

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Кафедра фармакологии с клинической фармакологией*

**СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ  
ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ, ВОСПАЛЕНИЕ И  
МЕТАБОЛИЗМ**

Болиева Л.З., Бязрова С.С. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ, ВОСПАЛЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ. Учебно-методическое пособие.- Владикавказ, 2017.- 52 с.

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы обучающихся в аспирантуре по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология. Пособие содержит обучающие и контролирующие элементы по разделу «Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов, воспаление и метаболизм».

**Рецензенты:**

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

Морозов В.А. – к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.

**Цель занятия.** Изучить классификацию, механизмы действия стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

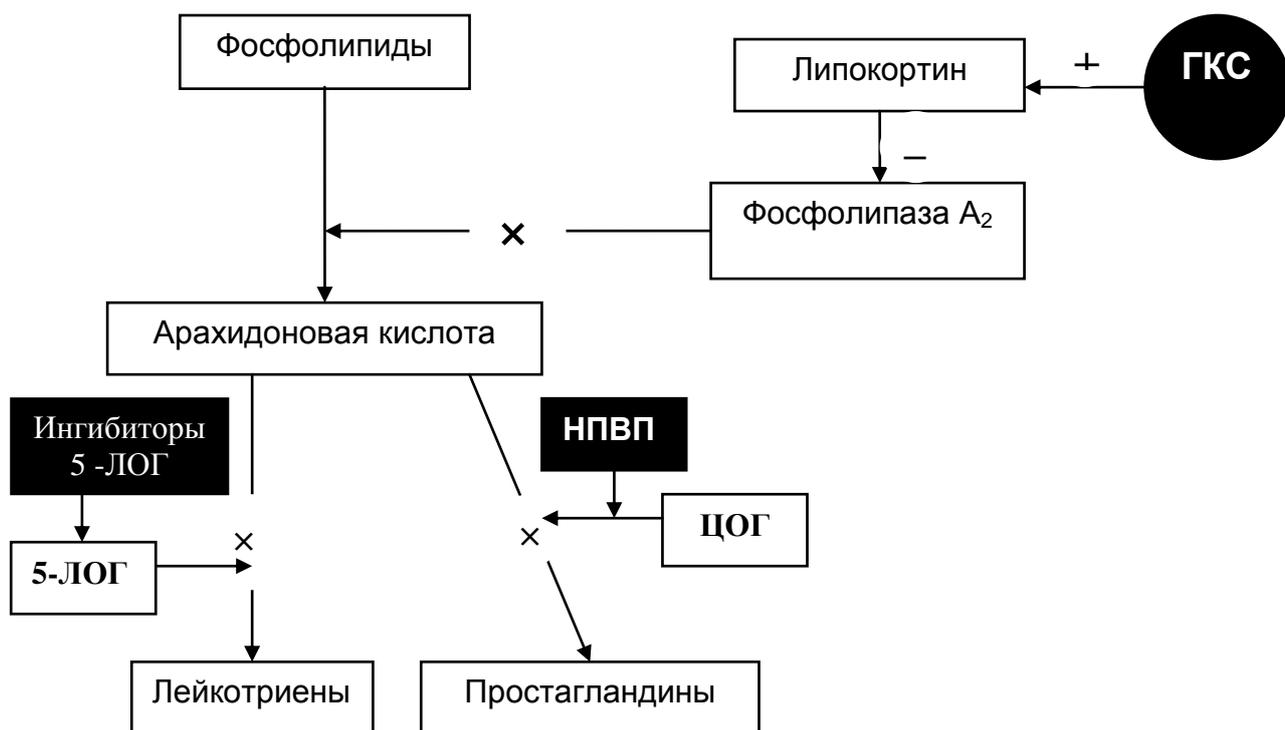
**Контрольные вопросы:**

1. Классификация глюкокортикоидов.
2. Механизмы противовоспалительного, противоаллергического и иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов.
3. Фармакологические эффекты глюкокортикоидов.
4. Лекарственные формы глюкокортикоидов и показания к применению.
5. Побочные эффекты и противопоказания к применению глюкокортикоидов.
6. Механизм противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия препаратов.
7. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов.
8. Механизм действия и фармакологические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов.
9. Показания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.
10. Побочные эффекты, противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.
11. Возможности профилактики и коррекции побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов.

Воспаление – патологический процесс, развивающийся в органах и тканях в ответ на действие повреждающих факторов. Воспаление регулируется многими эндогенными биологически активными веществами, т.н. медиаторами воспаления, наиболее важными среди которых являются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), цитокины, биогенные амины, комплемент, брадикинин, нейропептиды. В связи с этим фармакологическая регуляция воспаления направлена чаще всего на подавление процессов синтеза и высвобождения указанных медиаторов.

Большой интерес представляют вещества, подавляющие образование эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов, общим предшественником которых является арахидоновая кислота. Процесс образования и метаболизма арахидоновой кислоты, а также точки приложения действия основных групп противовоспалительных средств представлены на рисунке 1.1.

