

В.В. Майский

Фармакология

Учебное
пособие

I-часть

Москва 2003 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ

I ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А ФАРМАКОКИНЕТИКА..

1. Всасывание (абсорбция)
2. Распределение
3. Депонирование.
4. Биотрансформация
5. Выведение (экскреция)

Б ФАРМАКОДИНАМИКА

В ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ

1. Свойства веществ (химическое строение, физико-химические свойства, дозы)
 2. Свойства организма (пол, возраст, генетические особенности, функциональное состояние, патологическое состояние)
 3. Порядок назначения лекарств (время назначения, повторное применение, комбинированное применение)
- Г. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.**

II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

А. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Глава 1. Средства, угнетающие чувствительные нервные окончания или препятствующие действию на них раздражающих веществ

- 1.1. Местные анестетики
- 1.2. Вяжущие средства
- 1.3. Адсорбирующие средства

Глава 2. Вещества, возбуждающие чувствительные нервные окончания

- 2.1. Раздражающие средства

Б. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Глава 3. Вещества, действующие на холинергические синапсы

А. Средства, стимулирующие холинергические синапсы

- 3.1. Холиномиметики
- 3.2. Антихолинэстеразные вещества

Б. Средства, блокирующие холинергические синапсы

- 3.3. Вещества, уменьшающие высвобождение ацетилхолина
- 3.4. М-холиноблокаторы
- 3-5. Ганглиоблокаторы
- 3.6. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы

Глава 4. Вещества, действующие на адренергические синапсы

А. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- 4.1. Адреномиметики
- 4.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

Б. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- 4.3. Адреноблокаторы
- 4.4. Симпатолитики

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Глава 5. Средства для наркоза

- 5.1. Средства для ингаляционного наркоза
- 5.2. Средства для неингаляционного наркоза

Глава 6. Этиловый спирт

Глава 7. Снотворные средства

- 7.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

7.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	
Глава 8. Противозипептические средства	
Глава 9. Противопаркинсонические средства.....	
Глава 10. Вещества с анальгетической активностью.....	
10.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики.....	
10.2. Неопиоидные средства центрального действия.....	
10.3. Препараты смешанного действия.....	
10.4. Нестероидные противовоспалительные средства (ненаркотические анальгетики)	
10.5. Средства, применяемые при мигрени.....	
Глава 11. Аналептики.....	
Глава 12. Психотропные средства.....	
12.1. Нейролептики (антипсихотические средства)	
12.2. Антидепрессанты.....	
12.3. Соли лития.....	
12.4. Анксиолитики (транквилизаторы).....	
12.5. Седативные средства.....	
12.6. Психостимуляторы.....	
12.7. Ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы)...	
Глава 13. Средства, влияющие на функции органов дыхания.....	
13.1. Стимуляторы дыхания.....	
13.2. Противокашлевые средства.....	
13.3. Отхаркивающие средства.....	
13.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме.....	
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	
Глава 14. Средства, применяемые при сердечной недостаточности ...	
14.1. Средства, уменьшающие нагрузку на сердце.....	
14.2. Кардиотонические средства.....	
Глава 15. Противоаритмические средства.....	
15.1. Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолии.....	
15.2. Средства, применяемые при брадикардиях и блокадах сердца	
Глава 16. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	
16.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)	
16.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда.....	

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Действие лекарственных средств на организм обозначают термином *«фармакодинамика»*. Это понятие включает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия, виды действия.

Влияние организма на лекарственные вещества относят к понятию *«фармакокинетика»*, которое включает всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ из организма.

Фармакодинамику и фармакокинетику фармакологи изучают в опытах на животных, используя фармакологические, физиологические, биохимические и патофизиологические экспериментальные методы. Кроме того, о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных веществ судят, исследуя их свойства при применении в клинике. Такие данные относятся к области клинической фармакологии.

В фармакологических лабораториях ведется также работа по изысканию новых лекарственных средств. Основным их источником является химический синтез. Часть веществ извлекают из растительного и животного сырья, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В последние годы появились рекомбинантные препараты (препараты эндогенных веществ, полученные методами генной инженерии), препараты моноклональных антител.

К новым лекарственным средствам предъявляют высокие требования (особенно к их безопасности). Каждый новый лекарственный препарат исследуют очень подробно; такие исследования доступны только крупным фармакологическим лабораториям.

Если при лабораторных исследованиях нового средства получают хорошие результаты, материалы исследования передают в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, по заключению которого Минздрав РФ дает разрешение для клинических испытаний вещества. Только после успешных клинических испытаний принимают решение о промышленном производстве нового лекарственного препарата.

В настоящее время большое количество лекарств импортируется из других стран. Многие лекарственные препараты производятся одновременно рядом фирм, и каждая фирма дает препарату свое название. Поэтому один и тот же препарат может поступать в аптеки под разными названиями. В то же время для большинства лекарств существуют международные названия, которые обычно указываются на упаковке препарата после его фирменного названия. Так как запомнить все фирменные названия лекарственных препаратов невозможно, надо ориентироваться прежде всего на их международные названия.

В курсе фармакологии выделяют «Общую фармакологию», в которой рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, а также «Частную фармакологию», содержащую сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах.

В качестве прикладного раздела приводится «Общая рецептура (правила выписывания в рецептах основных лекарственных форм).

I. Общая фармакология

A. Фармакокинетика

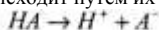
Фармакокинетика — всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ.

Все эти процессы связаны с проникновением лекарственных веществ через клеточную (цитоплазматическую) мембрану. Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану: пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, облегченная диффузия, пиноцитоз.

Пассивная диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой стороны, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Так как мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через клеточную мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов. Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

Многие лекарственные вещества являются слабыми электролитами — слабокислыми соединениями или слабыми основаниями. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной (неполярной) форме, а часть — в виде ионов, несущих электрические заряды. Ионизация кислых соединений происходит путем их диссоциации.

Ионизация оснований происходит путем их протонирования.



Ионизация оснований происходит путем их протонирования.



Путем пассивной диффузии через мембраны проникает неионизированная (неполярная) часть слабого электролита. Таким образом, пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

В кислой среде увеличивается ионизация оснований, а в щелочной среде — ионизация кислых соединений. Однако при этом следует учитывать показатель pK_a — отрицательный логарифм константы ионизации. Численно pK_a равен pH , при котором ионизирована половина молекул соединения.

Значения pK_a для разных кислот и разных оснований могут существенно различаться. Можно предположить, например, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) при pH 4,5 будет мало диссоциировать. Однако для ацетилсалициловой кислоты $pK_a = 3,5$, и результат получается неожиданным.

Для определения степени ионизации используют формулу Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{непротонированная часть}}{\text{протонированная часть}}$$

$$\text{Для кислот } pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\text{Для оснований } pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

Для ацетилсалициловой кислоты $pK_a = 3,5$.

$$\text{При } pH \text{ } 4,5 \log \frac{[A^-]}{[HA]} = 1, \text{ т.е. } \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{10}{1}$$

Следовательно, при pH 4,5 ацетилсалициловая кислота почти полностью диссоциирована.

Фильтрация. В клеточной мембране имеются водные каналы (водные поры), через которые проходит

вода и могут проходить растворенные в воде гидрофильные полярные вещества, если размеры их молекул не превышают диаметра каналов. Этот процесс называют фильтрацией.

Так как через водные каналы цитоплазматической мембраны нет постоянного однонаправленного движения воды, ряд авторов считают, что через водные каналы гидрофильные полярные вещества проникают путем пассивной диффузии по градиенту концентрации (пассивная диффузия в водной фазе).

Однако диаметр водных каналов цитоплазматической мембраны очень мал - 0,4 нм, поэтому большинство лекарственных веществ через эти каналы не проходят.

Фильтрацией называют также прохождение воды и растворенных в ней веществ *через межклеточные промежутки*. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от величины межклеточных промежутков.

В эндотелии сосудов мозга межклеточные промежутки отсутствуют и фильтрация большинства лекарственных веществ невозможна. Эндотелий сосудов мозга образует барьер, который препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг, — *гематоэнцефалический барьер*. В некоторых областях головного мозга имеются «дефекты» гематоэнцефалического барьера, через которые возможно прохождение гидрофильных полярных веществ. Так, в *area postrema* продолговатого мозга гидрофильные полярные вещества могут проникать в триггер-зону рвотного центра.

Некоторые гидрофильные полярные вещества проникают через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта (например, леводопа).

Липофильные неполярные вещества легко проходят через гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышцы, подкожная клетчатка, внутренние органы) межклеточные промежутки достаточно велики и большинство гидрофильных полярных лекарственных веществ легко проходят через них путем фильтрации. При внутривенном введении эти вещества быстро проникают в ткани. При подкожном, внутримышечном введении вещества проникают из тканей в кровь и распространяются по организму.

В желудочно-кишечном тракте промежутки между клетками эпителия слизистой оболочки невелики и фильтрация веществ ограничена, поэтому в желудочно-кишечном тракте гидрофильные полярные соединения всасываются плохо. Так, гидрофильное полярное соединение неостигмин (прозерин) под кожу вводят в дозе 0,0005 г, а для получения сходного эффекта при приеме внутрь требуется доза 0,015 г.

Липофильные неполярные вещества в желудочно-кишечном тракте хорошо всасываются путем пассивной диффузии.

Активный транспорт — транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем. Такими транспортными системами обычно являются функционально активные белковые молекулы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Лекарственное вещество, имеющее аффинитет к транспортной системе, соединяется с местами связывания этой системы с одной стороны мембраны; затем происходит конформация белковой молекулы и вещество высвобождается с другой стороны мембраны.

Активный транспорт избирателен, насыщаем, требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации.

Облегченная диффузия — перенос вещества через мембраны специальными транспортными системами по градиенту концентрации без затрат энергии.

Пиноцитоз - впячивания клеточной мембраны, окружающие молекулы вещества и образующие вakuоли, которые проникают через клетку и высвобождают вещество с другой стороны клетки.

1. Всасывание (абсорбция)

При большинстве путей введения лекарственные вещества, прежде чем они попадут в кровь, проходят процесс всасывания.

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (помимо пищеварительного тракта) пути введения лекарственных веществ.

Энтеральные пути введения — введение веществ под язык, внутрь, ректально. При этих путях введения вещества всасываются в основном путем пассивной диффузии. Поэтому хорошо всасываются липофильные неполярные вещества и плохо - гидрофильные полярные соединения.

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание происходит быстро и вещества попадают в кровь, минуя печень. Однако всасывающая поверхность невелика и таким путем можно вводить

только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0,0005 г нитроглицерина; действие наступает через 1—2 мин. При назначении веществ внутрь (per os) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонком кишечнике.

Из тонкого кишечника вещества через систему воротной вены попадают в печень и только затем - в общий кровоток. В печени многие вещества подвергаются превращениям (биотрансформация); некоторые вещества выделяются из печени с желчью. В связи с этим в кровь может попасть лишь часть вводимого вещества; остальная часть подвергается *элиминации при первом прохождении (пассаже) через печень*.

Лекарственные вещества могут неполностью всасываться в кишечнике, подвергаться метаболизму в стенке кишечника. Поэтому часто используют более общий термин — *«пресистемная элиминация»*.

Количество неизмененного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином *«биодоступность»*. Например, биодоступность пропранолола 30%. Это означает, что при приеме внутрь в дозе 0,01 г (10 мг) только 0,003 г (3 мг) неизмененного пропранолола попадает в кровь.

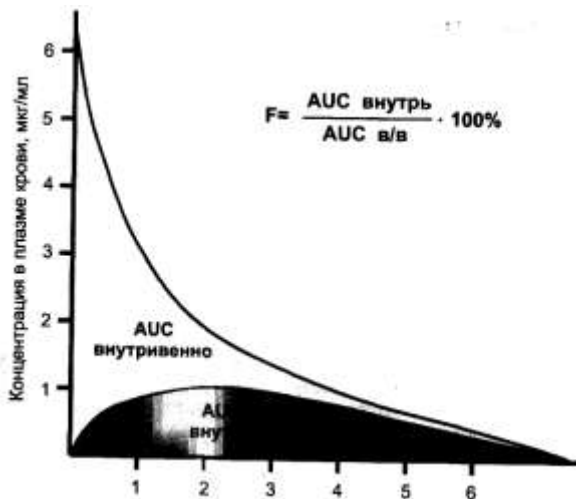
Для определения биодоступности лекарственное вещество вводят в вену (при внутривенном введении биодоступность вещества — 100%). Через определенные интервалы времени определяют концентрации вещества в плазме крови и строят кривую изменения концентрации вещества во времени. Затем ту же дозу вещества назначают внутрь, определяют концентрации вещества в крови и строят кривую концентрация-время (рис. 1).

Измеряют площади под кривыми - AUC (Area Under the Curve). Биодоступность — F (Fraction) определяют как отношение AUC при назначении внутрь к AUC при внутривенном введении и обозначают в процентах

$$F = \frac{AUC \text{ внутрь}}{AUC \text{ внутривенно}} \cdot 100\%$$

При одинаковой биодоступности двух веществ скорость их поступления в общий кровоток может быть различной. Соответственно различными будут время достижения пиковой концентрации, максимальная концентрация в плазме крови, величина фармакологического эффекта. В связи с этим вводят понятие *«биоэквивалентность»*. Биоэквивалентность двух веществ означает сходные биодоступность, пик действия, характер и величину фармакологического эффекта.

Некоторые лекарственные средства вводят ректально (в прямую кишку) в виде ректальных суппозиторий (свечей) или лекарственных клизм. При этом 50% вещества после всасывания попадает в кровь, минуя печень.



Время, ч

Рис. 1. Биодоступность лекарственного вещества

Биодоступность (F - Fraction) определяется как отношение площадей под кривыми концентрация - время (AUC) при приеме вещества внутрь и введении внутривенно.

Парентеральные пути введения — введение веществ, минуя пищеварительный тракт. Наиболее употребительные парентеральные пути введения - в вену, под кожу, в мышцы.

При внутривенном введении лекарственное вещество сразу попадает в кровь; действие вещества развивается очень быстро, обычно в течение 1—2 мин. Чтобы не создавать в крови слишком высокой концентрации вещества, большинство лекарственных средств перед внутривенным введением разводят в 10—20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида или изотонического (5%) раствора глюкозы и вводят медленно — в течение нескольких минут. Нередко лекарственные вещества в 250—500 мл изотонического раствора вводят в вену капельно, иногда в течение многих часов.

В вену нельзя вводить масляные растворы и взвеси (суспензии) в связи с опасностью закупорки сосудов (эмболии). Однако внутривенно иногда вводят небольшие количества гипертонических растворов (например, 10—20 мл 40% раствора глюкозы), которые быстро разводятся кровью.

При внутримышечном введении (чаще всего в мышцы ягодичицы) вещества могут всасываться путем пассивной диффузии и путем фильтрации (через межклеточные промежутки в эндотелии кровеносных сосудов). Таким образом, внутримышечно можно вводить и липофильные неполярные, и гидрофильные полярные соединения.

В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время, в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь. При подкожном введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются так же, как и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки меньше, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда вводят масляные растворы и взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

Из других путей введения лекарственных средств в клинической практике используют ингаляционное введение (вдыхание газообразных веществ, паров летучих жидкостей, аэрозолей), введение веществ под оболочки мозга, внутриартериальное введение и некоторые другие.

2. Распределение

При попадании в общий кровоток липофильные неполярные вещества распределяются в организме относительно равномерно, а гидрофильные полярные вещества — неравномерно. Препятствиями для распределения гидрофильных полярных веществ являются, в частности, *гисто-гемастические барьеры*

ры, т.е. барьеры, отделяющие некоторые ткани от крови. К таким барьерам относятся гематоэнцефалический, гематоофтальмический и плацентарный барьеры.

Гематоэнцефалический барьер образован слоем эндотелиальных клеток капилляров мозга, в котором отсутствуют межклеточные промежутки. Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани мозга. При воспалении мозговых оболочек проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается.

Гематоофтальмический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани глаз.

Плацентарный барьер во время беременности препятствует проникновению ряда веществ из организма матери в организм плода.

Для характеристики распределения лекарственного вещества используют *кажущийся объем распределения* - V_d (Volume of distribution).

В системе однокамерной фармакокинетической модели $V_d = \frac{D}{C_0}$,

где D — доза, C_0 - начальная концентрация. Поэтому кажущийся объем распределения можно определить как гипотетический объем жидкостей организма, в котором после внутривенного введения, при условии мгновенного и равномерного распределения концентрация вещества равна его концентрации в плазме крови. V_d определяют в литрах или л/кг.

Если для условного человека с массой тела 70 кг $V_d = 3$ л (объем плазмы крови), это означает, что вещество находится в плазме крови, не проникает в форменные элементы крови и не выходит за пределы кровеносного русла.

$V_d = 15$ л означает, что вещество находится в плазме крови (3 л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

$V_d = 40$ л (общее количество жидкости в организме) означает, что вещество распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

$V_d = 400 - 600 - 1000$ л означает, что вещество депонировано в периферических тканях и его концентрация в крови низкая. Например, для имипрамина (трициклический антидепрессант) $V_d = 23$ л/кг, т.е. примерно 1600 л. В связи с этим концентрация имипрамина в крови очень низкая и при отравлении имипрамином гемодиализ не эффективен.

3. Депонирование

При распределении лекарственного вещества в организме часть вещества может задерживаться (депонироваться) в различных тканях. Из «депо» вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие. Липофильные вещества могут депонироваться в жировой ткани. Так, средство для внутривенного наркоза тиопентал-натрий вызывает наркоз, который продолжается 15—20 мин. Кратковременность действия связана с тем, что 90% тиопентала-натрия депонируется в жировой ткани. После прекращения наркоза наступает посленаркозный сон, который продолжается 2—3 ч и связан с действием препарата, высвобождаемого из жирового депо.

Антибиотики из группы тетрациклинов на длительное время депонируются в костной ткани. Тетрациклины не рекомендуют назначать детям до 8 лет, так как, депонируясь в костной ткани, они могут нарушать развитие скелета.

Многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы крови. В соединении с белками плазмы вещества не проявляют фармакологической активности. Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие. Вещества, которые более прочно связываются с белками, могут вытеснять вещества с меньшей прочностью связывания. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается концентрация в плазме крови его свободной (активной) формы. Например, сульфаниламиды, салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

4. Биотрансформация

Большинство лекарственных веществ в организме подвергается превращениям (биотрансформации). Различают *метаболическую трансформацию* (окисление, восстановление, гидролиз) и *конъюгацию* (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.). Соответственно, продукты превращений называют метаболитами и конъюгатами. Обычно вещество подвер-

гается сначала метаболической трансформации, а затем конъюгации. Метаболиты, как правило, менее активны, чем исходные соединения, но иногда оказываются активнее (токсичнее) исходных веществ. Конъюгаты обычно малоактивны.

Большинство лекарственных веществ подвергается биотрансформации в печени под влиянием ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и называемых *микросомальными ферментами* (в основном изоферменты цитохрома Р-450).

Эти ферменты действуют на липофильные неполярные вещества, превращая их в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма. Активность микросомальных ферментов зависит от пола, возраста, заболеваний печени, действия некоторых лекарственных средств.

Так, у мужчин активность микросомальных ферментов несколько выше, чем у женщин (синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами). Поэтому мужчины более устойчивы к действию многих фармакологических веществ.

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд лекарственных веществ (например, хлорамфеникол) в первые недели жизни назначать не рекомендуют в связи с их выраженным токсическим действием.

Активность микросомальных ферментов печени снижается в пожилом возрасте, поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

При заболеваниях печени активность микросомальных ферментов может снижаться, замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие.

Известны лекарственные вещества, индуцирующие синтез микросомальных ферментов печени, например, фенobarбитал, гризеофульвин, рифампицин. Индукция синтеза микросомальных ферментов при применении указанных лекарственных веществ развивается постепенно (примерно в течение 2 нед). При одновременном назначении с ними других препаратов (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для приема внутрь) действие последних может ослабляться.

Некоторые лекарственные вещества (циметидин, хлорамфеникол и др.) снижают активность микросомальных ферментов печени и поэтому могут усиливать действие других препаратов.

5. Выведение (эксекреция)

Большинство лекарственных веществ выводится из организма через почки в неизменном виде или в виде продуктов биотрансформации. В почечные каналцы вещества могут поступать при фильтрации плазмы крови в почечных клубочках. Многие вещества секретируются в просвет проксимальных канальцев. Транспортные системы, которые обеспечивают эту секрецию, малоспецифичны, поэтому разные вещества могут конкурировать за связывание с транспортными системами. При этом одно вещество может задерживать секрецию другого вещества и таким образом задерживать его выведение из организма. Например, хинидин замедляет секрецию дигоксина, концентрация дигоксина в плазме крови повышается, возможно проявление токсического действия дигоксина (аритмии и др.). Липофильные неполярные вещества в канальцах подвергаются обратному всасыванию (реабсорбции) путем пассивной диффузии. Гидрофильные полярные соединения мало реабсорбируются и выводятся почками.

Выведение (эксекреция) слабых электролитов прямо пропорционально степени их ионизации (ионизированные соединения мало реабсорбируются). Поэтому для ускоренного выведения кислых соединений (например, производных барбитуровой кислоты, салицилатов) реакцию мочи следует изменять в щелочную сторону, а для выведения оснований — в кислую.

Кроме того, лекарственные вещества могут выделяться через желудочно-кишечный тракт (выделение с желчью), с секретами потовых, слюнных, бронхиальных и других желез. Летучие лекарственные вещества выделяются из организма через легкие с выдыхаемым воздухом.

У женщин в период кормления грудью лекарственные вещества могут выделяться молочными железами и с молоком попадать в организм ребенка. Поэтому кормящим матерям не следует назначать лекарства, которые могут неблагоприятно воздействовать на ребенка.

Биотрансформация и экскреция лекарственных веществ объединяются термином *«элиминация»*. Для характеристики элиминации используют константу элиминации — k_{e1} (k_e) и период полуэлиминации — $t_{1/2}$.

Константа элиминации показывает, какая часть вещества элиминируется в единицу времени. Например, внутривенно введено вещество А в дозе 10 мг; $k_{e1} = 0,1/ч$. Через 1 ч в плазме крови останется 9 мг, через 2 ч — 8,1 мг.

Период полужизни — $t_{1/2}$ — время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается наполовину. В основное время элиминации $t_{1/2}$ не зависит от дозы вещества и одинаков в разное

время элиминации; $t_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}}$ (0,693 — натуральный логарифм 2).

Клиренс (Clearance) — показатель того, какое количество плазмы крови освобождается от вещества в единицу времени. Клиренс определяется обычно в мл/мин. Различают почечный клиренс, печеночный клиренс, общий клиренс.

При постоянной концентрации вещества в плазме крови почечный клиренс — Cl_r (renal) можно определять по формуле:

$$Cl_r = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p} \text{ мл/мин,}$$

где C_u и C_p — концентрации вещества соответственно в моче и в плазме крови, а V_u — скорость мочеотделения.

Общий (total) клиренс определяется по формуле $Cl_t = V_d \cdot k_{el}$.

Другими словами, Cl_t показывает, какая часть объема распределения освобождается от вещества в единицу времени.

Для оптимального терапевтического эффекта и для предупреждения токсического действия необходимо поддерживать в плазме крови постоянную (стационарную) терапевтическую концентрацию лекарственного вещества. Стационарную концентрацию обозначают как C_{ss} (steady-state concentration). В справочниках и руководствах по фармакологии приводят значения средних терапевтических концентраций для наиболее употребительных лекарственных веществ.

Определяют также минимальную терапевтическую концентрацию (минимальную эффективную концентрацию) — C_{ss}^{\min} и максимальную терапевтическую концентрацию (максимальную безопасную концентрацию) — C_{ss}^{\max} , выше которой концентрации становятся токсическими. Интервал между C_{ss}^{\min} и C_{ss}^{\max} соответствует *терапевтической широте* (рис. 2). Чем больше терапевтическая широта лекарственного средства, тем легче его использовать в практической медицине. Наоборот, при малой терапевтической широте увеличивается вероятность попадания в зону токсических концентраций.

Для поддержания средней терапевтической концентрации лекарственного вещества можно вводить раствор этого вещества внутривенно капельно. При этом концентрация вещества в плазме крови сначала повышается быстро, затем медленнее и, наконец, устанавливается стационарная концентрация, при которой скорость введения вещества равна скорости его элиминации (биотрансформация + экскреция). Скорость введения определяют по формуле

$$\frac{D}{T} = C_p \cdot Cl_t,$$

где $\frac{D}{T}$ — количество вещества, вводимого в единицу времени.

Однако значительно чаще лекарственные вещества назначают внутрь или в виде отдельных инъекций. В этих случаях целесообразно сначала вводить *нагрузочную дозу* для быстрого достижения терапевтической концентрации, а затем назначать малые дозы, которые поддерживают терапевтическую концентрацию, — *поддерживающие дозы*.



Рис. 2. Стационарные концентрации

Б. Фармакодинамика

Фармакодинамика - фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия, виды действия лекарственных веществ.

Фармакологические эффекты лекарственного вещества — изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное вещество (например, усиление сокращений сердца, снижение артериального давления, стимуляция умственной деятельности, устранение страха и напряженности и т.п.). Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные эффекты лекарственного средства, которые определяют как основные эффекты. Остальные (не используемые, нежелательные) фармакологические эффекты называют побочными эффектами.

Механизмы действия лекарственных веществ — способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным вариантам механизмов действия относятся действие на: 1) специфические рецепторы, 2) ферменты, 3) ионные каналы, 4) транспортные системы.

Большинство лекарственных веществ действует на *специфические рецепторы*. Эти рецепторы представлены чаще всего функционально активными белковыми молекулами; взаимодействие с ними дает начало биохимическим реакциям, которые ведут к возникновению фармакологических эффектов. Различают специфические рецепторы, связанные с клеточными мембранами (мембранные рецепторы), и внутриклеточные рецепторы.

Мембранные рецепторы делят на: 1) рецепторы, сопряженные с ионными каналами, 2) рецепторы, сопряженные с ферментами, 3) рецепторы, взаимодействующие с G-белками.

К *рецепторам, сопряженным с ионными каналами*, относятся, в частности, N-холинорецепторы и ГАМК_A-рецепторы.

При стимуляции N-холинорецепторов (никотиночувствительные холинорецепторы) открываются сопряженные с ними натриевые каналы. Вход ионов Na⁺ в клетку обуславливает деполяризацию клеточной мембраны и возбуждательный эффект.

ГАМК_A-рецепторы непосредственно сопряжены с хлорными каналами. Стимуляция ГАМК_A-рецепторов ведет к открытию Cl⁻-каналов, входу ионов Cl⁻, гиперполяризации клеточной мембраны и тормозному эффекту.

К *рецепторам, которые сопряжены с ферментами*, относятся, в частности, рецепторы инсулина, сопряженные с тирозинкиназой.

Рецепторы, взаимодействующие с G-белками, — M-холинорецепторы (мускариночувствительные холинорецепторы), адренорецепторы, дофаминовые рецепторы, опиоидные рецепторы и др.

G-белки, т.е. ГТФ-связывающие белки, локализованы в клеточной мембране и состоят из α-β-γ-субъединиц. При взаимодействии лекарственного вещества с рецептором α-субъединица G-белка соединяется с ГТФ (GTP) и воздействует на ферменты или ионные каналы. Один рецептор взаимо-

действует с несколькими G-белками, а каждый комплекс α-субъединицы G-белка с ГТФ действует ;на несколько молекул фермента или на несколько ионных каналов. Таким образом осуществляется механизм амплифайера (усилителя): при активации одного рецептора изменяется активность многих молекул фермента или многих ионных каналов.

Одними из первых были обнаружены G-белки, связанные с β₁-адренорецепторами сердца. При активации симпатической иннервации сердца возбуждаются β₁-адренорецепторы; через посредство G-белков активируется аденилатциклаза; из АТФ образуется цАМФ, активируется протеинкиназа, при действии которой фосфорилируются и открываются кальциевые каналы.

Увеличение входа ионов Ca²⁺ в клетки синоатриального узла ускоряет 4-ю фазу потенциала действия — сокращения сердца учащаются. Открытие Ca²⁺-каналов в волокнах рабочего миокарда ведет к увеличению концентрации Ca²⁺ в цитоплазме (вход Ca²⁺ способствует высвобождению Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума). Ионы Ca²⁺ связываются с тропонином С (составная часть тропонин-тропомиозина); таким образом уменьшается тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина - сокращения сердца усиливаются (рис. 3).

При активации парасимпатической иннервации сердца (блуждающие нервы) возбуждаются M₂-холинорецепторы и через посредство G-белков аденилатциклаза угнетается — сокращения сердца урежаются и ослабляются (в основном ослабляются сокращения предсердий, так как парасимпатическая иннервация желудочков относительно бедна).

Таким образом, G-белки могут оказывать на аденилатциклазу как стимулирующее, так и угнетающее влияние. Стимулирующие G-белки обозначили как G_s -белки (stimulate), а угнетающие — Gi-белки (inhibit) (рис. 4).

При возбуждении M₁-холинорецепторов, M₃-холинорецепторов, α₁-адренорецепторов через G_i белки активируется фосфолипаза С, которая способствует тому, что из фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата образуются инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол. Ино-зитол-1,4,5-трифосфат стимулирует высвобождение ионов Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума (рис. 5, 6).

К внутриклеточным рецепторам относятся рецепторы кортико-стероидов и половых гормонов. В частности, рецепторы глюкокор-тикоидов локализованы в цитоплазме клеток. После соединения глюкокортикоида с цитоплазматическими рецепторами комплекс глюкокортикоид-рецептор проникает в ядро и оказывает влияние на экспрессию различных генов.

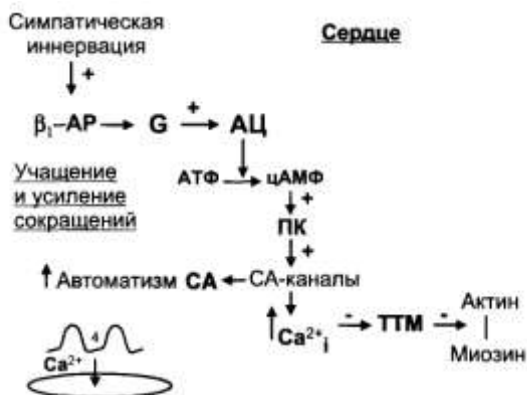


Рис. 3. Механизм учащения и усиления сокращений сердца при стимуляции β₁-адренорецепторов.
 АЦ – аденилатциклаза; PK – протеинкиназа; СА – синоатриальный узел;
 ТТМ – тропонин-тропомиозин



Рис. 4. Механизм изменений частоты и силы сокращений сердца при стимуляции симпатической и парасимпатической иннервации.
 АЦ – аденилатциклаза; ПК – протеинкиназа.



Рис. 5. Влияние фосфолипазы С на уровень цитоплазматического Ca^{2+} .

Способность веществ связываться с рецепторами (тенденция веществ к связыванию с рецепторами) обозначают термином «аффинитет». По отношению к одним и тем же рецепторам аффинитет разных веществ может быть различным. Для характеристики аффинитета используют показатель rK_D - отрицательный логарифм константы диссоциации, т.е. концентрации вещества, при которой занято 50% рецепторов.



Рис. 6. Механизм сокращения гладких мышц артериальных сосудов при стимуляции симпатической иннервации.
 ФЛС - фосфолипаза С; ФИФ₂ - фосфатидилинозитол -4,5- дифосфат; ИФ₃ - инозитол - 1,4,5- трифосфат; СР - саркоплазматический ретикулум; КЛЦМ - киназа легких цепей миозина.

Внутренняя активность - способность веществ стимулировать рецепторы; определяется по величине фармакологического эффекта, связанного с активацией рецептора. В обычных условиях нет прямой корреляции между аффинитетом и внутренней активностью: вещество может занимать все рецепторы и вызывать слабый эффект, и наоборот, вещество может занимать 1% рецепторов и вызывать максимальный для данной системы эффект.

Агонисты — вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью.

Полные агонисты обладают аффинитетом и максимальной внутренней активностью. *Частичные (парциальные) агонисты* обладают аффинитетом и менее, чем максимальной внутренней активностью.

Антагонисты обладают аффинитетом, не обладают внутренней активностью и препятствуют действию полных или частичных агонистов (вытесняют агонисты из связи с рецепторами). Если действие антагониста устраняется при повышении дозы агониста, такой антагонизм называют конкурентным. Частичные агонисты могут быть антагонистами полных агонистов. В отсутствие полного агониста частичный агонист стимулирует рецепторы и вызывает слабый эффект. При взаимодействии с полным агонистом частичный агонист занимает рецепторы и препятствует действию полного агониста. Например, окспренолол — частичный агонист β -адренорецепторов в отсутствие влияния симпатической иннервации на сердце вызывает слабую тахикардию. Но при повышении тонуса симпатической иннервации окспренолол действует, как настоящий β -адреноблокатор, и вызывает брадикардию. Это объясняется тем, что частичный агонист окспренолол устраняет действие медиатора норадреналина, который по отношению к β₁ -адренорецепторам сердца является полным агонистом.

Агонисты-антагонисты — вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие - блокируют. Например, наркотический анальгетик налбуфин по-разному действует на подтипы опиоидных рецепторов. Каппа-рецепторы налбуфин стимулирует (и поэтому снижает болевую чувствительность), а мю-рецепторы блокирует (и поэтому менее опасен в плане лекарственной зависимости).

Примером влияния веществ на ферменты может быть действие антихолинэстеразных средств которые блокируют ацетилхолинэстеразу (фермент, расщепляющий ацетилхолин) и таким образом усиливают и удлиняют действие ацетилхолина.

Известны лекарственные вещества, которые стимулируют или блокируют ионные каналы клеточных мембран, т.е. каналы, которые избирательно проводят ионы Na⁺, K⁺, Ca²⁺ (натриевые, калиевые, кальциевые каналы) и др. Например, местноанестезирующие и некоторые противоритмические вещества (прокаин, хинидин) блокируют натриевые каналы. В медицинской практике применяют блокаторы

кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов.

Примером влияния веществ на *транспортные системы* может быть действие трициклических антидепрессантов, которые блокируют обратный транспорт норадреналина и серотонина через пресинаптическую мембрану.

Возможны и другие механизмы действия. Например, диуретик маннитол увеличивает диурез за счет повышения осмотического давления в почечных канальцах.

Механизмы действия разных лекарственных веществ изучены в разной степени. В процессе их изучения представления о механизмах действия могут не только усложняться, но и существенно меняться.

Понятие «*локализация действия*» означает преимущественное место (места) действия тех или иных лекарственных веществ. Например, сердечные гликозиды действуют в основном на сердце.

К понятию «*виды действия*» относятся местное и общее (резорбтивное) действие, рефлекторное действие, основное и побочное действие, прямое и косвенное действие.

Примером местного действия может быть действие местноанестезирующих средств (с. 38).

Большинство лекарств оказывают общее (резорбтивное) действие, которое обычно развивается после всасывания (резорбции) вещества в кровь и его распространения в организме.

Как при местном, так и при резорбтивном действии вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

Основное действие лекарственного вещества — его эффекты, которые используются в каждом конкретном случае. Все остальные эффекты при этом оценивают как проявления побочного действия.

Лекарственные вещества могут оказывать на те или иные органы прямое действие. Кроме того, действие лекарственных веществ может быть косвенным. Например, сердечные гликозиды оказывают на сердце прямое действие, но, улучшая работу сердца, эти вещества повышают кровоснабжение и функции других органов (косвенное действие).

