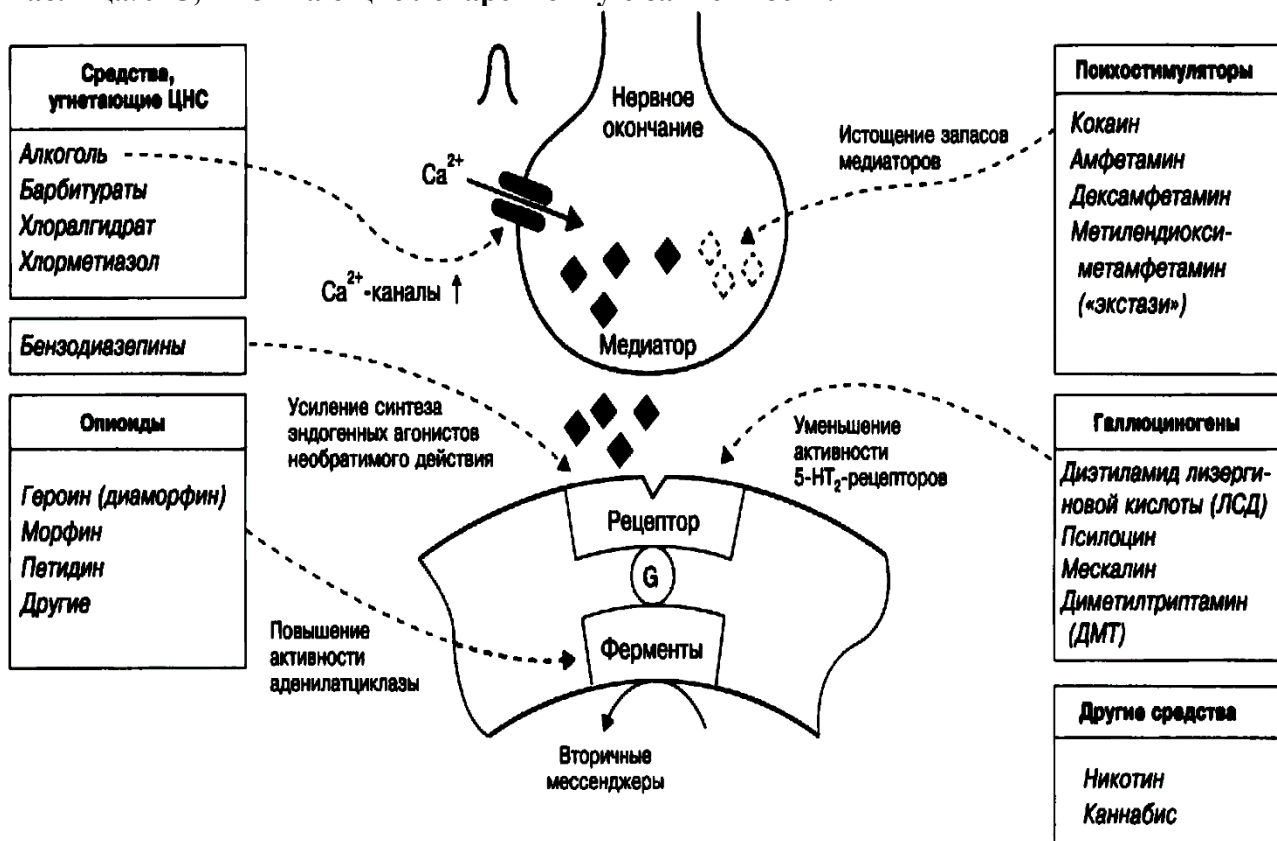
Формирование лекарственной зависимости зависит от многих факторов, в том числе от вида и механизма действия лекарственного вещества, способа его применения и индивидуальных особенностей организма. Быстрое поступление веществ в организм (например, внутривенное введение наркотических средств или курение кокаина и героина) ускоряет развитие лекарственной зависимости.

Лекарственная зависимость часто сочетается с развитием толерантности (снижением чувствительности организма к лекарству при его длительном применении), что приводит к необходимости постоянно увеличивать дозу вещества для достижения обычного эффекта.