Рисунок 1.1. Влияние основных групп противовоспалительных средств на биосинтез эйкозаноидов



### 1.1. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

**Механизм действия.** ГКС пассивной диффузией проникают через клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются со специфическим рецептором. Активированный комплекс ГКС-рецептор может проникать в ядро клетки, где происходит его связывание с определенными участками ДНК и последующая специфическая модуляция клеточных эффектов посредством прямой или не прямой регуляции транскрипции определенных генов-мишеней. Указанные гены ответственны за синтез белковых молекул, вовлеченных практически во все звенья воспаления, при этом ГКС тормозят синтез так называемых провоспалительных веществ и усиливают синтез белков, обладающих противовоспалительной активностью (рисунок 1.2., таблица 1.1).

Рисунок 1.2. Механизм действия ГКС

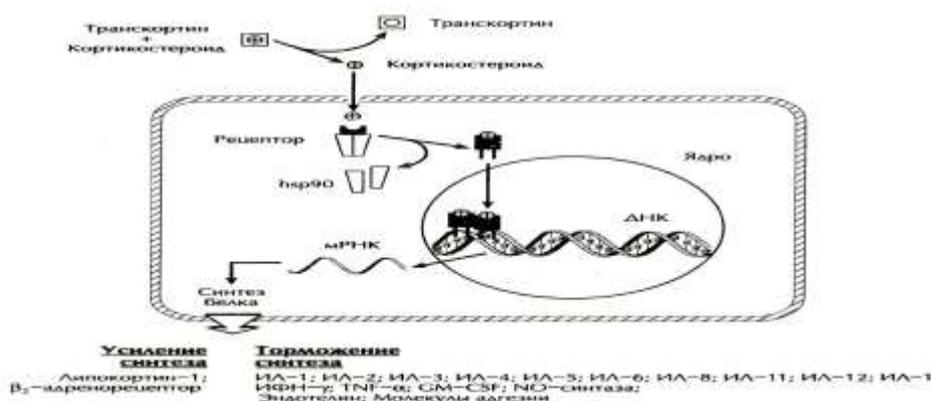


Таблица 1.1. Влияние ГКС на экспрессию генов некоторых веществ, принимающих участие в развитии воспаления

Подавление	Усиление
Цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ГМ-КСФ	Липокортин
Эластаза	Ингибитор активатора плазминогена
Активатор плазминогена	Вазокортин
Металлопротеазы	Нейтральная эндопептидаза
Циклооксигеназа	Рецепторы для гормонов и цитокинов
Синтаза NO	Ангиотензинпревращающий фермент
Молекулы адгезии	

### Противовоспалительное действие ГКС в очаге воспаления

Торможение или подавление:

- миграции лейкоцитов в очаг воспаления
- продукции цитокинов
- тромбоцитарного активированного фактора
- IgE-зависимого освобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов
- миграции и дегрануляции тучных клеток
- функции бокаловидных клеток и слизистых желез эпителия
- экспрессии молекул адгезии
- уровня лейкотриенов
- содержания простагландинов
- миграции и количества эозинофилов
- продукции оксида азота
- проницаемости капилляров
- проницаемости мембран лизосом
- реактивности фибробластов и эндотелиальных клеток

### Основные фармакологические эффекты ГКС

- Противовоспалительное, противоаллергическое (см. выше)
- Задержка в организме натрия и воды, усиление секреции калия
- Стимуляция глюконеогенеза, гипергликемия, глюкозурия.
- Усиление процессов катаболизма, угнетение синтеза белка
- Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу
- Угнетение всасывания кальция в кишечнике, гиперкальциурия, усиление выхода кальция из костной ткани
- Повышение АД
- Лимфопения, моноцитопения, эозинопения. Повышение числа нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов.
- Атрофия кожи, замедленное заживление ран
- Иммунодепрессивное действие:
  - снижение числа лимфоцитов в периферической крови
  - усиление апоптоза Т- и В-лимфоцитов
  - подавление пролиферации Т-лимфоцитов
  - снижение функции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов
  - подавление активности тирозинкиназ
  - угнетение активности системы комплемента
  - торможение образования иммунных комплексов
  - снижение уровня иммуноглобулинов (высокие дозы ГКС)