В. Факторы, влияющие на фармадинамику и фармакокинетику

1. Свойства веществ (химическое строение, физико-химические свойства, дозы)

Фармадинамика и фармакокинетика веществ зависят прежде всего от их *химического строения*. Вещества сходной химической структуры (например, ксантины, бензодиазепины) оказывают, как правило, сходное фармакологическое действие. Несомненное значение имеют *физико-химические свойства* веществ (липофильность, полярность, степень ионизации).

Действие каждого лекарственного вещества зависит от его *дозы или концентрации*. В общем, при увеличении дозы действие вещества усиливается. При арифметической шкале доз зависимость доза-эффект имеет чаще всего гиперболический характер. При использовании логарифмической шкалы доз зависимость между дозой и величиной эффекта S-образная (рис. 7).

Сравнивая дозы, в которых два вещества вызывают эффект одинаковой величины, судят об их *активности*. Обычно сравнивают дозы 50% эффекта - ЭД₅₀ (ED₅₀; effective dose). Так, если ЭД₅₀ вещества А в 2 раза меньше, чем ЭД₅₀ вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза активнее вещества Б.

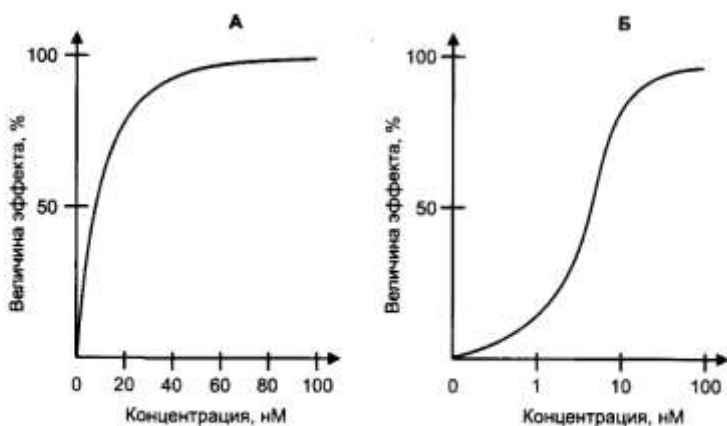


Рис. 7. Зависимость доза – эффект при разных шкалах доз.
 А – при арифметической шкале доз (гиперболическая зависимость);
 Б – при логарифмической шкале доз (S-образная зависимость).

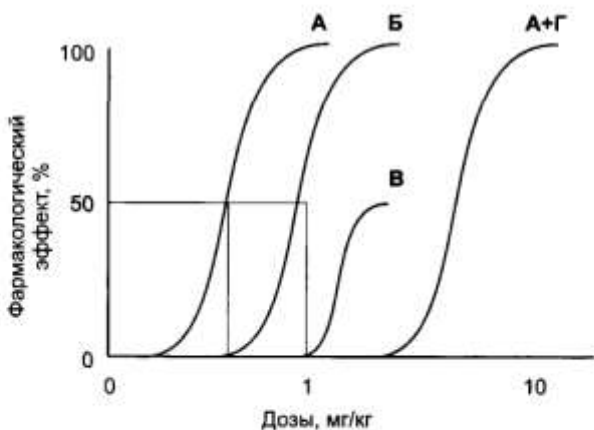


Рис. 8. Зависимость доза–эффект.
 • Вещество А более активно, чем вещество Б (сравнение ЭД₅₀); эффективность веществ А и Б одинакова;
 • Вещество В менее активно и менее эффективно, чем вещество Б;
 • Вещество Г – конкурентный антагонист вещества А (параллельное смещение вправо кривой доза-эффект вещества А).

Кроме того, выделяют понятие «*эффективность*» лекарственных веществ, о которой судят по величине максимального эффекта (рис. 8). Так, если максимальный эффект вещества А в 2 раза выше, чем максимальный эффект вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза эффективнее вещества Б. Выделяют пороговые, или минимальные действующие дозы, средние и высшие терапевтические дозы. Диапазон терапевтических доз от минимальной до высшей определяют термином «*широта терапевтического действия*» (терапевтическая широта). В более высоких дозах вещества вызывают токсические эффекты; такие дозы называют токсическими.

2. Свойства организма

(пол, возраст, генетические особенности, функциональное состояние, патологическое состояние)

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от пола, возраста, массы тела, индивидуальной чувствительности, функциональных и патологических состояний человека, которому эти вещества назначают.

Мужчины по сравнению с женщинами более устойчивы к действию большинства веществ, так как мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени.

Детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах, чем взрослым. Во-первых, это связано с тем, что у детей масса тела меньше, чем у взрослых. Во-вторых, ко многим веществам (например, к морфину, атропину) маленькие дети более чувствительны, чем взрослые. С возрастом чувствительность организма к разным лекарственным веществам изменяется по-разному. Поэтому нельзя рассчитывать дозу лекарственного вещества для ребенка, исходя из дозы для взрослого. Каждый лекарственный препарат следует назначать детям в дозах, рекомендуемых для определенного возраста.

У пожилых людей (старше 60 лет) снижается активность микросомальных ферментов печени, замедляется выведение многих веществ почками. Поэтому при назначении лекарств пожилым людям дозы препаратов, угнетающих ЦНС (снотворные, нейролептики, препараты группы морфина и др.), а также дозы сердечных гликозидов, мочегонных средств рекомендуют уменьшать до 1/2 от доз для лиц среднего возраста. Дозы других ядовитых и сильнодействующих веществ уменьшают до 2/3 от доз для лиц среднего возраста. Антибиотики, сульфаниламиды, витаминные препараты назначают взрослым людям в дозах, не зависящих от возраста.

Фармакокинетика и фармакодинамика веществ в определенной степени зависят от массы тела. В целом чем больше масса тела, тем больше должна быть доза вещества. В отдельных случаях для более точного дозирования дозы веществ рассчитывают на 1 кг массы тела больного.

Возможны различия в индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Так, миорелаксант суксаметоний (дитилин) действует обычно 3—5 мин, так как быстро гидролизуетея холинэстеразой плазмы крови. У некоторых больных (при недостаточности холинэстеразы плазмы крови) суксаметоний может действовать 3—5 ч. Противомаларийное средство примахин у ряда больных при недостаточности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы может вызывать разрушение эритроцитов (гемолиз). Такого рода необычные реакции связаны, как правило, с генетической недостаточностью тех или иных ферментов и обозначаются термином «*идиосинкразия*».

Действие лекарственных веществ может зависеть от функционального состояния организма или какой-либо его системы. Как правило, вещества стимулирующего типа действия сильнее действуют на фоне угнетения соответствующей функции; угнетающие вещества сильнее действуют на фоне активации.

Действие лекарственных веществ может изменяться при патологических состояниях. Так, действие местноанестезирующих веществ ослабляется в очаге воспаления. Некоторые лекарственные вещества действуют только при патологических состояниях. Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) снижает только повышенную температуру тела; сердечные гликозиды стимулируют работу сердца в основном при сердечной недостаточности.

3. Порядок назначения лекарств

(время назначения, повторное применение, комбинированное применение)

Выраженность действия ряда лекарственных веществ может зависеть от **времени суток**, что связано с циклическими изменениями продукции гормонов, ферментов или других эндогенных веществ. Выявлены *циркадианные* (околосуточные — 22—26 ч) *циклы* действия многих веществ. Так, глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, наркотические анальгетики — в 16 ч и т.п.

При повторных введениях действие лекарственных веществ может ослабляться и для того, чтобы получить прежний эффект, приходится увеличивать дозу. Такое явление обозначают термином «*привыкание*» (толерантность). При этом уменьшается как терапевтическое, так и токсическое действие (термин «толерантность» чаще используют для обозначения устойчивости к токсическому действию).

Если вещество медленно выводится из организма, то при повторных его введениях действие может усиливаться в результате накопления вещества в организме (*материальная кумуляция*).

Повторное введение некоторых веществ, вызывающих необычно приятные ощущения (морфин, кокаин и др.), формирует у предрасположенных к этому лиц сильное стремление к повторным приемам препарата. Возникает *лекарственная зависимость*, которая усугубляется тем, что при лишении препарата возникают тягостные ощущения, обозначаемые термином *«абстиненция»*. При лекарственной зависимости к морфину (морфинизм) абстиненция проявляется сильными мышечными болями, нарушениями функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и др. Такого рода зависимость обозначают термином *«физическая зависимость»*. Кроме того, выделяют *психическую зависимость*, при которой явления абстиненции мало выражены и имеют субъективный характер (например, зависимость к препаратам индийской конопли).

При *комбинированном применении* двух или более лекарственных веществ их действие может усиливаться или ослабляться. Увеличение эффекта при комбинированном применении веществ обозначают термином *«синергизм»*. Простое суммирование эффектов двух одинаково действующих веществ обозначают как *аддитивное действие*. Если одно вещество значительно усиливает действие другого вещества, это называют *потенцированием*. Ослабление действия веществ при их совместном применении обозначают как *антагонизм*.

Г. Побочное и токсическое действие

Практически все лекарственные средства в терапевтических дозах одновременно с желаемым, полезным действием оказывают нежелательное, а иногда и опасное действие. Нежелательное действие лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах называют *побочным действием*. Различают побочные эффекты неаллергической и аллергической природы.

Неаллергические побочные эффекты специфичны для каждого лекарственного вещества, усиливаются при увеличении дозы и устраняются специфическими антагонистами.

Аллергические реакции сходны для всех лекарственных средств, мало зависят от дозы (могут возникать при малых дозах), ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят на легкие (кожный зуд, крапивница), средней тяжести (отек Квинке, сывороточная болезнь) и тяжелые (анафилактический шок).

Особыми видами побочного действия являются нарушения развития эмбриона или плода при назначении лекарственных средств беременным женщинам. Некоторые лекарственные средства при назначении в первые 12 нед беременности способны вызывать нарушения развития эмбриона, которые проявляются затем в форме врожденных уродств - *тератогенное действие*. Нежелательное действие на эмбрион, не приводящее к развитию уродств, обозначают как *эмбриотоксическое действие*. В более поздние сроки беременности возможно неблагоприятное влияние на плод — *фетотоксическое действие*.

При дозах, превышающих терапевтические дозы (токсические дозы), неблагоприятное действие лекарственных веществ обозначают как *токсическое действие*. Это могут быть тяжелые нарушения функции почек, печени, системы крови, ЦНС, пищеварения и др. О лечении отравлений лекарственными средствами

II. Частная фармакология

Нейротропные средства

Средства, влияющие на периферическую нервную систему

В периферической нервной системе различают афферентную и эфферентную ее части. Нервные волокна, которые проводят возбуждение от органов и тканей к ЦНС, называются афферентными, а волокна, проводящие возбуждение от ЦНС к органам и тканям, эфферентными.

A. Средства, влияющие на афферентную иннервацию

К афферентной иннервации относятся чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна. Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) расположены в органах и тканях и способны воспринимать разного рода раздражения. Существуют болевые рецепторы, температурные рецепторы, рецепторы осязания (тактильные), обоняния, вкуса.

Глава 1. Средства, угнетающие чувствительные нервные окончания или препятствующие действию на них раздражающих веществ

К средствам, снижающим чувствительность окончаний афферентных волокон, относятся местные анестетики, а к средствам, препятствующим действию на них раздражающих веществ, — вяжущие и адсорбирующие средства.

1.1. Местные анестетики

Местные анестетики — вещества, которые способны временно, обратимо блокировать чувствительные рецепторы. В первую очередь блокируются болевые рецепторы, а затем температурные, тактильные.

Кроме того, местные анестетики нарушают проведение возбуждения по нервным волокнам. Прежде всего нарушается проведение по чувствительным нервным волокнам; однако в более высоких концентрациях местные анестетики способны блокировать и двигательные волокна.

Механизм действия местных анестетиков обусловлен блокадой Na^+ -каналов в мембранах нервных окончаний и волокон. В связи с блокадой Na^+ -каналов нарушаются процессы деполяризации мембраны нервных окончаний и волокон, возникновение и распространение потенциалов действия.

Местные анестетики — слабые основания. Неионизированная (непротонированная) часть молекул вещества проникает внутрь нервных волокон, где образуется ионизированная форма анестетика, которая воздействует на цитоплазматическую (внутриклеточную) часть Na^+ -каналов. В кислой среде местные анестетики значительно ионизируются и не проникают в нервные волокна. Поэтому в кислой среде, в частности, при воспалении тканей действие местных анестетиков ослабляется.

При резорбтивном действии местных анестетиков может проявиться их влияние на ЦНС. В этом случае местные анестетики могут вызывать беспокойство, тремор, судороги (угнетение тормозных нейронов), а в более высоких дозах оказывать угнетающее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры.

Местные анестетики угнетают сократимость миокарда, расширяют кровеносные сосуды (прямое действие, связанное с блокадой Na^+ -каналов, а также угнетающее влияние на симпатическую иннервацию), снижают артериальное давление. Исключение составляет кокаин, который усиливает и учащает сокращения сердца, суживает сосуды, повышает артериальное давление.

Наиболее ценным свойством местных анестетиков является их способность блокировать болевые рецепторы и чувствительные нервные волокна. В связи с этим их используют для местного обезболивания (местной анестезии), в частности, при хирургических операциях.

Виды анестезии. Поверхностная анестезия (терминальная анестезия) — в основном анестезия слизистых оболочек (глаз, носа, носоглотки и т.д.). При нанесении анестетика на слизистую оболочку она утрачивает чувствительность, так как анестетик блокирует чувствительные нервные окончания (терминали) в слизистой оболочке.

Поверхностная анестезия используется в глазной практике (например, при удалении инородных тел

из роговицы), в оториноларингологии (при операциях на слизистой оболочке носа, носоглотки), а также при интубации, введении бронхоскопов, эзофагоскопов и др.

При нанесении анестетиков на слизистые оболочки возможно частичное всасывание веществ и проявление резорбтивного токсического действия. Для уменьшения всасывания анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества, например, адреналин.

Предупреждение всасывания анестетиков не только уменьшает их токсичность, но и удлиняет их действие.

Проводниковая анестезия (регионарная анестезия). Если раствор местного анестетика вводится в ткань, окружающую нерв, который содержит чувствительные волокна, то в месте введения анестетика происходит блокада чувствительных нервных волокон. В связи с этим вся область, иннервируемая данным нервом, утрачивает чувствительность. Такой вид местного обезболивания носит название проводниковой анестезии (блокада нервных проводников).

Так как при этом виде анестезии местный анестетик вводится в ткани и частично попадает в общий кровоток, возможно его резорбтивное действие. Поэтому для проводниковой анестезии нельзя использовать токсичные анестетики (например, тетракаин). Для уменьшения всасывания и удлинения действия местных анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества (адреналин и др.). Проводниковая анестезия используется для проведения хирургических операций на конечностях, в зубоврачебной практике и т.д.

Разновидностью проводниковой анестезии является эпидуральная анестезия. Раствор анестетика вводят в эпидуральное пространство (между твердой оболочкой спинного мозга и внутренней поверхностью спинномозгового канала). При этом происходит блокада корешков спинномозговых нервов. Эпидуральную анестезию используют при операциях на нижних конечностях, органах малого таза. В частности, эпидуральную анестезию используют при кесаревом сечении.

Субарахноидальная анестезия (спинальная анестезия, спинномозговая анестезия). Раствор анестетика вводят в субарахноидальное пространство (в спинномозговую жидкость) на уровне поясничного отдела спинного мозга. При этом происходит блокада чувствительных волокон, поступающих в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, и развивается анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища, включая внутренние органы. Субарахноидальная анестезия используется обычно при операциях на органах малого таза и нижних конечностях. Из-за блокады симпатических волокон при субарахноидальной анестезии может снижаться артериальное давление; для предупреждения артериальной гипотензии вводят эфедрин.

Инфильтрационная анестезия. Раствор местного анестетика невысокой концентрации (0,25-0,5%), но в больших количествах (200-500 мл) под давлением вводят в ткани (кожа, подкожная клетчатка, мышцы, ткани внутренних органов). Происходит «пропитывание» (инфильтрация) тканей раствором анестетика. При этом блокируются чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна, которые находятся в зоне действия анестетика.

Инфильтрационную анестезию используют при многих хирургических операциях, в том числе при операциях на внутренних органах. Так же, как и для проводниковой анестезии, для инфильтрационной анестезии нельзя применять токсичные анестетики, так как они могут попадать в общий кровоток и оказывать резорбтивное токсическое действие.

Растворяют анестетики для инфильтрационной анестезии обычно в гипотоническом (0,6%) или изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида. Для уменьшения всасывания анестетиков и удлинения их действия к их растворам обычно добавляют адреналин.

Разумеется, для проводниковой, эпидуральной, субарахноидальной и инфильтрационной анестезии используют только стерильные растворы анестетиков.

Для поверхностной анестезии применяют кокаин, тетракаин, бензокаин, проксиметакаин.

Первым местноанестезирующим средством был **кокаин** - алкалоид кокаинового кустарника, произрастающего в Южной Америке. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии. Однако в настоящее время кокаин в значительной степени вытеснен более активными и менее токсичными анестетиками.

Кокаин нарушает обратный нейрональный захват норадреналина в адренергических синапсах. Это ведет к активации норадренергической передачи возбуждения.

Резорбтивное действие кокаина проявляется в возбуждении ЦНС, которое при увеличении дозы сменяется угнетением (смерть при отравлении кокаином наступает вследствие паралича дыхательного центра).

Способность кокаина возбуждать ЦНС, повышать настроение, вызывать ощущение бодрости, прили-

ва сил оказалась причиной злоупотребления этим веществом. При систематическом приеме кокаина у человека возникает сильная потребность в повторном применении препарата, так как при лишении кокаина появляется ощущение вялости, разбитости, резко снижается настроение, т.е. развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

Периферическое действие кокаина проявляется активацией влияний симпатической (адренергической) иннервации: повышается частота и сила сокращений сердца, суживаются кровеносные сосуды, повышается артериальное давление.