Длительное применение лекарственных средств вызывает развитие гомеостатических адаптивных изменений в головном мозге, которые приводят к уменьшению активности лекарств. Адаптивные изменения имеют различный характер и проявляются:

- увеличением проницаемости Са-каналов мембран нейронов;
- истощением запасов нейромедиаторов;
- уменьшением активности рецепторов;
- изменениями в системе вторичных мессенджеров;
- усилением синтеза эндогенных агонистов необратимого действия.

Таблица. ЛС, вызывающие лекарственную зависимость.



Различают психическую и физическую лекарственную зависимость.

Психическая зависимость - состояние, при котором лекарственное вещество вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и требует периодического введения лекарственных веществ для нормализации психического состояния.

Синдром психической зависимости - патологическая потребность в употреблении лекарственных веществ во избежание нарушений психики (без соматических явлений абстиненции).

Физическая зависимость - адаптивное состояние, проявляющееся выраженными соматическими расстройствами при прекращении введения лекарственного вещества, вызывающего это состояние.

Синдром физической зависимости – состояние, характеризующееся развитием абстиненции после отмены лекарственного вещества или введения его антагонистов.

Абстиненция - комплекс расстройств, возникающих через определенное время после прекращения действия лекарственных веществ, вызывающих зависимость (психические и физические расстройства).

От лекарственной зависимости следует отличать явления „зависимости" при фармакотерапии заместительной и фармакотерапии хронических заболеваний (например, при отмене кортикостероидов у больных коллагенозами, нерегулярном применении инсулина у больных диабетом сахарным), что проявляется обострением течения заболевания, ухудшением состояния больного.

Основные группы лекарственных средств, вызывающих зависимость.

Алкоголь (спирт этиловый, примерно 250 миллионов зависимых в мире);
Опиоиды: морфин, героин, наркотические анальгетики (более двух миллионов зависимых в мире);
Каннабиноиды: марихуана, гашиш (примерно 25 миллионов зависимых в мире);
Седативные: бензодиазепины – транквилизаторы, снотворные – барбитураты (количество зависимых точно не подсчитано, так как их принимает большое количество соматических больных);
Кокаин и его производные (около семи миллионов зависимых в мире);
Стимуляторы: амфетамин, кофеин, эфедрон, экстази, кофе;
Галлюциногены: ЛСД, мескалин, псилоцибин;
Ароматические летучие вещества: средства бытовой химии, бензин;
Табак (никотинизм называют бытовой наркоманией).

Опиоиды

Наркотики, обладающие седативным, «затормаживающим» действием. К этой группе относятся природные и синтетические морфиноподобные соединения. Все природные наркотические средства опийной группы получают из мака. Вызывают состояние эйфории, спокойствия, умиротворения. Наркотические зависимости, вызываемые опиатами, очень трудно поддаются лечению.

-Героин - наиболее распространенный опийный наркотик. Наряду с очень сильным и ярко выраженным наркотическим эффектом обладает крайне высокой токсичностью и способностью быстро (после 2–3 приемов) формировать физическую зависимость.

-Маковая соломка - измельченные и высушенные части стеблей и коробочек мака. Соломка используется для приготовления раствора ацелированного опия.

-Ацелированный опий - готовый к употреблению раствор, полученный в результате ряда химических реакций. Имеет темно-коричневый цвет и характерный запах уксуса.

-Опий-сырец, специально обработанный сок растений мака, используется как сырье для приготовления раствора ацелированного опия. Вещество, напоминающее пластилин.

-Метадон - сильный синтетический наркотик опийной группы. Вещество в виде белого порошка или готового раствора.

Синдром абстиненции при злоупотреблении опиатами:

-непреодолимое стремление к приему опиатов;

-беспокойство, раздражительность;

-гипералгезия;

-судорожные сокращения, боли в мышцах;

-дисфория;

-лихорадка;

-артериальная гипертензия, тахикардия;

-тошнота, рвота, понос;

-расширение зрачков;

-бессонница;

отсроченные симптомы:

-стремление к приему опиатов;

-тревожность;

-бессонница.