**Таблица 1.3. Препараты глюкокортикостероидов**

Препараты	Показания к применению	Побочные эффекты, противопоказания
<p><b>Системные ГК:</b> короткого действия: <i>гидрокортизона гемисукцинат, преднизолон, метилпреднизолон;</i> средней продолжительности: <i>триамцинолон;</i> длительного действия: дексаметазон, бетаметазон</p>	<p>Острая надпочечниковая недостаточность; острые аллергические реакции (анафилактический шок, токсикодермия, крапивница, ангионевротический отек); астматический статус, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром; инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком; тиреотоксический криз; злокачественные новообразования; заболевания системы крови; ревматические заболевания; аллергические и воспалительные заболевания глаз; язвенный колит, аутоиммунные заболевания печени и почек, и др.</p>	<p>Атрофия кожи, угри, нарушения заживления ран, миопатии, остеопороз, неустойчивое настроение, психозы, повышение внутричерепного давления, бессонница, артериальная гипертензия, тромбоэмболии, стероидные язвы ЖКТ, кровотечения, перфорации, задержка роста у детей, стероидный диабет, нарушения менструального цикла, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отеки, гипокалиемия, глаукома, повышение восприимчивости к инфекциям, оппортунистические инфекции, стертое течение инфекций, увеличение массы тела, повышение аппетита, синдром Кушинга. <i>Осложнения, связанные с прекращением лечения:</i> обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность.</p>
<p>Топические ГКС (для местного применения) Ингаляционные: <i>беклометазон, будесонид, флутиказон</i></p> <p>Интраназальные (назальные спреи)</p> <p>Глазные капли</p> <p>Мази, кремы, лосьоны</p>	<p>Бронхиальная астма (профилактика приступов), хроническая обструктивная болезнь легких.</p> <p>Аллергический ринит, поллиноз</p> <p>Аллергический конъюнктивит</p> <p>Аллергические заболевания кожи</p>	<p><i>Местные:</i> кандидоз полости рта и горла, охриплость, парадоксальный бронхоспазм (требуется отмены препарата). <i>Системные</i> (в редких случаях при длительном применении высоких доз): снижение функции коры надпочечников, задержка роста у детей, катаракта, глаукома.</p> <p>Охриплость голоса, сухость в носу, реакции гиперчувствительности, кандидоз полости носоглотки, в отдельных случаях - кровянистые выделения из носа.</p> <p>Незначительное жжение, небольшая гиперемия, слезотечение. При длительном применении возможны вторичная вирусная или грибковая инфекции, развитие стероидной катаракты и глаукомы. При накожном применении: зуд, раздражение кожи, контактная экзема, стероидные угри, пурпура. При длительном применении мази – развитие вторичных инфекционных поражений. При нанесении на большие поверхности и длительном применении возможны системные проявления.</p>

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

**!** Абсолютных противопоказаний для назначения глюкокортикостероидов, за исключением индивидуальной непереносимости, не существует

Относительные противопоказания для глюкокортикостероидной терапии:

- |   |   |
|---|---|
| 1. Тяжелая артериальная гипертензия             | 8. Сердечная недостаточность II-III ст. |
| 2. Вирусные инфекции                            | 9. Синдром Кушинга                      |
| 3. Выраженные дистрофические изменения миокарда | 10. Системный микоз                     |
| 4. Остеопороз                                   | 11. Тромбофлебиты                       |
| 5. Период вакцинации                            | 12. Туберкулез                          |
| 6. Психические заболевания                      | 13. Язвенная болезнь                    |
| 7. Сахарный диабет                              | 14. Детский возраст                     |
|   | 15. I триместр беременности, лактация   |

### 1.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике.

**Таблица 1.4.** Основные эффекты простагландинов в организме человека

Простагландин	Рецептор	Эффект
ПГЕ <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub>	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP <sub>2</sub>	Расслабление мышц сосудов, бронхов и ЖКТ
	EP <sub>3</sub>	Сокращение мышц бронхов, матки; гастропротекторное действие (угнетение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи); торможение липолиза; снижение выделения медиаторов в вегетативной нервной системе
	-	Повышение температуры тела; угнетение пролиферации Т-лимфоцитов; угнетение активации макрофагов
ПГF <sub>2</sub>	FP	Сокращение матки
ПГD <sub>2</sub>	DP	Вазодилатация (мезентериальных, коронарных, почечных сосудов) или вазоконстрикция (легочных сосудов); антиагрегантный эффект, расслабление матки и ЖКТ
ПГI <sub>2</sub> (простациклин)	IP	Угнетение агрегации тромбоцитов, вазодилатация
ТХА <sub>2</sub> (тромбоксан)	TP	Стимуляция агрегации тромбоцитов, вазоконстрикция

**! Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции:**

- вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие;
- сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, серотонину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- увеличивают выход ферментов из лизосом, активируют ферменты коллагеназу и металлопротеиназы.

**! ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВСЕХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ – УГНЕТЕНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ**

Несмотря на различия в химической структуре, все НПВП имеют общие терапевтические и побочные эффекты, что объясняется единым механизмом действия. В 1971 году было показано, что ацетилсалициловая кислота подавляет активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокирует синтез ПГ из арахидоновой кислоты. Позднее было обнаружено, что существует по меньшей мере две изоформы ЦОГ. ЦОГ-1 является «конституциональной» формой фермента, постоянно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме клеток и обеспечивает синтез ПГ, участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекции, агрегации тромбоцитов, со-стоянии почечного кровотока, клубочковой фильтрации, выведении ионов и воды, тонуса матки, сперматогенеза и др.). ЦОГ-2 – «индуцируемая» форма фермента, активность которого возрастает в 10-80 раз при воспалении. Образуемые под влиянием ЦОГ-2 ПГ принимают участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. В связи с этим, J. R Vane (1994) сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1.