Тетракаин (дикаин) — активный и токсичный анестетик. В связи с высокой токсичностью тетракаин используют в основном для поверхностной анестезии: анестезии слизистых оболочек глаза (0,3%), носа и носоглотки (1-2%). Высшая разовая доза тетракаина при анестезии верхних дыхательных путей — 3 мл 3% раствора. При передозировке даже при местном применении тетракаин может всасываться через слизистые оболочки и оказывать резорбтивное токсическое действие. При этом развивается возбуждение ЦНС, которое в тяжелых случаях сменяется ее параличом; смерть наступает от паралича дыхательного центра. Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют адrenalин.

Бензокаин (анестезин) в отличие от других местных анестетиков мало растворим в воде; растворим в спирте, жирных маслах. В связи с этим применяют бензокаин исключительно для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках (например, при кожных заболеваниях, сопровождающихся сильным зудом), в ректальных суппозиториях (при поражениях прямой кишки), а также внутрь в порошках при болях в желудке, рвоте.

В офтальмологии для проведения кратковременных манипуляций (удаление инородных тел, определение внутриглазного давления) в виде глазных капель используют **проксиметакаин**.

Для проводниковой и инфильтрационной анестезии применяют прокаин, тримекаин, бупивакаин, артикаин.

Прокаин (новокаин) - активный анестетик, действие которого продолжается 30-45 мин. Препарат хорошо растворим в воде и стерилизуется обычными методами. При определенных мерах предосторожности (добавление раствора адреналина, соблюдение дозировки) токсичность прокаина невелика. Растворы прокаина применяют для инфильтрационной (0,25—0,5%), проводниковой и эпи-дуральной (1-2%) анестезии. Чтобы предупредить всасывание прокаина, к его растворам добавляют 0,1% раствор адреналина. Иногда прокаин используют для спинномозговой анестезии, а в высоких концентрациях (5-10%) — для поверхностной анестезии.

Бупивакаин - один из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Для инфильтрационной анестезии используют 0,25% раствор, для проводниковой анестезии - 0,25-0,35% растворы, для эпидуральной анестезии - 0,5-0,75% растворы, а для субарахноидальной анестезии - 0,5% раствор. Резорбтивное действие бупивакаина может проявляться такими симптомами, как головная боль, головокружение, нарушение зрения, тошнота, рвота, желудочковые аритмии, атриовентрикулярный блок.

Артикаин (ультракаин) применяют для инфильтрационной и проводниковой анестезии; действует 1—3 ч.

Для всех видов анестезии применяют **лидокаин** (ксикаин, ксило-каин). При поверхностной анестезии используют 2—4% растворы, при инфильтрационной анестезии - 0,25-0,5% растворы, при проводниковой и эпидуральной анестезии — 1—2% растворы.

Токсичность лидокаина несколько выше, чем прокаина, особенно при его применении в высоких концентрациях (1-2%). Растворы лидокаина совместимы с адреналином (1 капля 0,1% раствора адреналина на 10 мл раствора лидокаина, но не более 5 капель на все количество раствора анестетика). Лидокаин применяют также как противоаритмическое средство.

Тримекаин по химической структуре, показаниям к применению и концентрациям растворов сходен с лидокаином. Действует более продолжительно.

Для поверхностной, инфильтрационной и проводниковой анестезии применяют **прилокаин, мепивакаин** (преимущественно в стоматологии). Для эпидуральной анестезии (в частности, для купирования болей после операций) и проводниковой анестезии используют **ропивакаин**.

Побочное действие местных анестетиков. При разных видах местной анестезии может происходить всасывание анестетиков и проявляться их резорбтивное действие. При этом возможны головокружение, расплывчатое видение, беспокойство, тремор (угнетение тормозных систем ЦНС).

При передозировке местных анестетиков проявляется их токсическое действие: могут быть судороги, потеря сознания, падение артериального давления, угнетение дыхания, остановка сердца.

Кроме указанных препаратов для местного обезболивания применяют **этилхлорид** (хлорэтил) — летучую жидкость, выпускаемую в ампулах. При нанесении на кожу этилхлорид быстро испаряется, происходит охлаждение тканей и утрачивается чувствительность. Этилхлорид применяют при ушибах, растяжениях (например, во время спортивных соревнований), при невритах.

1.2. Вяжущие средства

Вяжущие средства при нанесении на воспаленные слизистые оболочки вызывают уплотнение (свертывание) белков слизи. Образовавшаяся белковая пленка защищает клетки слизистой оболочки и чувствительные нервные окончания от действия различных раздражающих веществ. При этом уменьшаются боль, отек и гиперемия слизистой оболочки. Таким образом, вяжущие вещества действуют как местные противовоспалительные средства.

К органическим вяжущим средствам относятся **танин, отвар коры дуба, настои листьев шалфея, цветков ромашки, травы зверобоя, плодов черники** и др. Эти средства применяют в виде полосканий, смазывания при воспалении слизистой оболочки рта, горла. Настои зверобоя, черники назначают внутрь при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, растворы танина, отвар коры дуба используют при лечении ожогов, язв. Танин иногда применяют при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, с которыми танин образует малорастворимые нестойкие соединения.

Неорганические вяжущие средства — **висмута нитрат основной, дер-матол, ксероформ, свинца ацетат, квасцы, цинка сульфат** оказывают в небольших концентрациях вяжущее и противомикробное действие.

Как вяжущие средства их применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи: висмута нитрат основной, дерматол и ксероформ в виде мазей, свинца ацетат и квасцы в виде промываний и примочек, цинка сульфат в виде глазных капель при конъюнктивитах и в виде промываний при уретритах, вагинитах.

Висмута нитрат основной в таблетках «Викаир», «Викалин» назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гастритах.

1.3. Адсорбирующие средства

К адсорбирующим средствам относят **уголь активированный** (уголь растительного или животного происхождения, специально измельченный и обладающий поэтому большой адсорбирующей поверхностью). Препарат назначают внутрь в виде взвеси в воде при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, при пищевых интоксикациях. Адсорбируя токсичные вещества, уголь активированный препятствует их всасыванию в желудочно-кишечном тракте и проявлению резорбтивного токсического действия.

Таблетки активированного угля назначают внутрь при метеоризме по 1-2 таблетки 3—4 раза в день.

Глава 2. Вещества, возбуждающие чувствительные нервные окончания

Различные фармакологические вещества, возбуждающие чувствительные рецепторы, могут обладать разной степенью избирательности действия.

Вещества, которые оказывают универсальное стимулирующее действие на различные рецепторы, называют раздражающими средствами.

Кроме того, существуют группы веществ, которые избирательно стимулируют определенные рецепторы. К таким веществам относятся горечи (избирательно стимулируют вкусовые рецепторы), рвотные средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка), многие слабительные средства (избирательно стимулируют рецепторы кишечника). Сведения об этих веществах помещены в главе 20 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения». В главе 13 «Средства, влияющие на функции органов дыхания», приведены отхаркивающие средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка).

2.1. Раздражающие средства

К раздражающим средствам относятся: раствор аммиака, горчичное эфирное масло, 20—40% этиловый спирт, ментол, перцовый пластырь, мазь «Финалгон» и др.

Раздражающие средства, возбуждая чувствительные рецепторы, способны вызывать *рефлекторные*

реакции. Так, при выдыхании паров аммиака раздражаются рецепторы верхних дыхательных путей и рефлекторно (через чувствительные нервные волокна) возбуждается **цнс**.

Раствор аммиака (нашатырный спирт) используют при обмороках. Вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного; вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание. Однако большие количества паров аммиака могут вызывать и нежелательные рефлексы, например, резкое урежение сокращений сердца, остановку дыхания.

Другим полезным эффектом раздражающих средств является их *отвлекающее действие*. При воздействии на рецепторы кожи раздражающие вещества оказывают благоприятное действие на внутренние органы, мышцы, суставы, имеющие сопряженную иннервацию с данным участком кожи. Отвлекающий эффект проявляется в том, что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов, суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи, уменьшают болевые ощущения и улучшают функциональное состояние пораженных органов или тканей.

Примером использования отвлекающего действия может быть применение горчичников при воспалительных заболеваниях легких, миозитах, невралгиях и т.п. Наложение горчичников на соответствующие участки кожи уменьшает боль и способствует более быстрому выздоровлению. Раздражающим веществом в данном случае является **горчичное эфирное масло**, выделяемое при применении горчичников.

Горчичники перед употреблением помещают на короткое время в теплую воду (примерно 38 °С). Если поместить горчичник в очень горячую или, наоборот, холодную воду, его действие может не проявиться. Это связано с тем, что горчичное эфирное масло выделяется в результате ферментативной реакции, которая протекает лишь при помещении горчичников в теплую воду.

Для получения отвлекающего эффекта вместо горчичников можно воспользоваться спиртовыми компрессами. Для компрессов применяют 40% **этиловый спирт**, так как именно в этой концентрации этиловый спирт оказывает выраженное раздражающее действие (в детской практике используют меньшую концентрацию спирта — 20%).

В качестве отвлекающих средств при артритах, миозитах применяют мази, содержащие ментол, а также перцовый пластырь, мазь «Финалгон».

Б. Вещества, влияющие на эфферентную иннервацию

Эфферентная (центробежная) иннервация представлена:

- 1) двигательными (соматическими) нервными волокнами (иннервируют скелетные мышцы);
- 2) вегетативными нервами (иннервируют внутренние органы, железы, кровеносные сосуды).

Двигательные нервные волокна представляют собой аксоны мотонейронов, расположенных в головном и спинном мозге. Возбуждение мотонейронов по двигательным нервным волокнам передается к скелетным мышцам и вызывает их сокращение.

В вегетативной нервной системе различают симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Внутренние органы и многие железы иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Большинство кровеносных сосудов получают только симпатическую иннервацию.

Симпатические нервные волокна берут начало от нейронов боковых рогов серого вещества грудного и поясничного отделов спинного мозга. Покинув спинной мозг, эти волокна оканчиваются в симпатических ганглиях (симпатические ганглии расположены вне иннервируемых органов). В ганглиях окончания указанных волокон (их называют преганглионарными симпатическими волокнами) контактируют с нервными клетками ганглиев (ганглионарные нейроны), образуя ганглионарные синапсы. Аксоны ганглионарных нейронов (постганглионарные симпатические волокна) выходят за пределы ганглиев и оканчиваются на клетках иннервируемых органов и тканей, образуя нейро-эффекторные синапсы.

Парасимпатические нервные волокна берут начало от нейронов стволовой части головного мозга (ядра III, VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов) и от нейронов крестцовой части спинного мозга. Эти волокна (преганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются в парасимпатических ганглиях, которые расположены обычно в толще иннервируемых органов. В парасимпатических ганглиях окончания преганглионарных волокон контактируют с ганглионарными нервными клетками, образуя ганглионарные синапсы. Аксоны ганглионарных клеток (постганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются на клетках иннервируемых органов, образуя нейро-эффекторные синапсы.

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации

1. Расширение зрачков глаз (сокращение радиальной мышцы радужки).
2. Стимуляция деятельности сердца:
 - а) усиление сокращений сердца,
 - б) учащение сокращений сердца,
 - в) облегчение атриовентрикулярной проводимости.
3. Сужение кровеносных сосудов (артериальных и венозных).
4. Повышение артериального и венозного давления (увеличение сердечного выброса и сужение кровеносных сосудов).

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации

1. Сужение зрачков глаз (сокращение круговой мышцы радужки).
2. Спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы).
3. Урежение сокращений сердца.
4. Затруднение атриовентрикулярной проводимости.
5. Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов — бронхов, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря (за исключением сфинктеров).
6. Увеличение секреции бронхиальных и пищеварительных желез (слюнные железы, железы желудочно-кишечного тракта).

Общая схема эфферентной иннервации представлена на рис. 9.

Фармакологические вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области синапсов (ганглионарные синапсы, нейро-эффektorные синапсы, нервно-мышечные синапсы).

В большинстве синапсов эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Эти синапсы называются холинергическими.

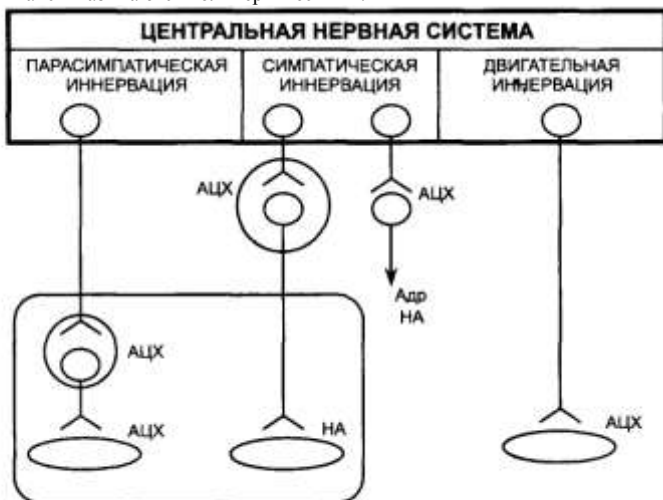


Рис. 9. Эфферентная иннервация.

АЦХ – ацетилхолин; Адр – адреналин; НА – норадреналин.

Ацетилхолин передает возбуждение в парасимпатических ганглиях и в синапсах, образованных окончаниями постганглионарных парасимпатических волокон и клетками эффекторных органов (нейро-эффektorные синапсы).

Ацетилхолин передает возбуждение в симпатических ганглиях. Нейронам симпатических ганглиев родственны хромофинные клетки мозгового вещества надпочечников. Эти клетки также получают холинергическую иннервацию, но в отличие от нейронов симпатических ганглиев не имеют аксонов и выделяют в основном адреналин (А-клетки) и в меньшей степени — норадреналин (N-клетки).

Ацетилхолин передает возбуждение в нервно-мышечных синапсах (контакты окончаний двигательных нервных волокон с волокнами скелетных мышц).

Нервные волокна, выделяющие ацетилхолин, называют холинергическими.

В большинстве синапсов, образованных окончаниями постганглионарных симпатических волокон и

клетками эффекторных органов, в качестве медиатора действует норадреналин. Эти синапсы по традиции называют адренергическими (раньше считали, что медиатором в них является адреналин). Адренергическими называют и нервные волокна, выделяющие норадреналин. Большая часть потовых желез получает атипичную симпатическую иннервацию: постганглионарные симпатические волокна выделяют не норадреналин, а ацетилхолин (симпатическая холинергическая иннервация).

Глава 3. Вещества, действующие на холинергические синапсы

На рисунке 10 показана схема синапса, в котором возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме холинергических нервных окончаний из ацетилкоэнзима А и холина; путем активного транспорта проникает в везикулы и депонируется в везикулах. При поступлении нервных импульсов происходит деполяризация мембраны нервного окончания, открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму нервного окончания и способствуют взаимодействию белков мембраны везикул с белками пресинаптической мембраны. В результате везикулы встраиваются в пресинаптическую мембрану, открываются в сторону синаптической щели и высвобождают ацетилхолин.

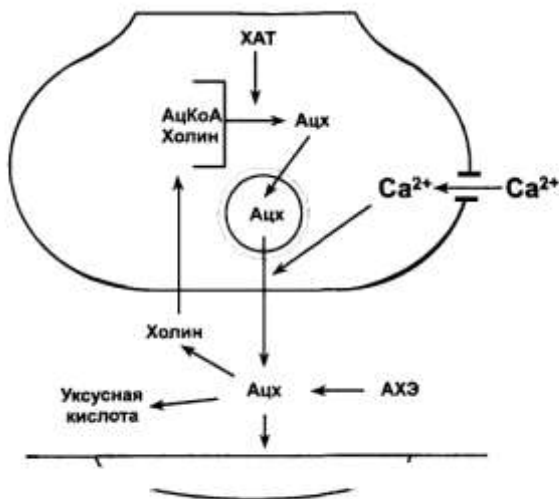


Рис. 10. Холинергический синапс.

ХАТ - холинацетилтрансфераза; АцКоА - ацетилкоэнзим А; Ацх - ацетилхолин; АХЭ - ацетилхолинэстераза.

Ацетилхолин возбуждает рецепторы постсинаптической мембраны (холинорецепторы) и расщепляется ферментом ацетилхолин-эстеразой на холин и уксусную кислоту. Холин подвергается обратному захвату нервными окончаниями (обратный нейрональный захват) и вновь участвует в синтезе ацетилхолина.

Известны вещества, действующие на разные этапы холинергической передачи.

Везамикол блокирует вход ацетилхолина в везикулы.

Ионы Mg^{2+} и аминокликозиды препятствуют входу Ca^{2+} в нервное окончание через потенциал-зависимые кальциевые каналы (аминокликозиды могут нарушать нервно-мышечную передачу).

Ботулиновый токсин вызывает протеолиз синаптобревина (белок мембраны везикул, который взаимодействует с белками пресинаптической мембраны) и поэтому препятствует встраиванию везикул в пресинаптическую мембрану. Таким образом уменьшается выделение ацетилхолина из холинергиче-

ского окончания. При ботулизме нарушается нервно-мышечная передача; в тяжелых случаях возможен паралич дыхательных мышц.

4-Амилопиридин блокирует K^+ -каналы пресинаптической мембраны. Это способствует деполяризации мембраны и высвобождению ацетилхолина. 4-Амилопиридин облегчает нервно-мышечную передачу.

Антихолинэстеразные вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу и таким образом препятствуют расщеплению ацетилхолина; холи-нергическая передача активизируется.

Вещества, стимулирующие холинорецепторы, называют холино-миметиками (от греч. *mimesis* - подражание; эти вещества в своем действии «подражают» ацетилхолину).

Вещества, которые блокируют холинорецепторы, называют холиноблокаторами.

Гемихолиний препятствует обратному нейрональному захвату ацетилхолина.

А. Средства, стимулирующие холинэргические синапсы

Из средств, стимулирующих холинэргические синапсы, в медицинской практике применяют вещества, которые стимулируют холинорецепторы — холиномиметики, а также антихолинэстеразные средства (блокируют ацетилхолинэстеразу).