Лечение опиатной зависимости:

Основной принцип - заместительная терапия:

-метадон - опиоид, практически не оказывает эйфоризирующего действия, действует длительно (24 ч), эффективен при приеме внутрь, занимает опиоидные рецепторы и препятствует проявлению эффектов героина при его приеме, в результате эйфория незначительна, нет абстиненции.

-бупренорфин - частичный агонист опиоидных рецепторов (μ -агонист, κ -антагонист), не вызывает дисфорию, в 30 раз активнее морфина, можно вводить сублингвально, при отмене - слабые признаки абстиненции.

антагонисты

-налоксон - действует 20-30 минут при внутривенном введении, используется для изменения вида лекарственной зависимости.

-налтрексон - действует 24 ч, эффективен при приеме внутрь, блокирует опиоидные рецепторы, используется для изменения вида лекарственной зависимости и лечения лекарственной зависимости.

-стабилизаторы сердечно-сосудистой системы

-клофелин (клонидин) - устраняет тошноту, рвоту, диарею.

-транквилизаторы.

Спирт этиловый

Этиловый спирт (C_2H_5OH).

-уменьшает проницаемость пресинаптических мембран нейронов для Ca^{2+} (повышая высвобождение медиаторов);

-потенцирует ГАМК-ергическое торможение.

В результате при длительном применении:

-отмечается повышение АД;

-аритмии, кардиомиопатия;

-развивается деменция;

-поражаются вены пищевода (варикозное расширение);

-снижение АДГ - повышение диуреза;

-расширение сосудов кожи;

-токсические поражения печени.

Синдром абстиненции проявляется в виде:

- тремора;

- делирия (длительные галлюцинации, выраженное возбуждение).

Лечение:

1. Интенсивная терапия острых состояний (интоксикация, абстиненция, психозы).

2. Превентивная (противорецидивная) терапия

-тетурам (дисульфирам) - вызывает - накопление ацетальдегида (возникают тошнота, рвота), обусловленные высокими концентрациями ацетальдегида;

-антагонисты опиоидных рецепторов (алкоголь - повышение концентрации β -эндорфинов);

-налтрексон (гидрохлорид): блок опиоидных рецепторов – препятствует действию β -эндорфинов, нет положительного подкрепления;

-соли Li;

-буспирон, флуоксетин (влияние на серотониновую передачу);

-глицин.

Никотин

Вред курения:

- нарушение мукоцилиарного клиренса (ХОБЛ);
- канцерогенез;
- никотин-лекарственная зависимость;
- риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Синдром абстиненции (продолжительность 2-3 недели) проявляется в виде:

- тяги к табакокурению;
- раздражительность, нарушение концентрации внимания,
- увеличение массы тела.

Лечение зависимости:

- заместительная терапия (часто малоэффективна);
- жевательная резинка с никотином провоцирует гастрит, язвы желудка и 12-перстной кишки.

Препараты конопли

Конопля произрастает в регионах с умеренно теплым климатом. Действующие вещества каннабиноиды. Воздействие - изменение сознания. В помещении надолго остается характерный запах жженной травы. Сохраняет этот запах и одежда.

- Марихуана - высушенная или сырая зеленая травянистая часть конопли.
- Гашиш - смесь смолы, пыльцы и измельченных верхушек конопли — смолистое вещество темно-коричневого цвета, похожее на пластилин. Содержит более 20% каннабиноидов. Все производные конопли относятся к группе нелегальных наркотиков и полностью запрещены.