### **Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)**

Производные салициловой кислоты

*Кислота ацетилсалициловая*

Производные антралиновой кислоты

*Кислота мефенамовая*

*Кислота флуфенамовая*

Производные пиразолона

*Бутадион*

*Метамизол натрия*

Производные индолуксусной кислоты

*Индометацин*

Производные фенилуксусной кислоты

*Диклофенак-натрий*

Производные фенилпропионовой кислоты

*Ибупрофен*

*Кетопрофен*

Производные нафтилпропионовой кислоты

*Напроксен*

Оксикамы

*Пироксикам*

*Лорноксикам*

Таблица 1.5 Нестероидные противовоспалительные препараты

Препараты	Механизм действия и фармакологические эффекты	Показания к применению	Побочные эффекты, противопоказания
Неизбирательные ингибиторы ЦОГ	<p><i>Противовоспалительное действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибирование ЦОГ → угнетение синтеза ПГ</li> <li>- ЦОГ-независимые механизмы противовоспалительного действия НПВП: подавление синтеза и экспрессии молекул адгезии, стабилизация лизосом, антиоксидантный эффект, подавление синтеза окиси азота (NO).</li> </ul> <p><i>Анальгезирующее действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нарушение синтеза простагландинов;</li> <li>- нарушение процессов освобождения и активизации медиаторов боли;</li> <li>- понижение активности протеолитических ферментов.</li> </ul> <p><i>Жаропонижающее действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- подавление активности ЦОГ-2 → уменьшение синтеза ПГЕ<sub>2</sub> → восстановление равновесия центров теплопродукции и теплоотдачи;</li> <li>- расширение сосудов кожи и повышение теплоотделения.</li> </ul>	Ревматические заболевания, неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата, воспаления, болевой синдром средней интенсивности (головная, зубная боль, дисменорея и др.), почечная и печеночная колики, лихорадка, в качестве антиагреганта (кислота ацетилсалициловая).	Геморрагический синдром, поражение слизистой ЖКТ, бронхоспазм, нарушение функции почек, печени, нарушение родовой деятельности, угнетение кроветворения (производные пиразолона).
Избирательные ингибиторы ЦОГ-2: <i>мелоксикам, нимесулид, целекоксиб</i>	Селективно ингибирует ЦОГ-2, подавляет синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетает перекисное окисление липидов, ингибирует высвобождение миелопероксидазы. Не влияет на гемостаз.	Ревматоидный артрит, реактивные артриты, остеоартроз, бурситы, тендиниты; болевой синдром средней интенсивности.	Диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, эзофагит, гастродуоденальные язвы, запор, диарея, метеоризм; головокружение, головная боль, сонливость; отеки, повышение АД, повышение креатинина и/или мочевины в сыворотке крови, угнетение кроветворения, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

## Задания для самоконтроля

**I.** К ингаляционным глюкокортикостероидным относятся все, кроме:

1) будесонида; 2) кромогликата натрия; 3) беклометазона; 4) флунизолида.

**II.** Основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных средств является:

1) антипростогландиновый; 2) антибактериальный; 3) антигистаминный; 4) торможение реакции антиген-антитело

**III.** Основными побочными эффектами всех нестероидных противовоспалительных средств являются:

1) гастротоксический; 2) гепатотоксический; 3) нефротоксический; 4) кардиотоксический.

**IV.** Минералокортикоидный эффект наиболее выражен у:

1) преднизолона; 2) полькортолона; 3) дексаметазона; 4) триамсинолона

**V.** Как влияют ГКС на клеточный состав крови?

1) увеличивают число лимфоцитов; 2) уменьшают число лимфоцитов; 3) увеличивают число нейтрофилов; 4) уменьшают число нейтрофилов; 5) увеличивают число эозинофилов; 6) уменьшают число эозинофилов.

**VI.** Отметить ответы, соответствующие вопросам:

1. Средство, ингибирующее фосфолипазу  $A_2$
  2. Средства, противовоспалительное действие которого связано с избирательным подавлением активности ЦОГ-2
  3. Средство, оказывающее наиболее выраженное противовоспалительное действие
  4. Средства, неизбирательно ингибирующее ЦОГ-1 и ЦОГ-2
  5. Средство, оказывающее наиболее выраженное гематотоксическое действие
- |                     |                              |
|---------------------|------------------------------|
| А. Индометацин      | Д. Диклофенак-натрий         |
| Б. Преднизолон      | Е. Целекоксиб                |
| В. Мелоксикам       | Ж. Кислота ацетилсалициловая |
| Г. Метамизол натрия |                              |

**VII.** Побочные эффекты кислоты ацетилсалициловой:

1) нарушения слуха; 2) аллергические реакции; 3) лейкопения; 4) диспепсические явления; 5) изъязвление желудочно-кишечного тракта; 6) желудочные кровотечения; 7) отеки; 8) угнетение дыхания.

**VIII.** Отметить особенности целекоксиба по сравнению с диклофенаком натрия:

1) более избирательно, в сравнении с диклофенаком, ингибирует ЦОГ-2; 2) в равной степени ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2; 3) по противовоспалительной активности сопоставим с диклофенаком; 4) по противовоспалительной активности уступает диклофенаку; 5) реже вызывает поражения слизистой желудочно-кишечного тракта; 6) чаще вызывает нарушение функции печени.