3.1. Холиномиметики

Холинорецепторы разных синапсов проявляют неодинаковую чувствительность к фармакологическим веществам. Холинорецепторы клеток органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон проявляют повышенную чувствительность к возбуждающему действию мускарина (алкалоид грибов мухоморов). Эти холинорецепторы обозначают как *M-холинорецепторы* (мускариночувствительные холинорецепторы).

Остальные холинорецепторы эфферентной иннервации проявляют высокую чувствительность к стимулирующему действию никотина (Nicotine; алкалоид табака), поэтому их называют *N-холинорецепторами* (никотиночувствительные холинорецепторы). Различают 2 типа N-холинорецепторов : N_N -холинорецепторы и N_M -холинорецепторы (рис. 11).

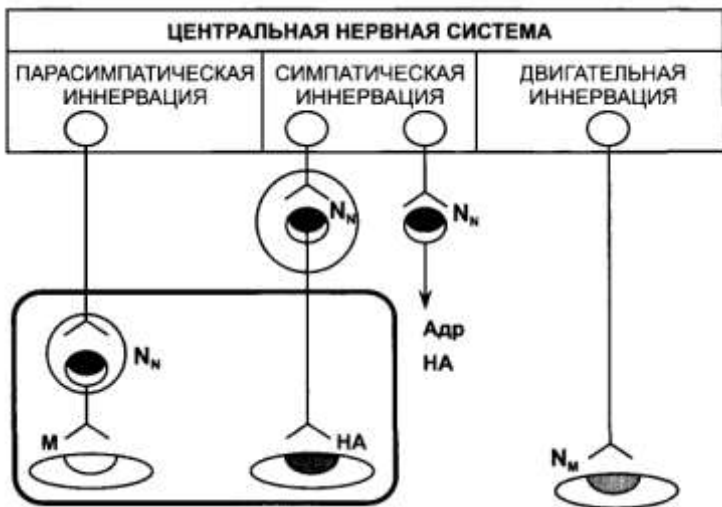


Рис. 11. Локализация холинорецепторов.

Адр - адреналин; HA - норадреналин; M - M-холинорецепторы; N_N - N-холинорецепторы нейронального типа; N_M - N-холинорецепторы скелетных мышц.

К N_N -холинорецепторам относят ганглионарные N-холинорецепторы (N-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев), а также N-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, которые выделяют адреналин и норадреналин. Такие же рецепторы находятся в каротидных клубочках (расположены в местах деления общих сонных артерий); при их стимуляции рефлекторно возбуждаются дыхательный и сосудодвигательный центры

продолговатого мозга.

К N_M -холинорецепторам относят N-холинорецепторы скелетных мышц.

Как M-холинорецепторы, так и N-холинорецепторы имеются также в ЦНС.

В соответствии с делением холинорецепторов на M- и N-холинорецепторы холиномиметики делят на M-холиномиметики, N-холиномиметики и M, N-холиномиметики (стимулируют и M-, и N-холинорецепторы).

3.1.1. M-холиномиметики

Различают подтипы M-холинорецепторов — M_1 -, M_2 - и M_3 -холинорецепторы.

В ЦНС, в энтерохромафиноподобных клетках желудка локализованы M_1 -холинорецепторы; в сердце — M_2 -холинорецепторы, в гладких мышцах внутренних органов, железах и в эндотелии сосудов — M_3 -холинорецепторы (табл. 1).

При возбуждении M_1 -холинорецепторов и M_3 -холинорецепторов через G-белки активируется фосфолипаза C; образуется ино-зитол-1,4,5-трифосфат, который способствует высвобождению Ca^{2+}

Таблица 1. Локализация подтипов M-холинорецепторов

	M_1 ,	M_2	M_3
цнс	+		
Кардиомиоциты		+	
Эндотелий кровеносных сосудов ¹			+
Гладкие мышцы бронхов, ЖКТ			+
Слюнные, бронхиальные, потовые железы			+
Энтерохромафиноподобные клетки желудка	+		

¹ При стимуляции M_3 -холинорецепторов эндотелия кровеносных сосудов высвобождается эндотелиальный релаксирующий фактор - NO, который расширяет кровеносные сосуды.

из саркоплазматического (эндоплазматического) ретикулума. Повышается уровень внутриклеточного Ca^{2+} , развиваются возбуждательные эффекты.

При стимуляции M_2 -холинорецепторов сердца через G-белки угнетается аденилатциклаза, снижаются уровень цАМФ, активность протеинкиназы и уровень внутриклеточного Ca^{2+} . Кроме того, при возбуждении M_2 -холинорецепторов через G_o -белки активируются K^+ -каналы, развивается гиперполяризация клеточной мембраны. Все это ведет к развитию тормозных эффектов.

M_2 -холинорецепторы имеются на окончаниях постганглионарных парасимпатических волокон (на пресинаптической мембране); при их возбуждении выделение ацетилхолина уменьшается.

Мускарин стимулирует все подтипы M-холинорецепторов.

Через гематоэнцефалический барьер мускарин не проникает и поэтому на ЦНС существенного влияния не оказывает.

В связи со стимуляцией M_1 -холинорецепторов энтерохромафиноподобных клеток желудка мускарин увеличивает выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками.

В связи со стимуляцией M_2 -холинорецепторов мускарин урежает сокращения сердца (вызывает брадикардию) и затрудняет атри-оventрикулярную проводимость.

В связи со стимуляцией M_3 -холинорецепторов мускарин:

- 1) суживает зрачки (вызывает сокращение круговой мышцы радужки);
- 2) вызывает спазм аккомодации (сокращение ресничной мышцы ведет к расслаблению цинновой связки; хрусталик становится более выпуклым, глаз устанавливается на ближнюю точку видения);
- 3) повышает тонус гладких мышц внутренних органов (бронхи, желудочно-кишечный тракт и мочевой пузырь), за исключением сфинктеров;
- 4) увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез;
- 5) снижает тонус кровеносных сосудов (большинство сосудов не получает парасимпатической иннервации, но содержит неиннервируемые M_3 -холинорецепторы; стимуляция M_3 -холинорецепторов эндотелия сосудов ведет к высвобождению NO, который расслабляет гладкие мышцы сосудов).

В медицинской практике мускарин не применяется. Фармакологическое действие мускарина может проявляться при отравлении мухоморами. Отмечаются сужение зрачков глаз, сильное слюнотечение и потоотделение, чувство удушья (усиленная секреция бронхиальных желез и повышение тонуса бронхов), брадикардия, снижение артериального давления, спастические боли в животе, рвота, диарея.

В связи с действием других алкалоидов мухоморов, обладающих М-холиноблокирующими свойствами, возможно возбуждение ЦНС: беспокойство, бред, галлюцинации, судороги.

При лечении отравлений мухоморами проводят промывание желудка, дают солевое слабительное. Для ослабления действия мускарина вводят М-холиноблокатор атропин. Если преобладают симптомы возбуждения ЦНС, атропин не используют. Для уменьшения возбуждения ЦНС применяют препараты бензодиазепинов (диазепам и др.).

Из М-холиномиметиков в практической медицине используют пилокарпин, ацеклидин и бетанехол.

Пилокарпин — алкалоид растения, произрастающего в Южной Америке. Препарат применяют в основном местно в глазной практике. Пилокарпин суживает зрачки и вызывает спазм аккомодации (увеличивает кривизну хрусталика).

Сужение зрачков (миоз) наступает в связи с тем, что пилокарпин вызывает сокращение круговой мышцы радужной оболочки (иннервируется парасимпатическими волокнами).

Пилокарпин увеличивает кривизну хрусталика. Это связано с тем, что пилокарпин вызывает сокращение ресничной мышцы, к которой прикрепляется циннова связка, растягивающая хрусталик. При сокращении ресничной мышцы циннова связка расслабляется и хрусталик принимает более выпуклую форму. В связи с увеличением кривизны хрусталика увеличивается его преломляющая способность, глаз устанавливается на ближнюю точку видения (человек хорошо видит близкие предметы и плохо - дальние). Такое явление называют спазмом аккомодации. При этом возникает макропсия (видение предметов в увеличенном размере).

В офтальмологии пилокарпин в виде глазных капель, глазной мази, глазных пленок применяют при глаукоме — заболевании, которое проявляется повышением внутриглазного давления и может вести к нарушениям зрения.

При *закрытоугольной форме* глаукомы пилокарпин снижает внутриглазное давление за счет сужения зрачков и улучшения доступа внутриглазной жидкости в угол передней камеры глаза (между радужкой и роговицей), в котором расположена гребешковая связка (рис. 12). Через крипты между трабекулами гребешковой связки (фонтановы пространства) происходит отток внутриглазной жидкости, которая далее поступает в венозный синус склеры - шлеммов канал (трабекуло-каналикулярный отток); повышенное внутриглазное давление снижается. Миоз, вызываемый пилокарпином, сохраняется 4—8 ч. Пилокарпин в виде глазных капель применяют 1—3 раза в день.

При *открытоугольной форме* глаукомы пилокарпин также может улучшать отток внутриглазной жидкости за счет того, что при сокращении цилиарной мышцы напряжение передается на трабекулы гребешковой связки; при этом происходит растяжение трабекулярной сети, фонтановы пространства увеличиваются и улучшается отток внутриглазной жидкости.

Иногда пилокарпин в малых дозах (5-10 мг) назначают внутрь для стимуляции секреции слюнных желез при ксеростомии (сухость рта), вызванной лучевой терапией опухолей головы или шеи.

Ацеклидин - синтетическое соединение, менее токсичное, чем пилокарпин. Ацеклидин вводят под кожу при послеоперационной атонии кишечника или мочевого пузыря.

Бетанехол - синтетический М-холиномиметик, который применяют при послеоперационной атонии кишечника или мочевого пузыря.

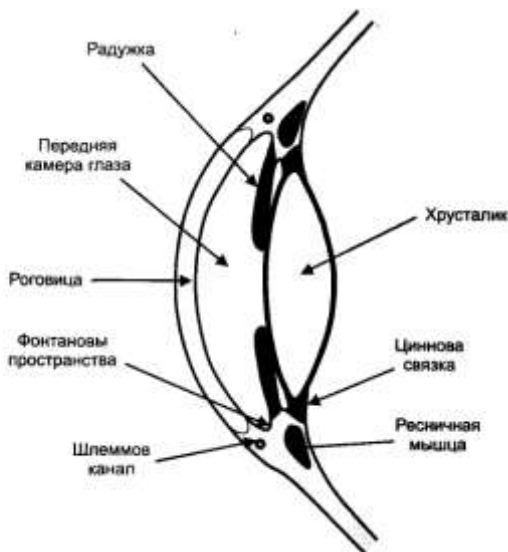


Рис. 12. Строение глаза.

3.1.2. N-холиномиметики

N-холиномиметиками называют вещества, возбуждающие N-холинорецепторы (никотиночувствительные рецепторы).

N-холинорецепторы непосредственно связаны с Na^+ -каналами клеточной мембраны. При возбуждении N-холинорецепторов Na^+ -каналы открываются, вход Na^+ ведет к деполяризации клеточной мембраны и возбуждающим эффектам.

N_N -холинорецепторы находятся в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках. Кроме того, N_N -холинорецепторы обнаружены в ЦНС, в частности, в клетках Рен-шоу, которые оказывают тормозное влияние на мотонейроны спинного мозга.

N_M -холинорецепторы локализованы в нервно-мышечных синапсах (в концевых пластинках скелетных мышц); при их стимуляции происходит сокращение скелетных мышц.

Никотин — алкалоид из листьев табака. Бесцветная жидкость, которая на воздухе приобретает коричневый цвет. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, дыхательных путей, через кожу. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Большая часть никотина (80-90%) метаболизируется в печени. Никотин и его метаболиты выводятся в основном почками. Период полужизни ($t_{1/2}$) 1—1,5 ч. Никотин выделяется молочными железами.

Никотин стимулирует в основном N_N -холинорецепторы и в меньшей степени N_M -холинорецепторы. В действии никотина на синапсы, имеющие на постсинаптической мембране N-холинорецепторы, по мере увеличения дозы выделяют 3 фазы: 1) возбуждение, 2) деполяризационный блок (стойкая деполяризация постсинаптической мембраны), 3) недеполяризационный блок (связан с десенситизацией N-холинорецепторов). При курении проявляется 1-я фаза действия никотина.

Никотин стимулирует нейроны симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинные клетки надпочечников, каротидные клубочки.

В связи с тем, что никотин одновременно стимулирует на уровне ганглиев симпатическую и парасимпатическую иннервацию, некоторые эффекты никотина непостоянны. Так, обычно никотин вызывает миоз, тахикардию, но возможны и противоположные эффекты (мидриаз, брадикардия). Никотин обычно стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта, секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Постоянным эффектом никотина является его сосудосуживающее действие (большинство сосудов получает только симпатическую иннервацию). Никотин суживает сосуды потому что: 1) стимулирует симпатические ганглии, 2) увеличивает выделение адреналина и норадреналина из хромафф-

финных клеток надпочечников, 3) стимулирует N-холинорецепторы каротидных клубочков (рефлекторно активируется сосудодвигательный центр). В связи с сужением сосудов никотин повышает артериальное давление.

При действии никотина на ЦНС регистрируют не только возбуждающие, но и тормозные эффекты. В частности, стимулируя N_N -холинорецепторы клеток Реншоу, никотин может угнетать моносинаптические рефлексы спинного мозга (например, коленный рефлекс). Угнетающее действие никотина, связанное с возбуждением тормозных клеток, возможно и в высших отделах ЦНС.

N-холинорецепторы в синапсах ЦНС могут быть локализованы как на постсинаптических, так и на пресинаптических мембранах. Действуя на пресинаптические N-холинорецепторы, никотин стимулирует высвобождение медиаторов ЦНС - дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, β -эндорфина, а также секрецию некоторых гормонов (АКТГ, антидиуретический гормон).

У курильщиков никотин вызывает повышение настроения, приятное ощущение успокоения или активизации (зависит от типа высшей нервной деятельности). Повышает обучаемость, концентрацию внимания, бдительность, снижает стрессовые реакции, проявления депрессии. Понижает аппетит и массу тела.

Эйфорию, вызываемую никотином, связывают с повышенным выделением дофамина, антидепрессивное действие и снижение аппетита - с выделением серотонина и норадреналина.

Курение. В сигарете содержится 6-11 мг никотина (смертельная доза никотина для человека около 60 мг). За время курения сигареты в организм курильщика попадает 1-3 мг никотина. Токсическое действие никотина умеряется его быстрой элиминацией. Кроме того, к никотину быстро развивается привыкание (толерантность).

Еще больший вред при курении приносят другие вещества (около 500), которые содержатся в табачном дыме и обладают раздражающими и канцерогенными свойствами. Большинство курильщиков страдают воспалительными заболеваниями органов дыхания (ларингит, трахеит, бронхит). Рак легких у курильщиков бывает значительно чаще, чем у некурящих. Курение способствует развитию атеросклероза (никотин повышает в плазме крови уровень ЛПНП и снижает уровень ЛПВП), возникновению тромбозов, остеопорозу (особенно у женщин старше 40 лет).

Курение во время беременности приводит к снижению массы плода, повышению послеродовой смертности детей, отставанию детей в физическом и психическом развитии.

К никотину развивается психическая зависимость; при прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения: ухудшение настроения, нервозность, беспокойство, напряжение, раздражительность, агрессивность, снижение концентрации внимания, снижение познавательных способностей, депрессию, повышение аппетита и массы тела. Наиболее выражено большинство этих симптомов через 24-48 ч после прекращения курения. Затем они уменьшаются примерно в течение 2 нед. Многие курильщики, понимая вред курения, тем не менее не могут избавиться от этой вредной привычки.

Для того, чтобы уменьшить неприятные ощущения при прекращении курения, рекомендуют: 1) жевательную резинку, содержащую никотин (2 или 4 мг), 2) трансдермальную терапевтическую систему с никотином - специальный пластырь, равномерно выделяющий небольшие количества никотина в течение 24 ч (наклеивается на здоровые участки кожи), 3) мушкет, содержащий картридж с никотином и ментолом.

Указанные препараты никотина пробуют использовать в качестве лекарственных средств при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, язвенном колите, синдроме Туретта (моторные и вокальные тики у детей) и некоторых других патологических состояниях.

Острое отравление никотином проявляется такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головная боль, головокружение, потливость, нарушения зрения и слуха, дезориентация. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, нарушается дыхание, падает артериальное давление. В качестве лечебных мероприятий проводят промывание желудка, назначают внутрь активированный уголь, принимают меры борьбы с сосудистым коллапсом и нарушениями дыхания.

Цитизин (алкалоид термопсиса) и **лобелин** (алкалоид лобелии) сходны по строению и действию с никотином, но менее активны и токсичны.

Цитизин в составе таблеток «Табекс» и лобелин в составе таблеток «Лобесил» применяют для облегчения отвыкания от курения.

Цититон (0,15% раствор цитизина) и раствор лобелина иногда вводят внутривенно в качестве рефлекторных стимуляторов дыхания.

3.1.3. М,N-холиномиметики

К М,N-холиномиметикам следует отнести прежде всего **ацетилхолин** — медиатор, с помощью которого передается возбуждение во всех холинергических синапсах. Выпускается лекарственный препарат ацетилхолина. В клинике препарат используют редко из-за кратковременности действия (несколько минут; препарат быстро инактивируется холинэстеразой плазмы крови и ацетилхолинэстеразой). В то же время ацетилхолин — излюбленный препарат для экспериментальной работы; кратковременность действия позволяет вводить препарат в течение исследования многократно.

Ацетилхолин возбуждает одновременно М- и N-холинорецепторы. Преобладает действие ацетилхолина на М-холинорецепторы. Поэтому обычно проявляются «мускариноподобные» эффекты ацетилхолина. Ацетилхолин оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему:

- 1) урежает сокращения сердца (отрицательное хронотропное действие);
- 2) ослабляет сокращения предсердий и в меньшей степени — желудочков (отрицательное инотропное действие);
- 3) затрудняет проведение импульсов в атриовентрикулярном узле (отрицательное дромотропное действие);
- 4) расширяет кровеносные сосуды.