Последствия употребления:

- неразбериха в мыслях, разочарованность, депрессия и ощущение изолированности;
- нарушение координации движения, памяти и умственных способностей;
- замедленное половое развитие и созревание, включая нарушения спермообразования и менструального цикла;
- при приеме большой дозы наркотика могут возникнуть галлюцинации и паранойя;-
- формирование зависимости, когда курение не приносит удовлетворения, но становится необходимым;
- провокация одновременного употребления алкоголя и перехода к более тяжелым наркотикам;
- бронхит, рак легких

Стимуляторы

Наркотики, обладающие психостимулирующим, «возбуждающим» действием. К этой группе относятся синтетические вещества, содержащие соединения амфетамина. В большинстве случаев вводятся внутривенно. Эти наркотики получают из лекарственных препаратов, содержащих эфедрин (солутан, эфидрина гидрохлорид). В природе эфедрин содержится в растении «эфедра». Действие наркотика продолжается 2–12 часов (в зависимости от типа вещества). Формируется психическая и физическая зависимость. Продолжительное употребление требует постоянного увеличения дозы наркотика. Обостряются вспыльчивость, злобность, агрессивность.

- Эфедрон - готовый к употреблению раствор, полученный в результате химической реакции.

Имеет розоватый либо прозрачный цвет и характерный запах фиалки.

-Первитин - готовый к употреблению раствор, полученный в результате сложной химической реакции. Маслянистая жидкость, имеющая желтый либо прозрачный цвет и характерный запах яблок.

-Эфедрин - кристаллы белого цвета, полученные из растения эфедры, применяется в лечебных целях, а также используется для приготовления эфедрона и первентина чаще всего путем манипуляций с лекарственными препаратами.

Последствия употребления амфетаминов:

-Головокружение, головные боли, ухудшение зрения и сильное потоотделение;

-инфаркты, инсульты;

-нервное истощение;

-значительные изменения психической деятельности и необратимые изменения головного мозга;

-поражения сердечно-сосудистой системы и всех внутренних органов: печени из-за низкого качества наркотиков - в них остается йод, марганцовка и красный фосфор, которые используются при приготовлении наркотика;

-риск заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитами из-за использования общих шприцев;

-значительное снижение иммунитета, опасность передозировки с тяжелыми последствиями, вплоть до смерти.

Кокаин

Психостимулятор растительного происхождения, получаемый из листьев растения коки.

-Кокаин - белый кристаллический порошок. Гидрохлорид кокаина легко растворяется в воде, поэтому его не только нюхают, но иногда вводят внутривенно или глотают.

-Крек - хрупкие пластинки, используется для курения. Крек чрезвычайно быстро формирует как физическую, так и психологическую зависимость.

Последствия употребления кокаина:

-Аритмия;

-кровотечения и другие повреждения носовой полости;

-атрофия слизистой полости носа и утрата обоняния;

-нарушения вкуса;

-глухота;

-параноидальные психозы, галлюцинации, агрессивность;

-смерть в результате нарушения сердечной деятельности (инфаркт миокарда) или остановки дыхания.

Галлюциногены

Неоднородная по происхождению и химическому составу группа психоделических препаратов, изменяющих сознание - ощущения, мысли, эмоции и восприятие (психодизлептики).

-ЛСД - синтетический наркотик, производное лизергиновой кислоты, содержащейся в спорынье. Бесцветный порошок без запаха или прозрачная жидкость без запаха, цвета и вкуса. Действие развивается через 30–60 минут и продолжается до 12 часов. Оказывает огромный галлюциногенный эффект в малых концентрациях - 30г. ЛСД достаточно для 300 000 тысяч человек.

-Псилоцин и псилоцибин - наркотические вещества, обладающие галлюциногенным эффектом. Содержатся в грибах-поганках. Для наступления наркотического эффекта достаточно принять 2 грамма сухих грибов. Главная опасность этого наркотика - его доступность.

Последствия употребления галлюциногенов:

Необратимые изменения в структуре головного мозга, психические нарушения различной степени тяжести, вплоть до полного распада личности. Даже однократный прием ЛСД может привести к изменению генетического кода и необратимо повредить головной мозг. Психические нарушения неотличимы от заболевания шизофренией. Наркотик накапливается в клетках мозга. Оставаясь там длительное время, он может и спустя несколько месяцев вызывать те же ощущения, что и непосредственно после приема. Действие наркотика продолжается 2-12 часов (в зависимости от типа вещества). Формируется психическая и физическая зависимость. Продолжительное употребление требует постоянного увеличения дозы наркотика. Обостряются вспыльчивость, злобность, агрессивность. Со временем появляется необоснованная тревожность и подозрительность. Возможны попытки суицида.