**IX.** При лечении производными пипразолона развиваются следующие побочные эффекты:

1) нарушения слуха; 2) аллергические реакции; 3) лейкопения; 4) диспепсические явления; 5) изъязвление желудочно-кишечного тракта; 6) желудочные кровотечения; 7) отеки; 8) угнетение дыхания.

**X.** Блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов блокируют следующие эффекты гистамина;

1) расширение сосудов; 2) усиление желудочной секреции; 3) зуд кожи; 4) понижение АД; 5) повышение проницаемости капилляров; 6) спазм бронхов.

**XI.** При аллергических реакциях замедленного типа применяют:

1) кромогликат-натрия; 2) блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов; 3) глюкокортикоиды; 4)  $\beta_2$ -адреномиметики; 5) цитостатики; 6) препараты интерферонов.

**XII.** Отметить побочные эффекты, которые могут наблюдаться при применении антигистаминных препаратов I поколения:

1) сухость во рту; 2) общая слабость; 3) головокружение; 4) нарушения ритма сердца; 5) бронхоспазм; 6) понижение АД; 7) седативное действие.

**XIII.** Преимущества антигистаминных препаратов 2-го поколения:

1) высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам; 2) высокая проходимость через гемато-энцефалический барьер; 3) отсутствие седативного действия; 4) отсутствие привыкания; 5) одновременная блокада М-холинорецепторов; 6) все перечисленное.

**XIV.** Определите препарат по следующим свойствам:

1) относится к группе противоаллергических средств; 2) блокирует  $H_1$ -рецепторы; 3) хорошо растворим в жирах; 4) оказывает выраженное седативное действие; 5) при передозировке может вызвать возбуждение ЦНС и судороги.

**XV.** Определите препарат по следующим свойствам:

1) усиливает миграцию предшественников Т-лимфоцитов и их созревание в тимусе; 2) обладает иммуностимулирующей, антистрессорной и анальгезирующей активностью; 3) применяется при инфекционных, гнойно-септических и аутоиммунных процессах; 4) может вызывать «гриппоподобный» синдром.

### **Ситуационные задачи**

1. Больной Т., 40 лет, поступил в клинику с желудочным кровотечением. Из анамнеза стало известно, что пациент страдает язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 10 лет. За неделю до госпитализации принимал для снижения температуры препарат Х. Препарат какой группы мог принимать больной? Каков механизм поражения слизистой желудка?

2. Больной ревматоидным артритом, получавший в течение полугода соответствующую противовоспалительную терапию, стал отмечать нарушения сна, увеличение массы тела. При обследовании выявлены артериальная гипертензия,

гипергликемия, лимфоцитопения, эозинопения. Какой препарат получал больной? Каковы причины возникших осложнений?

**Выписать:**

1. Противовоспалительное средство при ревматоидном артрите.
2. Противовоспалительное средство больному с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Блокатор гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, угнетающий ЦНС.
4. Нестероидное средство базисной терапии бронхиальной астмы для ингаляций.
5. Средство для профилактики гриппа.
6. Средство для подавления реакции отторжения трансплантата.
7. Средство неотложной терапии при анафилактическом шоке.
8. Иммуномодулятор – препарат вилочковой железы.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

**Цель занятия.** Ознакомиться с основными принципами терапии заболеваний органов дыхания. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику средств, применяемых при различных патологических состояниях органов дыхания, побочные эффекты, противопоказания к назначению.

**Контрольные 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.

### СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ДЫХАНИЕ

**Таблица 2.1.** Средства, стимулирующие дыхание

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Показания к применению	Побочные Эффекты
Прямого действия: <i>бемегрид,</i> <i>этимизол, кофеин,</i> <i>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 посленаркозном периоде.	Тошнота, рвота, судороги, мышечные подергивания, тревожность. Бемегрид, кордиамин, камфора имеют небольшую широту терапевтического действия.
Рефлекторного действия: <i>цититон,</i> <i>лобелина</i> <i>гидрохлорид</i>	Возбуждение N-холинорецепторов синокаротидной зоны → афферентные импульсы в продолговатый мозг → повышение активности дыхательного центра.	Этимизол – в психиатрической практике.	
Смешанного действия: <i>кордиамин,</i> <i>карбоген</i>	Центральный эффект + рефлекторное действие с хеморецепторов синокаротидной зоны.		