Большинство кровеносных сосудов не получает парасимпатической иннервации, но содержит в эндотелии и в гладких мышцах неиннервируемые М₃-холинорецепторы. При возбуждении ацетилхолином М₃-холинорецепторов эндотелия из эндотелиальных клеток высвобождается эндотелиальный релаксирующий фактор — NO, который вызывает расширение кровеносных сосудов (при удалении эндотелия ацетилхолин суживает сосуды — стимуляция М₃-холинорецепторов гладких мышц сосудов). Кроме того, ацетилхолин уменьшает сосудосуживающее влияние симпатической иннервации (стимулирует М₂-холинорецепторы на окончаниях симпатических адренергических волокон и за счет этого уменьшает выделение норадреналина).

В связи с брадикардией и расширением артерий ацетилхолин в эксперименте при внутривенном введении выражение снижает артериальное давление. Но если блокировать М-холинорецепторы атропином, большие дозы ацетилхолина вызывают не снижение, а повышение артериального давления (рис. 13). На фоне блокады М-холинорецепторов проявляется «никотиноподобное» действие ацетилхолина: возбуждение симпатических ганглиев и хромаффинных клеток надпочечников (высвобождение адреналина и норадреналина, которые суживают кровеносные сосуды).

Ацетилхолин повышает тонус бронхов, стимулирует моторику кишечника, повышает тонус детрузора мочевого пузыря, увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез.

Путем некоторого изменения структуры ацетилхолина был синтезирован **карбахоллин**, который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует более продолжительно. Растворы карбахолина иногда используют в виде глазных капель при глаукоме.

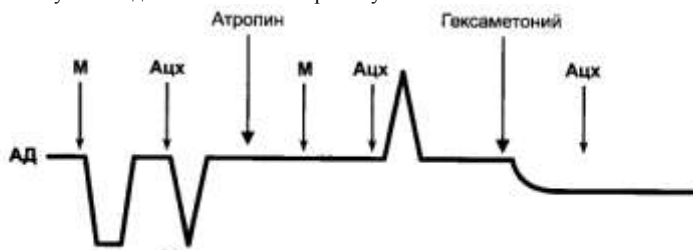


Рис. 13. Влияние холинергических средств на артериальное давление.
М — мускарин; Ацх — ацетилхолин.

3.2. Антихолинэстеразные вещества

Антихолинэстеразные вещества получили свое название в связи со способностью ингибировать холинэстеразы. Антихолинэстеразные вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу (фермент, гидролизующий ацетилхолин в холинергических синапсах) и бутирилхолинэстеразу (холинэстераза плазмы крови; псевдохолинэстераза). Ингибируя ацетилхолинэстеразу в холинергических синапсах, антихолинэстеразные вещества препятствуют гидролизу ацетилхолина и в связи с этим значительно усиливают и удлиняют действие ацетилхолина. Непосредственно на холинорецепторы антихолинэ-

стеразные вещества либо совсем не действуют, либо это действие выражено незначительно. Таким образом, при введении в организм антихолинэстеразных веществ все возникающие при этом эффекты обусловлены действием эндогенного ацетилхолина. При этом отмечают: сужение зрачков глаз, спазм аккомодации, брадикардия, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (bronхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря), увеличение секреции бронхиальных, пищеварительных, потовых желез. Отчетливо выражено стимулирующее влияние антихолинэстеразных веществ на нервно-мышечные синапсы, в связи с чем эти вещества повышают тонус скелетных мышц. Те антихолинэстеразные вещества, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер, оказывают возбуждающее действие на ЦНС.

Различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

К антихолинэстеразным веществам обратимого действия относят физостигмин, неостигмин, пиридо-стигмин, эдрофоний, галантамин, ривастигмин, донепезил. Указанные вещества (за исключением эдро-фония) обратимо связываются с анионным и эстеразным центрами ацетилхолинэстеразы и инги-бируют активность фермента в течение нескольких часов. Эдрофоний взаимодействует только с ани-онным центром фермента и действует примерно 10 мин.

Первым антихолинэстеразным веществом, примененным в медицинской практике, был **физостигмин** - алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке. Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме в качестве средства, суживающего зрачки и улучшающего отток внутриглазной жидкости.

Неостигмин (прозерин) — синтетический антихолинэстеразный препарат; четвертичное аммониевое соединение. Действие неостиг-мина, как и других антихолинэстеразных веществ, связано с тем, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу и тем самым усиливает и пролонгирует действие эндогенного ацетилхолина. Так же, как и при введении ацетилхолина, при этом преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации. Кроме того, облегчается нервно-мышечная передача.

Препарат назначают внутрь и парентерально (под кожу, в вену). Неостигмин - полярное соединение и плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Поэтому доза неостигмина для приема внутрь значи-тельно выше, чем для парентерального введения (внутрь 0,015 г, парентерально 0,0005 г). Дли-тельность действия неостигмина около 4 ч.

Фармакологические эффекты неостигмина:

- 1) *сужение зрачков (миоз)* — сокращение круговой мышцы радужки;
- 2) *спазм аккомодации* — хрусталик становится более выпуклым, так как вследствие сокращения ресничной (цилиарной) мышцы расслабляется циннова связка (ресничный поясок); глаз устанавлива-ется на ближнюю точку видения;
- 3) *брадикардия* вследствие усиления тормозного влияния блуждающего нерва на синоатриальный узел;
- 4) *затруднение атриовентрикулярной проводимости* в связи с усилением тормозного влияния блу-гдающего нерва на атриовентрикулярный узел;
- 5) *повышение тонуса гладких мышц внутренних органов* (bronхи, желудочно-кишечный тракт, мо-чевой пузырь, матка);
- 6) *увеличение секреции экзокринных желез* (слюнные, бронхиальные железы, железы желудка и ки-шечника, потовые железы);
- 7) *облегчение нервно-мышечной передачи* — усиление сокращений скелетных мышц.

Показания к применению неостигмина

1. *Миастения* - аутоиммунное заболевание, при котором образуются аутоантитела к N_A -холинорецепторам скелетных мышц, уменьшается количество N_A -холинорецепторов и нарушается нервно-мышечная передача.

Заболевание проявляется слабостью скелетных мышц. В первую очередь снижается тонус экстраоку-лярных мышц, мышц лица, глотки, гортани. Развиваются птоз (опущение век), диплопия, нарушение жевания, а также дисфагия и дизартрия. В тяжелых случаях возможно ослабление сократимости мышц шеи, конечностей; при миастеническом кризе может быть нарушение дыхания из-за слабости дыхательных мышц.

Неостигмин при миастении оказывает симптоматическое действие, восстанавливая на время нервно-мышечную передачу. Препарат назначают внутрь, а при миастеническом кризе (сильная мышечная слабость, нарушение глотания, дыхания) — под кожу или внутримышечно.

Для устранения мускариноподобных эффектов неостигмина предварительно вводят М-холиноблокатор атропин. Не рекомендуют вводить неостигмин и атропин одновременно, так как атропин сначала может вызывать брадикардию.

2. *В качестве антагониста курареподобных средств антидеполяри-зующего конкурентного действия.*

3. *Послеоперационная атония кишечника или мочевого пузыря.* Препарат вводят под кожу или внутримышечно.

4. *Глаукома;* применяют редко.

Побочные эффекты неостигмина: миоз, спазм аккомодации, увеличение секреции слюнных и бронхиальных желез, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе, артериальная гипотензия, аллергические реакции. При передозировке неостигмина возможно развитие холинергического криза, который по симптомам сходен с миастеническим кризом (нарушение нервно-мышечной передачи, мышечная слабость).

Пиридостигмин (местинил) сходен по действию с неостигмином. Применяется при миастении. Действует более продолжительно — около 6 ч; мускариноподобные эффекты менее выражены.

Эдрофоний (тензилон) при внутривенном введении действует через 30—60 с; продолжительность действия около 10 мин. Эдрофоний применяют для диагностики миастении, а также для дифференцировки миастенического и холинергического кризов (холинергический криз может быть связан с передозировкой антихолинэстеразных средств и, как и миастенический криз, проявляется слабостью скелетных мышц). При миастеническом кризе эдрофоний проявляет терапевтический эффект; при холинергическом кризе нервно-мышечная передача ухудшается, однако действие эдрофония быстро проходит.

При мышечных параличах, связанных с нарушениями ЦНС, например, при параличах после полиомиелита, применяют **галантамин** (ниваллин), хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер.

Кроме того, галантамин используют при атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении, в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризирующего конкурентного действия.

Галантамин был одним из первых антихолинэстеразных средств, которые стали применять при болезни Альцгеймера. При этом заболевании применяют также **ривастигмин** (экселон).

Однако в настоящее время наиболее эффективным препаратом при болезни Альцгеймера считают **донепезил**, который избирательно ингибирует ацетилхолинэстеразу ЦНС, мало влияя на периферическую ацетилхолинэстеразу.

Противопоказаниями к назначению антихолинэстеразных средств являются эпилепсия, болезнь Паркинсона, бронхиальная астма, стенокардия, нарушения проводящей системы сердца.

К **антихолинэстеражным средствам необратимого действия** относятся фосфорорганические соединения (ФОС). В отличие от указанных выше антихолинэстеразных веществ ФОС на длительное время инактивируют ацетилхолинэстеразу. При этом происходит «старение» фермента и его инактивация становится практически необратимой.

ФОС отличаются высокой токсичностью. Некоторые из этих веществ используют в качестве инсектицидных средств. Так, в качестве инсектицидов применяются карбофос, тиофос и др. Эти вещества в связи с их широким применением в быту нередко бывают причиной отравлений (отравления возможны даже при попадании этих веществ на кожу, так как они легко всасываются через кожную поверхность).

Отравления фосфорорганическими соединениями проявляются такими симптомами, как миоз, потливость, слонотечение, удушье (бронхоспазм и увеличение секреции бронхиальных желез), брадикардия, а затем тахикардия, снижение, а затем повышение артериального давления, психомоторное возбуждение, рвота, спастические боли в животе. В более тяжелых случаях это сопровождается мышечными подергиваниями и судорогами; возбуждение сменяется заторможенностью, артериальное давление падает, развивается коматозное состояние; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Большинство этих симптомов связано с возбуждением парасимпатической иннервации. Поэтому при отравлениях фосфорорганическими соединениями прежде всего назначают вещества, блокирующие парасимпатическую иннервацию. Обычно применяют М-холиноблокаторы, чаще всего атропин, который в этих случаях вводят внутривенно в больших дозах (2—4 мл 0,1% раствора) и при необходимости повторяют введение. Кроме того, назначают *реактиваторы холинэстеразы*, которые при их применении в первые часы после отравления восстанавливают активность ингибированной ацетил-

холинэстеразы. К таким препаратам относятся **тримедоксим** (дипироксим) и **изонитрозин**. При отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия (физостигмин, неостигмин и др.) эти вещества неэффективны.

При повышении артериального давления (может быть связано с активацией симпатической иннервации и центральным действием ФОС) применяют гипотензивные средства. Дополнительными мероприятиями являются дача кислорода и, при необходимости, искусственное дыхание. При попадании фосфорорганических соединений на кожу надо вытереть ее сухим тампоном, а затем вымыть 5—6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.

В. Средства, блокирующие холинергические синапсы

3.3. Вещества, уменьшающие высвобождение ацетилхолина

Ботулиновый токсин вызывает протеолиз синаптобrevина (белок мембраны везикул, взаимодействующий с белками пресинаптической мембраны) и поэтому препятствует экзоцитозу везикул с ацетилхолином. Лекарственный препарат ботулинового токсина - ботокс применяют при блефароспазме, спастической кривошее. Препарат вводят в спазмированные мышцы, после чего наступает их длительное расслабление.

Ботокс используют также в косметических целях. При введении препарата в мышцы лица происходят их расслабление и разглаживание морщин.

3.4. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы по отношению к М-холинорецепторам являются антагонистами, т.е. обладают'affинитетом, не обладают внутренней активностью и препятствуют действию агонистов. Таким образом, в отсутствие агонистов М-холиноблокаторы не вызывают каких-либо эффектов. Их действие проявляется в устранении действия веществ, которые стимулируют М-холинорецепторы. В условиях целого организма М-холиноблокаторы устраняют действие ацетилхолина, который выделяется из окончаний постганглионарных парасимпатических волокон. Другими словами, М-холиноблокаторы блокируют влияние парасимпатической иннервации; фармакологические эффекты М-холиноблокаторов противоположны эффектам возбуждения парасимпатической иннервации.

М-холиноблокаторы:

- 1) расширяют зрачки глаз;
- 2) вызывают паралич аккомодации;
- 3) учащают сокращения сердца;
- 4) облегчают атриовентрикулярную проводимость;
- 5) снижают тонус гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря;
- 6) уменьшают секрецию слюнных, бронхиальных, пищеварительных, потовых желез.

К М-холиноблокаторам относятся атропин, скополамин, платифиллин, ипратропий, тропикамид, пирензепин, тригексифенидил.

Наиболее известным препаратом данной группы является атропин, поэтому всю группу нередко называют группой атропина, или атропиноподобными средствами.

Атропин — алкалоид, который содержится в белладонне (красавке), дурмане, белене. Препарат назначают внутрь, под кожу, внутривенно. Длительность действия атропина при энтеральном или парентеральном введении — около 6 ч. При применении атропина в офтальмологии длительность действия препарата — несколько суток.

Фармакологические эффекты атропина

1) *Расширение зрачков глаз(мидриаз).*

Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки (блок М₃-холинорецепторов) — круговая мышца радужки расслабляется, преобладает сокращение радиальной мышцы радужки — зрачок расширяется.

В связи с расширением зрачков атропин может повышать внутриглазное давление и категорически противопоказан при глаукоме!

2) *Паралич аккомодации (циклоплегия).*

Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу (блок М₃-холинорецепторов) — цилиарная мышца расслабляется; натягивается цин-

нова связка (ресничный поясок), хрусталик растягивается во все стороны и становится более плоским; уменьшается преломляющая способность хрусталика, глаз устанавливается на дальнюю точку видения (ближние предметы кажутся расплывчатыми); характерна микропсия (видение предметов в уменьшенном размере).

3) *Учащение сокращений сердца (тахикардия).*

Атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (вагуса) на синоатриальный узел (блок M_2 -холинорецепторов); повышается автоматизм синоатриального узла — сокращения сердца учащаются. В связи с тем, что атропин стимулирует центры вагуса, тахикардии может предшествовать брадикардия.

4) *Облегчение атриовентрикулярной проводимости.*

Атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (вагуса) на атриовентрикулярный узел (блок M_2 -холинорецепторов); облегчается проводимость атриовентрикулярного узла.

5) *Расслабление гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря.*

Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря (блок M_3 -холинорецепторов) — происходит расслабление гладких мышц указанных органов.

6) *Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез.* Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической

иннервации на железы (блок M_3 -холинорецепторов) — уменьшается секреция бронхиальных желез, слюнных желез, желез желудка, поджелудочной железы.

7) *Снижение секреции потовых желез.*

Атропин блокирует стимулирующее влияние атипичной (холи-нергической) симпатической иннервации на потовые железы (блок M_3 -холинорецепторов) — потоотделение уменьшается.

Кроме того, атропин блокирует M_3 -холинорецепторы эндотелия кровеносных сосудов. Так как большая часть кровеносных сосудов не получает холинергической иннервации, M_3 -холинорецепторы сосудов являются неиннервируемыми и при их блокаде атропином тонус кровеносных сосудов не меняется. В то же время атропин устраняет сосудорасширяющее действие веществ, которые стимулируют M_3 -холинорецепторы (рис. 14).



Рис. 14. Влияние атропина на тонус кровеносных сосудов.

Применение атропина

1. Офтальмология.

Атропин применяют при иритах и иридоциклитах, так как при расширении зрачков уменьшается возможность образования воспалительных спаек между радужкой и капсулой хрусталика.

Атропин можно использовать для исследования глазного дна (расширение зрачков) или определения истинной рефракции глаза (определение преломляющей способности хрусталика при параличе accommodation). Однако длительность действия атропина на глаз около 7 сут, поэтому для указанных целей применяют M -холиноблокаторы более короткого действия, например, тропикамид (действует около 4 ч).

2. Кардиология.

Атропин применяют при брадиаритмиях и атриовентрикулярном блоке.

3. Пульмонология.

Атропин применяют при бронхиальной астме.

4. Гастроэнтерология.

Атропин применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите; используется способность атропина уменьшать секрецию хлористоводородной кислоты и устранять болезненные спазмы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Атропин

- Атропин уменьшает секрецию HCl, так как блокирует: — M₃-холинорецепторы париетальных клеток (уменьшается продукция HCl);
- M₁-холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (уменьшается выделение гистамина, стимулирующего париетальные клетки);
- M₃-холинорецепторы G-клеток, выделяющих гастрин (уменьшается продукция гастрина, стимулирующего энтерохромаффиноподобные клетки);
- M₂-холинорецепторы D-клеток желудка, продуцирующих со-матостатин (при блокаде M₂-холинорецепторов выделение со-матостатина усиливается; соматостатин снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток; рис. 51.

Атропин эффективен при кишечной колике (болезненные спазмы кишечника), менее эффективен при печеночной колике и малоэффективен при почечной колике.

5. Анестезиология.

Атропин используют в порядке премедикации при хирургических операциях для предупреждения рефлекторной брадикардии, а также для уменьшения избыточной секреции слюнных и бронхиальных желез.

Побочные эффекты атропина: сухость во рту, фотофобия (боязнь яркого света), нарушение ближнего видения, тахикардия, кон-стипация, затрудненное мочеиспускание.

Для отравления атропином характерны: психическое и двигательное возбуждение, расширенные зрачки, нарушение ближнего видения, хриплый голос, нарушение глотания, тахикардия, сухость и покраснение кожи (в связи с нарушением теплоотдачи возможно повышение температуры, особенно у детей), нарушение мочеотделения (необходима катетеризация мочевого пузыря).