Экстази

«Экстази» - общее название для группы синтетических наркотиков-стимуляторов амфетаминовой группы, часто с галлюциногенным эффектом. Белые, коричневые, розовые и желтые таблетки или разноцветные - капсулы содержат около 150 мг препарата. «Экстази» - дорогой наркотик, и обычно его потребители переходят на систематический прием героина или амфетаминов.

Последствия употребления:

- психическая зависимость;
- депрессия, вплоть до самоубийства;
- физическое и нервное истощение;
- страдает нервная система, сердце, печень, дистрофия внутренних органов;
- изменение генетического кода;
- возможны смертельные исходы от обезвоживания, перегрева организма, острой почечной недостаточности.

Снотворные средства

Группа седативных (успокаивающих) и снотворных веществ, встречающихся в виде официальных препаратов, обычно таблеток или капсул. Существует много разновидностей, наиболее опасны - производные барбитуровой кислоты, но и другие, более или менее свободно продающиеся в аптеках препараты (феназепам, реланиум, реладорм), могут вызвать психическую и физическую зависимость. Снотворные обычно принимаются внутрь, но иногда их вводят внутривенно. Особенно опасны при использовании вместе с алкоголем.

Последствия употребления снотворных средств:

- Стойкая бессонница;
- повреждение головного мозга, клинически сходное с эпилепсией;
- психозы с галлюцинациями, бредом преследования;
- дистрофия сердечной мышцы;
- истощение печени;
- смерть от передозировки и от быстрого отказа от больших доз.

Ингалянты

Летучие ароматические вещества наркотического действия. Содержатся в препаратах бытовой химии: красителях, растворителях, клее, бензине, лаке для волос, средствах от насекомых. Сами по себе они к наркотикам не относятся. Опьяняющее действие возможно, если количество вещества, поступившее в организм, очень велико.

Последствия употребления ингалянтов:

- чихание, кашель, насморк, носовые кровотечения;
- тошнота;
- нарушение сердечного ритма и боли в области грудной клетки;
- потеря координации, равновесия;
- токсическое поражение печени через 8-10 месяцев непрерывного применения;
- необратимое поражение головного мозга;
- частые и тяжелые пневмонии.

Литература.

Основная литература:

1. Клиническая фармакология. Учебник. Под. ред. Кукеса В.Г. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008, 2013, 2015.

Дополнительная литература

1. Вебер В.Р. Клиническая фармакология: учеб. пособие - М. : Медицина, 2009, 2011 / «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785225100063.html>
2. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
3. Лекарственные средства, влияющие на функции ЦНС. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.Г. Козлова.- М.: РГМУ, 2006- 44 с.
4. Болиева Л.З., Гонобоблева Т.Н., Арчегова Э.Г., Филиппова Ю.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: учеб. пособие - Владикавказ, 2015. УМО № 47/05.05-21 от 28.09.2015 / ЭБ СОГМА.
5. Болиева Л.З. Противоаллергические средства: учеб. пособие.- Владикавказ, 2007. УМО-693 от 24.10.2007.
6. Болиева Л.З., Гаппоева Э.Т. Лечение аллергического ринита. Учебное пособие. - Владикавказ, 2007. УМО-693 от 24.10.2007

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

1. Государственный реестр лекарственных средств: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>
2. ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора. Обращение лекарственных средств: <http://www.regmed.ru>
3. Фонд фармацевтической информации: <http://www.drugreg.ru>
4. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: <http://www.vidal.ru>
6. Сайт Главного внештатного специалиста - клинического фармаколога Министерства здравоохранения и социального развития РФ - <http://www.clinpharmrussia.ru>
7. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины.
 1. <http://www.osdm.org/index.php>
 8. Московский центр доказательной медицины. <http://evbmed.fbm.msu.ru/>
 9. Сайт «Формулярная система России». <http://www.formular.ru>