## 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 2.2.** 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>глицина 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 2.3.** 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 дополнительное противовоспалительное действие.	Тошнота. Препараты термопсиса, ипекакуаны рефлекторно стимулируют рвотный центр и в больших дозах вызывают рвоту. <i>Противопоказания:</i> язвенная болезнь
Прямого действия: <i>калия йодид, натрия йодид, натрия</i>	При приеме внутрь выделяются слизистой дыхательных путей → стимуляция секреции бронхиальных желез, разжижение мокроты, повышение	Раздражение слизистых оболочек. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность к

<i>гидрокарбонат</i>	двигательной активности мерцательного эпителия	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, химотрипсин</i>	Разрывают пептидные связи в белковых молекулах	Раздражение слизистых дыхательных путей, охриплость голоса, аллергические реакции
<i>Альфа дорназа (Пульмозим)</i>	Рекомбинантный препарат $\alpha$ -дезоксирибонуклеазы ( $\alpha$ -ДНКазы), вызывает деполимеризацию внеклеточной ДНК у больных муковисцидозом	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  $\beta_2$ -адренорецепторы ( $\beta_2$ -адреномиметики или  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 2.4.** 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 2.5.** 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 <sub>1</sub> -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-липоксигеназы. 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 2.1.** Механизм действия антилейкотриеновых средств



## СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Таблица 2.6.** Бронхолитики

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
$\beta_2$ -адреномиметики короткого действия: <i>сальбутамол, фенотерол</i> - дозированный аэрозоль для ингаляций, таблетки и сироп для приема внутрь	Активация $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ снижение тонуса гладких мышц	Редко: сухость слизистых. С осторожностью при глаукоме.
<i>Беродуал</i> - фенотерол + ипратропия бромид	Активация $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов + блокада $M_3$ -холинорецепторов $\rightarrow$ снижение тонуса гладких мышц	- // -
Метилксантины: <i>теофиллин, аминофиллин</i>	Ингибирование всех изоформ фосфодиэстеразы $\rightarrow$ $\uparrow$ цАМФ. Блокада $A_1$ рецепторам аденозина. $\uparrow$ уровня циркулирующего адреналина. $\downarrow$ транспорта ионов кальция $\downarrow$ 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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.

## 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*.

## Задания для самоконтроля

**I.** Терапевтический эффект кромогликата натрия при бронхиальной астме обусловлен:

1) бронходилатирующим действием; 2) стабилизацией мембран тучных клеток; 3) антигистаминным действием; 4) стероидоподобным действием

**II.** Кромогликат натрия является препаратом выбора у больных с:

1) тяжелой формой бронхиальной астмы; 2) среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы; 3) легкой астмой; 4) при любой степени тяжести

**III.** К побочным эффектам кромогликата натрия, требующим его отмены при бронхиальной астме, относятся:

1) сухость во рту; 2) неприятный вкус; 3) приступообразный кашель после ингаляции; 4) приступ бронхоспазма после ингаляции.

**IV.** Наиболее частым побочным эффектом при применении ингаляционных кортикостероидов является:

1) развитие ротоглоточного кандидоза; 2) увеличение массы тела; 3) развитие остеопороза; 4) субкапсулярная катаракта.

**V.** Препарат беродуал представляет собой комбинацию:

1) ипратропиума бромид и фенотерола; 2) ипратропиума бромид и сальбутамола; 3) кромогликата натрия и фенотерола; 4) кромогликата натрия и сальбутамола.

**VI.** К побочным эффектам адреномиметиков, требующим прекращения их приема относится:

1) головная боль; 2) тремор; 3) нарушение сна; 4) повышение АД с развитием гипертонического криза.

**VII.** Фармакодинамические эффекты теофиллина включают все, кроме:

1) бронходилатирующего действия; 2) увеличения мукоцилиарного клиренса; 3) способности стимулировать дыхание и сердечную деятельность; 4) способности вызывать повышение давления в малом круге кровообращения.

**VIII.** Основное отличие амброксола от бромгексина заключается в:

1) большей муколитической активности; 2) меньшей токсичности; 3) возможности применения у детей; 4) наличии рефлекторного механизма действия

**IX.** Определите препарат, который:

1) угнетает кашлевой центр; 2) снижает активность дыхательного центра; 3) снижает моторику и перистальтику ЖКТ; 4) может вызывать лекарственную зависимость; 5) может вызывать бронхоспазм и запор.

**X.** Определите препарат, который:

1) блокирует М-холинорецепторы; 2) обладает более выраженной бронхолитической активностью, чем атропин; 3) меньше, чем атропин, снижает секрецию бронхиальных желез; 4) практически не всасывается с поверхности слизистой бронхов.

### **Ситуационные задачи**

1. У больного Ш., 41 года, страдающего атопической бронхиальной астмой легкого течения, за последние 7 дней наблюдалось прогрессирующее затруднение дыхания и возобновление приступов экспираторного удушья. Для купирования приступов пользовался сальбутамолом (дозированный аэрозоль для ингаляций) до 12-14 раз в сутки. Эффект был кратковременным (на 10-15 минут). На 3-й день развился тяжелый приступ удушья, усугубившийся после ингаляции сальбутамола, развилась тахикардия. С чем связано развитие приступа после ингаляции адреномиметика? Как следует назначать ингаляционные  $\beta$ -агонисты и почему? Какие препараты следует применить для устранения развившихся побочных эффектов?

2. При приеме противокашлевого средства больной почувствовал онемение во рту. Какой препарат был назначен пациенту? О каких его особенностях нужно было сообщить больному?

3. У больного, страдающего язвенной болезнью, диагностировано обострение хронического бронхита. Был назначен препарат, после приема которого у пациента появились боли в эпигастрии и изжога. Какое средство и с какой целью было назначено больному? Каков механизм его действия? Чем можно объяснить обострение язвенной болезни? Каким средством можно заменить назначенный препарат?