При более тяжелом отравлении нарастает двигательное и психическое возбуждение со спутанностью сознания. Больные теряют ориентировку, перестают узнавать окружающих, у них появляются зрительные и слуховые галлюцинации, бред. В очень тяжелых случаях возникают судороги, которые сменяются состоянием угнетения, комой. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Атропин обладает высоким аффинитетом к M-холинорецепто-рам. Поэтому M-холиномиметики мало эффективны при отравлениях атропином. Некоторый терапевтический эффект оказывает физостигмин, раствор которого вводят внутримышечно. В остальном лечение симптоматическое. При приеме атропина внутрь необходимо промывание желудка через зонд с введением активированного угля, 0,05% раствора калия перманганата или раствора танина (можно использовать крепкий чай). Для уменьшения возбуждения внутривенно вводят диазепам. При необходимости проводят искусственную вентиляцию легких. Для удаления яда из крови применяют гемосорбцию, форсированный диурез.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, в некоторых случаях используют **препараты белладонны** (красавки) - настойку и экстракты (сухой и густой). Эти препараты назначают внутрь чаще всего при болях, связанных со спазмами гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих протоков (при холецистите, желчнокаменной болезни). Экстракты белладонны назначают также в ректальных суппозиториях.

Скополамин — алкалоид, который содержится в тех же растениях, что и атропин; наиболее высокое его содержание в скополии. По химическому строению и фармакологическим свойствам скополамин сходен с атропином. В отличие от атропина скополамин в терапевтических дозах оказывает отчетливое угнетающее влияние на ЦНС, действуя как седативное (успокаивающее) средство.

В практической медицине используют угнетающее влияние ско-поламина на вестибулярный аппарат. Скополамин применяют при вестибулярных расстройствах (головокружение, нарушения равновесия, походки), для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезнь). Скополамин входит в состав таблеток «Аэрон», которые принимают перед морскими поездками, полетами на самолетах. Продолжительность действия этих таблеток около 6 ч. При длительных поездках применяют транс-дермальную терапевтическую систему со скополамином — пластырь, который выделяет скополамин в течение 72 ч; пластырь наклеивают на здоровую кожу за ухом.

Кроме того, скополамин используют в тех же случаях, что и атропин: перед наркозом для профилактики рефлекторной брадикар-дии и уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также в

качестве спазмолитического средства.

Тропикамид применяют в офтальмологической практике в глазных каплях для исследования глазного дна и определения истинной рефракции глаз. Мидриаз и циклоплегия развиваются через 20—30 мин. Длительность действия 2—4 ч.

В офтальмологической практике используют также **гоматропин**, **циклопентолат**, которые действуют около 24 ч.

Иpratропий (атровент) применяют в виде аэрозоля при бронхиальной астме.

Платифиллин — алкалоид крестовника. Помимо М-холиноблокирующей активности, платифиллину свойственно миотропное спазмолитическое действие, т.е. расслабляющее влияние непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов, кровеносных сосудов. Таким образом, способность платифиллина расслаблять гладкие мышцы внутренних органов обусловлена М-холиноблокирующей активностью и миотропными спазмолитическими свойствами.

В связи с миотропным спазмолитическим действием платифиллин в отличие от других М-холиноблокаторов расширяет кровеносные сосуды и может несколько снижать артериальное давление.

Применяют платифиллин (назначают внутрь или вводят под кожу) в основном при спазмах гладких мышц органов брюшной полости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме.

Пирензепин (гастроцепин) блокирует преимущественно М1-холинорецепторы. В связи с блокадой М1-холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток пирензепин снижает их способность выделять гистамин. Из-за уменьшения продукции гистамина снижается секреция хлористоводородной кислоты желудочного сока париетальными клетками.

В средних терапевтических дозах пирензепин мало влияет на величину зрачка, аккомодацию, сокращения сердца и вызывает лишь некоторую сухость во рту. Применяется при лечении язвенной болезни.

Тригексифенидил (циклодол) оказывает выраженное угнетающее влияние на М-холинорецепторы ЦНС. Применяется при болезни Паркинсона.

Дарифенацин избирательно блокирует М₃-холинорецепторы; может быть применен в клинике для снижения тонуса мочевого пузыря.

Все М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме!

3.5. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы блокируют N_N-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков. Таким образом, ганглиоблокаторы блокируют на уровне ганглиев в равной степени симпатическую и парасимпатическую иннервацию. На фоне действия ганглиоблокаторов М-холиномиметики, адреномиметики вызывают обычные эффекты.

Ганглиоблокаторы уменьшают выделение адреналина и норадреналина надпочечниками и препятствуют рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров с N_N-холинорецепторов каротидных клубочков. Ганглиоблокаторы, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (например, мекамиламин), блокируют N_N-холинорецепторы ЦНС.

Ганглиоблокаторы действуют как антагонисты N_N-холинорецепторов вегетативных ганглиев. Их действие проявляется в устранении влияний симпатической и парасимпатической иннервации. Чем больше влияние той или иной иннервации, тем больше проявится блокирующее действие.

Так, на величину зрачков более выраженное влияние оказывает парасимпатическая иннервация: зрачки обычно несколько сужены (сокращение круговой мышцы радужки). В этом случае в большей степени проявится блокирующее влияние ганглиоблокаторов на парасимпатическую иннервацию — ганглиоблокаторы вызывают расширение зрачков (мидриаз).

Ресничная мышца получает в основном парасимпатическую иннервацию. Ганглиоблокаторы, блокируя парасимпатические ганглии, вызывают расслабление ресничной мышцы — паралич аккомодации.

Частота сокращений сердца на 70% определяется тормозным влиянием вагуса. Ганглиоблокаторы устраняют тормозное влияние вагуса на синоатриальный узел и обычно вызывают тахикардию.

Сила сокращений желудочков сердца определяется влияниями симпатической иннервации (парасимпатическая иннервация желудочков бедна). Ганглиоблокаторы устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации и ослабляют сокращения сердца. Ударный выброс сердца уменьшается.

Несмотря на тахикардию несколько уменьшается и минутный выброс сердца. На атриовентрикулярную проводимость вагус оказывает тормозное влияние, а симпатическая иннервация - активирующее. В норме эти влияния уравновешены. Поэтому ганглиоблокаторы не оказывают существенного влияния на атриовентрикулярную проводимость.

Большинство кровеносных сосудов (артерии и вены) получают только симпатическую иннервацию. Ганглиоблокаторы устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации и вызывают расширение артериальных и венозных сосудов — артериальное и венозное давление снижается. Артериальное давление снижается также и из-за уменьшения сердечного выброса. Снижению артериального давления способствуют блокада ганглиоблокаторами N_N -холинорецепторов хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и уменьшение продукции адреналина и норадреналина.

Гладкие мышцы бронхов получают только парасимпатическую иннервацию, которая оказывает бронхоконстрикторное влияние.

Вместе с тем в гладких мышцах бронхов имеются неиннервируемые β_2 -адренорецепторы, которые возбуждаются адреналином (брохорас-ширяющее действие). В норме эти влияния уравновешены. Поэтому ганглиоблокаторы обычно не оказывают существенного влияния на тонус бронхов.

Сокращения гладких мышц желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря (за исключением сфинктеров), а также секреция слюнных, бронхиальных желез, желез желудка и кишечника определяются стимулирующим влиянием парасимпатической иннервации. Ганглиоблокаторы снижают перистальтику желудочно-кишечного тракта, тонус мочевого пузыря, секрецию бронхиальных и пищеварительных желез.

Ганглиоблокаторы уменьшают секрецию потовых желез (блок атипичной симпатической холинергической иннервации).

В медицинской практике используют в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов. При гипертензивных кризах под кожу или внутримышечно вводят **гексаметония бензосульфат** (бензогексоний) или **азаметоний** (пентамин). Действие этих препаратов продолжается 2—3 ч.

Ганглиоблокатор ультракороткого действия **триметафан** (арфонад) действует 10—15 мин. Растворы препарата вводят внутривенно капельно для управляемой гипотензии (снижение артериального давления на необходимое время при проведении хирургических операций, например, для уменьшения кровопотери, предупреждения отека мозга).

Мекамиламин (мекамин) — неполярное соединение (вторичный амин); в отличие от гексаметония, азаметония (четвертичные аммониевые соединения) и триметафана (сульфониевое соединение) легко проникает в ЦНС и блокирует центральные N_N -холинорецепторы. В связи с этим мекамиламин уменьшает эйфоризирующее действие никотина и может быть использован для отвыкания от курения.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов: мидриаз, паралич аккомодации, сухость во рту, заложенность носа, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря, выраженная ортостатическая гипотензия (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального в вертикальное положение). В связи с возможностью ортостатической гипотензии больным после введения ганглиоблокатора рекомендуют лежать в постели не менее 1,5—2 ч.

3.6. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают расслабление скелетных мышц. Поэтому их называют миорелаксантами. Более точное название - миорелаксанты периферического действия, так как известны миорелаксанты центрального действия (например, бензодиазепины).

Миорелаксанты применяют в основном в хирургической практике при операциях, которые требуют расслабления скелетных мышц. Ранее при операциях использовали миорелаксирующее действие средств для ингаляционного наркоза. Однако средства для ингаляционного наркоза сначала вызывают анальгезию, затем выключение сознания и только в более высоких концентрациях расслабляют скелетные мышцы. В настоящее время средства для наркоза комбинируют с миорелаксантами.

Первым из известных миорелаксантов был стрелный яд *кураре*. Индейцы Южной Америки смазывают этим ядом наконечники охотничьих стрел. Попадая в организм животного, кураре вызывает паралич скелетных мышц и животное теряет способность двигаться (мясо таких животных пригодно в пищу, так как кураре практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте).

В 1942 г. канадский анестезиолог H.R. Griffith и его помощник G.E. Johnson применили очищенный препарат кураре для расслабления скелетных мышц при хирургической операции.

В дальнейшем из растений, используемых для изготовления кураре, был выделен алкалоид **тубоку-**

рарин, который стали выпускать в виде лекарственного препарата.

После внутривенного введения тубокурарина расслабление скелетных мышц начинается через 1-2 мин; полное расслабление мышц достигается через 3-5 мин. Мышцы расслабляются в определенном порядке: сначала мышцы, ведающие движениями глаз, мышцы лица, гортани, глотки, шеи, пальцев рук, затем мышцы конечностей, туловища. В последнюю очередь расслабляются дыхательные мышцы, диафрагма и наступает остановка дыхания (пациента переводят на искусственную вентиляцию легких). Миорелаксирующее действие, достаточное для оперативного вмешательства, продолжается в зависимости от дозы 40-60 мин. Восстановление тонуса мышц происходит в обратном порядке.

Диапазон доз от минимальной миопаралитической до апоэти-ческой дозы называют *широтой миопаралитического действия*. У тубокурарина широта миопаралитического действия невелика, поэтому при его применении пациента обычно переводят на искусственную вентиляцию легких.

Блокируя N_M -холинорецепторы скелетных мышц, тубокурарин препятствует их возбуждению ацетилхолином. В связи с этим аце-тилхолин не вызывает деполяризации мембраны концевой пластинки мышечных волокон. Поэтому тубокурарин относят к антидепо-ляризирующим миорелаксантам. Однако если увеличить количество ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах с помощью антихолин-эстеразных средств, ацетилхолин вытесняет тубокурарин из соединения с N_M -холинорецепторами. При этом нервно-мышечная передача восстанавливается. Таким образом, тубокурарин находится с ацетилхолином в конкурентных взаимоотношениях. В связи с вышеизложенным, тубокурарин и другие вещества такого же типа называют *миорелаксантами антидеполяризирующего конкурентного действия*. Эти вещества называют также курареподобными средствами.

В настоящее время тубокурарин используют относительно редко в связи с его побочными эффектами. Тубокурарин оказывает ганг-лиоблокирующее и гистаминогенное действие, поэтому при его применении снижается артериальное давление. В связи с гистаминоген-ным действием у некоторых больных тубокурарин может вызывать ларингоспазм, бронхоспазм.

Из антидеполяризирующих конкурентных миорелаксантов в анестезиологической практике используют панкуроний, векуроний, пипе-куроний, атракурий, мивакурий.

Панкуроний (павулон) активнее тубокурарина, практически не обладает гистаминогенными и ганг-лиоблокирующими свойствами, но блокирует M_2 -холинорецепторы и поэтому вызывает тахикардию. После внутривенного введения препарата миорелаксация развивается через 4-6 мин и продолжается около 60 мин.

Пипекуроний (ардуан) отличается длительностью действия - около 2 ч.

Векуроний (норкурон). Побочные эффекты относительно мало выражены; длительность действия - около 30 мин.

Мивакурий действует 10-20 мин, так как гидролизуется холин-эстеразой плазмы крови (бутирилхолинэстераза; ложная холинэс-тераза, псевдохолинэстераза).

Атракурий действует 15—30 мин, так как подвергается неэнзимати-ческому гидролизу (элиминация Хофманна) и частично - действию бутирилхолинэстеразы. Поскольку элиминация атракурия не зависит от деятельности печени и почек, препарат можно применять у больных с печеночной или почечной недостаточностью.

В качестве антагонистов миорелаксантов антидеполяризирующего конкурентного действия используют антихолинэстеразные средства, в частности, неостигмин. Для устранения эффектов неостигмина, связанных с активацией парасимпатической иннервации, за 5-10 мин до неостигмина вводят атропин (нельзя вводить атропин и неостигмин одновременно, так как атропин сначала может вызывать брадикардию).

Кроме миорелаксантов антидеполяризирующего конкурентного действия, существуют *миорелаксанты деполяризирующего действия*, из которых в клинической практике применяют **суксаметоний** (сукцинил-холин, дитилин, листенон).

По химическому строению суксаметоний представляет соединение двух молекул ацетилхолина (ди-ацетилхолин). Поэтому на N_M -холинорецепторы скелетных мышц суксаметоний сначала действует точно так же, как и ацетилхолин — вызывает деполяризацию клеточной мембраны и кратковременные сокращения мышечных волокон - мышечные подергивания (фасцикуляции). Однако затем действие сукса-метония отличается от действия ацетилхолина. В противоположность ацетилхолину суксаметоний не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому вызывает стойкую деполяризацию клеточной мембраны. На фоне стойкой деполяризации медиатор (ацетилхолин) не может вызывать потенциалы действия. Передача возбуждения в нервно-мышечных синапсах нарушается; после фасцикуляции наступает расслабление скелетных мышц.

Суксаметоний быстро гидролизуетея холинэстеразой плазмы крови (бутирилхолинэстераза). Длительность действия препарата 3—5 мин. В случае генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови суксаметоний может действовать гораздо дольше (до 2—6 ч). Прекратить действие суксаметония можно путем переливания свежей цитратной крови (содержит бутирилхолинэстеразу). В отличие от влияния на действие миорелаксантов антидеполяризующего типа антихолинэстеразные средства не ослабляют, а усиливают и удлиняют действие суксаметония. Это связано с тем, что антихолинэстеразные вещества 1) ингибируют холинэстеразу плазмы крови, 2) повышают концентрацию ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (ацетилхолин поддерживает состояние стойкой деполяризации).

Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов приведена в табл. 2 на примере тубокурарина и суксаметония.

Побочные эффекты суксаметония:

- *мышечные боли* после окончания хирургической операции (связаны с мышечными фасцикуляциями в начале действия препарата); возможен рабдомиолиз;
- *гиперкальциемия* (связана с выходом из волокон скелетных мышц ионов K^+ в связи со стойкой деполяризацией);

Таблица 2. Сравнительная характеристика тубокурарина и суксаметония

Эффекты	Тубокурарин	Суксаметоний
Влияние на мембрану концевой пластинки	Стабилизация	Деполяризация
Мышечные фасцикуляции	Отсутствуют	Наблюдаются в начале действия
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм

- *брадикардия* (суксаметоний может стимулировать M_2 -холинорецепторы сердца);
- *тахикардия и артериальная гипертензия* (может быть при повторных введениях в связи со стимуляцией суксаметонием симпатических ганглиев);
- *сердечные аритмии*;
- *повышение внутриглазного давления* (суксаметоний вызывает тоническое сокращение экстраокулярных мышц; при этом затрудняется отток внутриглазной жидкости);
- *повышение секреции слюнных и бронхиальных желез* (M-холиномиметическое действие);
- *«двойной блок»*: при многократных (6-8 раз) повторных введениях суксаметония деполяризационный блок нервно-мышечной передачи сменяется антидеполяризационным; это связывают с десенситизацией N_M -холинорецепторов в связи с длительным деполяризующим действием суксаметония; в этом случае антихолинэстеразные средства могут ослабить миорелаксирующее действие суксаметония;
- *гистаминогенное действие* и связанные с этим реакции гиперчувствительности (крапивница, бронхоспазм);
- *злокачественная гипертермия* (чаще всего при совместном применении с галотаном, изофлураном); проявляется тоническим сокращением скелетных мышц и быстрым повышением температуры тела до 41—43 °С; злокачественная гипертермия связана с повышенным высвобождением Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; для ее устранения внутривенно вводят дантролен, который уменьшает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Миорелаксанты периферического действия применяют в основном при хирургических операциях, которые требуют расслабления скелетных мышц.

При операциях на сердце и легких используют способность этих препаратов выключать естественное дыхание (пациента переводят на искусственную вентиляцию легких).

Под действием миорелаксантов удается значительно легче вправлять вывихи, производить репозицию костных отломков при переломах.

Миорелаксанты короткого действия, в частности суксаметоний, используют для облегчения интубации (введение интубационной трубки при ингаляционном наркозе).

Миорелаксанты применяют также при лечении столбняка, при отравлении стрихнином, т.е. в случаях, когда наблюдаются сильные тонические судороги и вследствие длительного сокращения мышц нарушается дыхание. Миорелаксанты, вызывая расслабление мышц, устраняют судороги.