### **Выписать:**

1. Средство для купирования приступа бронхоспазма.
2. Средство миотропного действия для лечения бронхиальной астмы.
3. Глюкокортикоид для базисной терапии бронхиальной астмы.
4. Противокашлевое средство центрального действия.
5. Противокашлевое средство периферического действия.
7. Отхаркивающее средство рефлекторного действия.
8. Муколитик.
10. Стимулятор дыхания центрального действия.

## СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

Цель занятия. Составить полное представление о ЛС, влияющих на аппетит, применяемых при нарушениях функции желез желудка и поджелудочной железы, действующих на моторику ЖКТ. Усвоить материал о рвотных и противорвотных, желчегонных и слабительных средствах.

### Контрольные 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  $H_2$ -рецепторов, применение их в лечении язвенной болезни;
  - особенности действия ингибиторов протонного насоса омепразола, лансопризола;
  - 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 (М-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,  $H_1$ -гистаминблокирующим и М-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 3.1. 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 pH не выше 4,0 (оптимально, чтобы при приеме антацидов pH желудочного сока был 3,0-3,5), что не нарушает переваривания пищи.

**!** Системные антациды - это средства, способные всасываться, поэтому они проявляют свое действие не только в желудке, но и способны привести к развитию алкалоза в организме в целом (системного алкалоза). Несистемные антациды не всасываются, а потому способны нейтрализовать кислотность только в желудке, не влияя на кислотно-основное состояние организма.

**Таблица 3.2.** Средства, применяемые для лечения язвенной болезни

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, понижающие функцию желез желудка</i>		
М-холино-блокаторы а) неизбирательного действия: <i>атропин, платифиллин</i> б) М <sub>1</sub> -холиноблокаторы: <i>пирензепин (гастроцепин)</i>	а) неизбирательная блокада М-ХР желудка → ↓базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты. б) избирательная блокада М <sub>1</sub> -ХР парасимпатических ганглиев желудка и париетальных клеток (G-клеток), продуцирующих гастрин → ↓базальной и стимулированной пентагастрином и инсулином желудочной секреции.	Тахикардия; сухость слизистых; нарушение зрения.
Н <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы I поколение – <i>циметидин</i> , II – <i>ранитидин</i> , III – <i>фамотидин (квамател)</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, лансопразол, пантопразол</i>	Избирательное ↓ активности Н <sup>+</sup> ,К <sup>+</sup> - 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 (де-нол), сукральфат</i> 2) <i>мизопростол (простагландин E<sub>2</sub>, сайтотек)</i> 3) <i>карбенексолон</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
Вяжущие: <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 нарушениями вестибулярными (профилактика и лечение морской и воздушной болезней), болезнь Меньера.	Глаукома.
Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов: <i>димедрол, дипразин, меклозин</i>	Блокада H <sub>1</sub> -гистаминорецепторов рвотного центра.	Рвота, вызванная нарушениями вестибулярными.	Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома.

Препараты	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Блокаторы серотониновых 5-HT <sub>3</sub> рецепторов: <i>ондансетрон</i>	Блокада центральных и периферических серотониновых 5-HT <sub>3</sub> – рецепторов.	Профилактика рвоты при проведении химио- и лучевой терапии у онкобольных.	Диспепсия, головокружение, запоры, повышение АД.
<i>Метоклопрамид</i>	Специфическая блокада дофаминовых (D <sub>2</sub> ), а также серотониновых (5-HT <sub>3</sub> ) 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 3.4.** 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; корневница 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 E, сирепар, витамин B<sub>12</sub>, витамин B<sub>15</sub>.</i></p>	<p>Улучшение функции печени, усиление внутриклеточного обмена веществ, препятствие жировой инфильтрации печени, стимуляция регенерации гепатоцитов, восстановление поврежденных мембран гепатоцитов.</p>	<p>Гепатиты, цирроз, жировая дистрофия печени.</p>
<i>Холелитолитические средства</i>		
<p><i>Хенодезоксихолевая кислота (хенофальк), урсодезоксихолевая кислота (урсофалк)</i></p>	<p>Торможение ферментативного синтеза холестерина с последующим снижением концентрации холестерина в желчи, постепенное растворение холестериновых камней.</p>	<p>Холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря диаметром не более 2 см (R-негативные камни)</p>

## 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 дегидрохоловую 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,  $\alpha$ -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).

### Задания для самоконтроля

**I.** Отметьте ЛС, применяемые с целью снижения аппетита:

1) фенамин; 2) настойка полыни; 3) фепранон; 4) сибутрамин; 5) апоморфин; 6) карнитин.

**II.** Отметьте группы ЛС, применяемых при лечении ЯБ желудка:

1) М-холиноблокаторы; 2) α-адреноблокаторы; 3) блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов; 4) блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; 5) симпатолитики; 6) антацидные средства; 7) блокаторы протонной помпы; 8) гастропротекторы.

**III.** Объясните механизм гипоацидного действия ингибиторов протонной помпы, расположив приведенные ниже утверждения в логической последовательности:

1. Длительное снижение секреции HCl.
2. Ковалентное связывание сульфенамидом тиоловых группировок H,K АТФ-азы.
3. Превращение препарата в сульфенамид.
4. Нарушение транспорта ионов водорода в просвет желудка.
5. Необратимое угнетение протонной помпы.

**IV.** Отметьте основные эффекты урсодезоксихолевой кислоты:

1) относится к группе гепатопротекторных средств; 2) относится к группе холелитолитических средств; 3) вызывает растворение в желчном пузыре холестериновых камней небольшого размера; 4) эффективна при длительном применении.

**V.** Отметьте основные эффекты лоперамида:

1) стимулирует перистальтику кишечника; 2) угнетает перистальтику кишечника. 3) агонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов; 4) агонист M-холинорецепторов; 5) применяется при острой и хронической диарее; 6) плохо проникает в ЦНС и не вызывает лекарственной зависимости.

**VI.** Отметьте основные эффекты адемиеона:

1) обладает гепатопротекторной активностью; 2) обладает гастропротективной активностью; 3) обладает желчегонной активностью; 4) активирует синтез мембранных фосфолипидов; 5) способствует синтезу биологически активных веществ, обладающих детоксицирующими свойствами.

**VII.** Отметьте основные эффекты ондансетрона:

1) оказывает прокинетиическое действие; 2) оказывает противорвотное действие; 3) блокирует дофаминовые  $D_2$ -рецепторы пусковой зоны рвотного центра; 4) блокирует серотониновые  $5-HT_3$ -рецепторы в ЦНС и на периферии; 5) применяется для предупреждения и устранения рвоты, связанной с химиотерапией опухолей лучевой болезнью; 6) применяется при укачивании.

**VIII.** Отметьте основные эффекты солевых слабительных:

1) повышают осмотическое давление в просвете кишечника; 2) уменьшают всасывание в кишечнике; 3) увеличивают объем кишечного содержимого, приводя к активации механорецепторов кишечника; 4) действуют преимущественно на толстый кишечник; 5) действуют на всем протяжении кишечника; 6) используются при остро возникающем запоре; 7) используются при лечении острых отравлений.

**IX.** Определить вещество: препарат растительного происхождения, густая сиропообразная жидкость темно-коричневого цвета. Способствует повышению секреции желчи.

**X.** Определить вещество: препарат по химическому строению и действию близок к атропину. Применяется как средство профилактики морской и воздушной болезни; понижает тонус гладких мышц; снижает секрецию желез; успокаивает ЦНС.

**XI.** Объясните механизм действия магния сульфата, расположив приведенные ниже утверждения в логической последовательности:

1. Задержка всасывания воды в кишечнике.
2. Увеличение объема содержимого кишечника.
3. Стимуляция механорецепторов кишечника.
4. Усиление перистальтики кишечника на всем его протяжении.
5. Повышение осмотического давления в просвете кишечника.

## **XII. Совместите.**

Препараты:

- А) Пантопразол
- Б) Пирензепин
- В) Ондансетрон
- Г) Роксатидин

Механизм действия:

- 1) Блокирует серотониновые 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы.
- 2) Блокирует гистаминовые Н<sub>2</sub>-рецепторы.
- 3) Блокирует М<sub>1</sub>-холинорецепторы.
- 4) Ингибирует Н,К-АТФазу.

### **Ситуационные задачи**

1. Больному, страдающему ожирением, назначили лекарственный препарат, под влиянием которого вес больного снизился. Но у него появились головные боли, боли в области сердца, стало повышаться АД. Какой препарат принимал больной? Объяснить механизм развития побочных эффектов.
2. Больному, страдающему ЯБ желудка, назначили препарат. Боли уменьшились, но появились сухость во рту, сердцебиение. Какой препарат был назначен больному? Каков механизм действия препарата?
3. Больной с ЯБ желудка, длительное время принимающий антацидное средство, обратился к врачу на чувство переполнения желудка, тошноту, боли в животе. При обследовании больного выявлено изменение кислотно-основного равновесия в сторону алкалоза. Определить препарат, вызывающий подобный побочный эффект.

### **ВЫПИСАТЬ:**

1. Средство для повышения аппетита.
2. Анорексигенное средство.
3. Средство заместительной терапии при недостаточности желез желудка.
4. Ингибитор протонного насоса при язвенной болезни.
5. Средство при гиперацидном гастрите.
6. Гастропротекторное средство.
7. Противорвотное средство.
8. Средство, стимулирующее секрецию желчи.
9. Средство, способствующее выделению желчи.
10. Гепатопротекторное средство.
11. Средство для заместительной терапии при хроническом панкреатите.
12. Слабительное средство при остром отравлении.
13. Слабительное средство при хроническом запоре.
14. Средство для купирования печеночной колики.
15. Средство при острой и хронической диарее.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология.- Учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.-
2. Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 264 с.
3. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 502 с.
4. Хардман Д.Ж., Лимберд Л. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману.- М.: Практика, 2006.
5. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.- 8-е издание, переработанное, дополненное и исправленное.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.