Глава 4. Вещества, действующие на адренергические синапсы

В системе эфферентной иннервации адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов.

На разветвлениях окончаний адренергических волокон имеется множество варикозных (узловатых) утолщений, содержащих медиатор норадреналин. В варикозных утолщениях основное количество норадреналина находится в везикулах.

Образование норадреналина происходит следующим образом. В варикозные утолщения проникает тирозин, который под влиянием тирозингидроксилазы превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА при участии ДОФА-декарбоксилазы образуется дофамин. Путем активного транспорта дофамин проникает через мембрану везикул и внутри везикул превращается в норадреналин (рис. 15).

При поступлении нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембраны, открываются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму варикозного утолщения, способствуют экзоцитозу везикул и высвобождению норадреналина в синаптическую щель.

Норадреналин действует на адренорецепторы постсинаптической мембраны эффекторной клетки. Действие медиатора временно, так как большая его часть (около 80%) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват). В цитоплазме варикозного утолщения часть норадреналина дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), но основное количество норадреналина захватывается везикулами (везикулярный захват).

Небольшое количество норадреналина подвергается захвату эффекторными клетками (экстранейрональный захват).

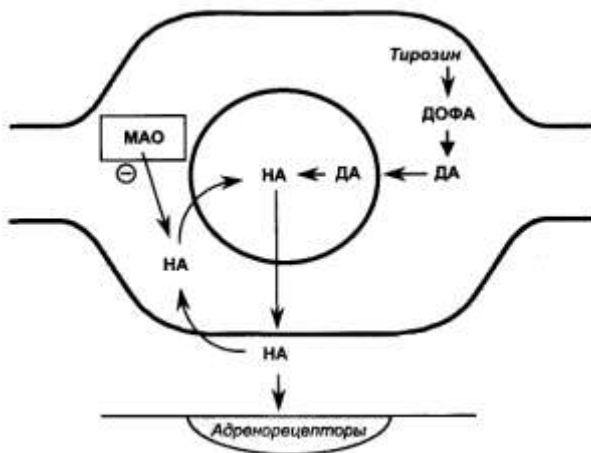


Рис. 15. Адренергический синапс.

НА - норадреналин; ДА - дофамин; МАО - моноаминоксидаза.

В эффекторных клетках норадреналин инактивируется под влиянием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

С помощью фармакологических средств можно влиять на разные этапы норадренергической переда-

чи. Метилтирозин ингибирует тирозингидроксилазу. Карбидопа и бенсерзид ингибируют ДОФА-декарбоксилазу. Резерпин депонируется в мембране везикул и препятствует входу дофамина в везикулы и везикулярному захвату норадреналина. Ниаламид, транилципромин ингибируют МАО. Тирамин, эфедрин, амфетамин стимулируют выделение норадреналина в синаптическую щель. Трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин), кокаин нарушают обратный нейрональный захват норадреналина. Известно большое количество веществ, которые стимулируют адоренорецепторы (адореноми-метики) или блокируют адоренорецепторы (адореноблокаторы).

Различают α_1 -, α_2 -, β_1 и β_2 -адоренорецепторы. α_1 -Адоренорецепторы и β_1 -адоренорецепторы находятся на постсинаптической мембране, т.е. мембране эффекторной клетки в пределах синапса. В одних тканях на постсинаптической мембране преобладают α_1 -адоренорецепторы (например, в кровеносных сосудах), в других — β_1 -адоренорецепторы (например, в сердце).

α_2 -Адоренорецепторы и β_2 -адоренорецепторы расположены на мембранах эффекторных клеток вне синапсов (внесинаптические адоренорецепторы; неиннервируемые адоренорецепторы) и возбуждаются циркулирующим в крови адреналином, который выделяется из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (α_2 -адоренорецепторы могут возбуждаться также циркулирующим в крови норадреналином; рис. 16).

Кроме того, α_2 - β_2 -адоренорецепторы имеются на пресинаптической мембране (на окончаниях адренергических волокон). При возбуждении пресинаптических α_2 -адоренорецепторов выделение медиатора норадреналина уменьшается, а при возбуждении пресинаптических β_2 -адоренорецепторов выделение норадреналина увеличивается.

Пресинаптические α_2 -адоренорецепторы стимулируются медиатором норадреналином при избыточном его выделении. Это ведет к уменьшению чрезмерного выделения норадреналина (обратная отрицательная связь). Пресинаптические β_2 -адоренорецепторы могут стимулироваться циркулирующим в крови адреналином. Это ведет к увеличению высвобождения норадреналина.

Пресинаптические α_2 -адоренорецепторы имеются и на окончаниях постганглионарных парасимпатических (холинергических) волокон. При их возбуждении снижается выделение ацетилхолина.

Основные эффекты возбуждения постсинаптических и внесинаптических адоренорецепторов

α_1 -Адоренорецепторы:

1. расширение зрачков глаз (сокращение радиальной мышцы радужки);
2. сужение кровеносных сосудов;
3. сокращения миометрии;
4. эякуляция.

α_2 -Адоренорецепторы (внесинаптические):

1. сужение кровеносных сосудов.

β_1 -Адоренорецепторы:

1. стимуляция деятельности сердца: а) усиление сокращений, б) учащение сокращений (повышение автоматизма синоатриального узла), в) облегчение атриовентрикулярной проводимости, г) повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье;
2. выделение ренина жстагломерулярными клетками почек.

β_2 -Адоренорецепторы (внесинаптические):

1. стимуляция деятельности сердца;
2. расширение кровеносных сосудов (в основном сосуда скелетных мышц);
3. расслабление гладких мышц бронхов;
4. снижение тонуса и сократительной активности миометрии;
5. сокращения скелетных мышц;
6. стимуляция гликогенолиза, уменьшение синтеза гликогена.

Средства, действующие на адренергические синапсы делят на:

1. средства, стимулирующие адренергические синапсы:

- а) адореномиметики (стимулируют адоренорецепторы),
- б) симпатомиметики (увеличивают выделение норадреналина);

2. средства, блокирующие адренергические синапсы:

- а) адореноблокаторы (блокируют адоренорецепторы),
- б) симпатолитики (уменьшают выделение норадреналина).

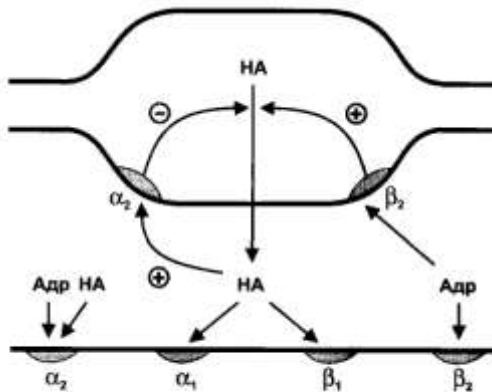


Рис. 16. Локализация адренорецепторов.

НА – норадреналин; Адр – адреналин; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 – обозначения адренорецепторов.

А. Средства, стимулирующие адренергические синапсы

4.1. Адреномиметики

Адреномиметики делят на:

1) α -адреномиметики, 2) β -адреномиметики, 3) α , β -адреномиметики (возбуждают одновременно α - и β -адренорецепторы).

4.1.1. α -Адреногиметики

α_1 -Адреномиметики. При возбуждении α_1 -адренорецепторов в гладких мышцах через G_q -белки активируется фосфолипаза C, повышается уровень инозитол-1,4,5-трифосфата, который способствует высвобождению ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. При взаимодействии Ca^{2+} с кальмодулином активируется киназа легких цепей миозина. Фосфорилирование легких цепей миозина и взаимодействие их с актином ведет к сокращению гладких мышц (рис. 6).

Основные фармакологические эффекты α_1 -адреномиметиков: 1) расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки), 2) сужение кровеносных сосудов (артерий и вен).

К α_1 -адреномиметикам относят **фенилэфрин** (мезатон). При закапывании раствора фенилэфрина в конъюнктивальный мешок зрачок расширяется без изменения аккомодации. Это можно использовать при исследовании дна глаза.

Фенилэфрин применяют в качестве сосудосуживающего и прес-сорного средства. Сосудосуживающее действие фенилэфрина используют в оториноларингологии, в частности, при ринитах (капли в нос). В ректальных суппозиториях фенилэфрин назначают при геморрое. Иногда раствор фенилэфрина добавляют к растворам местных анестетиков вместо адреналина.

При внутривенном или подкожном введении (а также при приеме внутрь) фенилэфрин суживает кровеносные сосуды и в связи с этим повышает артериальное давление. При этом возникает рефлекторная брадикардия. Продолжительность действия препарата в зависимости от пути введения 0,5-2 ч. Прессорный эффект фенилэфрина используют при артериальной гипотензии.

Противопоказания к назначению фенилэфрина: гипертоническая болезнь, атеросклероз, спазмы сосудов.

α_2 -Адреномиметики. При возбуждении внесинаптических α_2 -адренорецепторов гладких мышц кровеносных сосудов через G_i -белки угнетается аденилатциклаза, снижаются уровень цАМФ и активность протеинкиназы A (рис. 17). Уменьшается угнетающее влияние протеинкиназы A на киназу легких цепей миозина и фосфоламбан. В результате активируется фосфорилирование легких цепей миозина; фосфоламбан угнетает Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума (Ca^{2+} -АТФаза транспортирует ионы Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум), уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Все это способствует сокращению гладких мышц и сужению сосудов.

К α_2 -адреномиметикам относят нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин.

Нафазолин (нафтизин) применяют только местно при ринитах. Растворы препарата закапывают в

нос 3 раза в день; при этом суживаются сосуды слизистой оболочки носа и уменьшается воспалительная реакция. Эмульсию нафазолина — санорин применяют 2 раза в день.

Ксилометазолин (галазолин) и **оксиметазолин** (назол) по действию и применению сходны с нафазолином.

К α_2 -адреномиметикам относят также клонидин и гуанфацин, которые применяют в качестве гипотензивных средств.

Клонидин (клофелин, гемитон), так же, как и нафазолин, ксилометазолин, относится к производным имидазолина и синтезирован в качестве средства для лечения ринитов. Случайно была обнаружена его выраженная способность снижать артериальное давление, связанная со стимуляцией α_2 -адренорецепторов и имидазольных I_1 -рецепторов в продолговатом мозге.

Клонидин - эффективное гипотензивное средство. Оказывает также седативное, анальгетическое действие, потенцирует действие этилового спирта, уменьшает абстинентный синдром при зависимости к опиоидам.

Применяют клонидин в качестве гипотензивного средства, в основном при гипертензивных кризах. Использование клонидина ограничивается его побочными эффектами (сонливость, сухость во рту, констипация, импотенция, выраженный синдром отмены).

В форме глазных капель клонидин применяют при глаукоме (снижает продукцию внутриглазной жидкости). Клонидин может быть эффективен для профилактики мигрени, для уменьшения абстиненции при лекарственной зависимости к опиоидам. Клонидин обладает анальгетическими свойствами.

Тизанидин (сирдалуд) — производное имидазолина. Стимулирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы в синапсах спинного мозга. В связи с этим уменьшает высвобождение возбуждающих аминокислот, ослабляет полисинаптическую передачу возбуждения и снижает тонус скелетных мышц. Обладает анальгетическими свойствами. Применяют внутрь при спазмах скелетных мышц.

Гуанфацин (эстулик) в качестве гипотензивного средства отличается от клонидина большей продолжительностью действия. В отличие от клонидина стимулирует только α_2 -адренорецепторы, не влияя на I_1 -рецепторы.

4.1.2. β -Адреномиметики

β_1 -Адреномиметики. При возбуждении β_1 -адренорецепторов сердца через G_s -белки активируется аденилатциклаза, из АТФ образуется цАМФ, который активирует протеинкиназу А. При активации протеинкиназы А фосфорилируются (активируются) Ca^{2+} -каналы клеточной мембраны и увеличивается поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму кардиомиоцитов.

В клетках синоатриального узла вход ионов Ca^{2+} ускоряет 4-ю фазу потенциала действия, импульсы генерируются чаще, частота сокращений сердца увеличивается.

В волокнах рабочего миокарда ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С (часть тормозного комплекса тропонин-тропомиозин) и таким образом устраняется тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина - сокращения сердца усиливаются (рис. 3).

При возбуждении β_1 -адренорецепторов в клетках атриовентрикулярного узла ускоряются фазы 0 и 4 потенциала действия - облегчается атриовентрикулярная проводимость и повышается автоматизм.

При возбуждении β_1 -адренорецепторов повышается автоматизм волокон Пуркинье.

При возбуждении β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярных клеток почек увеличивается секреция ренина.

К β_1 -адреномиметикам относится **добутамин**. Увеличивает силу и в меньшей степени частоту сокращений сердца. Применяется как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности.

β_2 -Адреномиметики. β_2 -Адренорецепторы локализованы:

- 1) в сердце (1/3 β_2 -адренорецепторов предсердий, 1/4 β_2 -адренорецепторов желудочков сердца);
- 2) в цилиарном теле (при возбуждении β_2 -адренорецепторов увеличивается продукция внутриглазной жидкости);
- 3) в гладких мышцах сосудов и внутренних органов (бронхи, желудочно-кишечный тракт, миометрий); при возбуждении β_2 -адренорецепторов гладкие мышцы расслабляются.

При возбуждении β_2 -адренорецепторов через выделители активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется протеинкиназа А.

В сердце возбуждение β_2 -адренорецепторов ведет к тем же эффектам, что и возбуждение β_1 -адренорецепторов (усиление, учащение сокращений сердца, облегчение атриовентрикулярной про-

водимости).

Иначе проявляется возбуждение β_2 -адренорецепторов в гладких мышцах сосудов (рис. 17), бронхов, желудочно-кишечного тракта, миометрия. При стимуляции β_2 -адренорецепторов через G_s -белки активируется аденилатциклаза, повышается уровень цАМФ, активируется протеинкиназа А, которая оказывает угнетающее влияние на киназу легких цепей миозина и фосфоламбан. В результате нарушается фосфорилирование легких цепей миозина и снижается уровень Ca^{2+} в цитоплазме (устраняется тормозное влияние фосфо-ламбана на Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума, которая активирует переход ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум). Все это способствует расслаблению гладких мышц сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта, миометрия.



Рис. 17. Механизм влияния α_2 -адреномиметиков и β_2 -адреномиметиков на гладкие мышцы кровеносных сосудов.

АЦ - аденилатциклаза; ПК - протеинкиназа; КЛЦМ - киназа легких цепей миозина; СР - саркоплазматический ретикулум; Ca^{2+} - цитоплазматический Ca^{2+} .

К β_2 -адреномиметикам относятся **сальбутамол** (вентолин), **фенотерол** (беротек, партусистен), **тербуталин**. Снижают тонус бронхов, тонус и сократительную активность миометрия. Умеренно расширяют кровеносные сосуды. Действуют около 6 ч.

Показания к применению:

- 1) для купирования приступов бронхиальной астмы (применяют в основном ингаляционно);
- 2) для прекращения преждевременной родовой деятельности (вводят внутривенно, затем назначают внутрь);
- 3) при чрезмерно сильной родовой деятельности.

В акушерской практике в качестве токолитиков (при угрозе преждевременных родов), помимо указанных выше препаратов, применяют **гексопреналин** (гинипрал) и **ритодрин**.

Для систематического предупреждения приступов бронхиальной астмы рекомендуют β_2 -адреномиметики более длительного действия - **кленбутерол**, **салметерол**, **формотерол** (действуют около 12 ч).

Побочные эффекты β_2 -адреномиметиков: тахикардия, беспокойство, снижение диастолического давления, головокружение, тремор.

К β_1 **адреномиметикам** относится **изопреналин** (изопротеренол, изадрин)

В связи со стимуляцией β_1 -адренорецепторов изопреналин облегчает атриовентрикулярное проведение и применяется при атриовентрикулярном блоке в виде таблеток под язык.

В связи со стимуляцией β_2 -адренорецепторов изопреналин устраняет бронхоспазм и может быть применен ингаляционно при бронхиальной астме.

Побочные эффекты изопреналина: тахикардия, сердечные аритмии, тремор, головная боль.

4.1.3. α , β -Адреномиметики

Норадреналин (норэпинефрин) по химической структуре соответствует естественному медиатору норадреналину. Возбуждает α_1 - и α_2 -адренорецепторы, а также β_1 -адренорецепторы. Действие на β_2 -адренорецепторы незначительно.

В связи с возбуждением α_1 - и α_2 -адренорецепторов норадреналин суживает кровеносные сосуды и повышает артериальное давление.

Норадреналин стимулирует β_1 -адренорецепторы и в экспериментах на изолированном сердце вызывает тахикардию. Однако в целом организме из-за повышения артериального давления рефлекторно активируются тормозные влияния вагуса и обычно развивается брадикардия. Если заблокировать влияния вагуса атропином, норадреналин вызывает тахикардию (рис. 18).

Вводят норадреналин внутривенно капельно (при приеме внутрь препарат разрушается; при введении под кожу или в мышцы вследствие резкого сужения сосудов в месте введения раствора возможен некроз ткани; при однократном введении действие препарата продолжается несколько минут, так как норадреналин быстро захватывается адренергическими нервными окончаниями).

Атропин

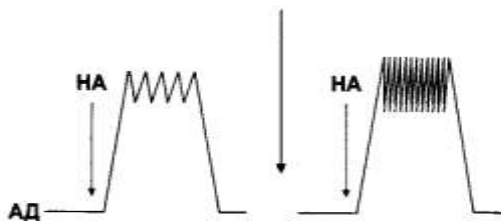


Рис. 18. Влияние атропина на действие норадреналина. АД - артериальное давление; НА - норадреналин.

Основное показание к применению норадреналина - острое снижение артериального давления.

При применении норадреналина в больших дозах возможны затруднение дыхания, головная боль, сердечные аритмии. Норадреналин противопоказан при сердечной слабости, выраженном атеросклерозе, атриовентрикулярном блоке, галотановом наркозе (возможны сердечные аритмии).

Адреналин (эпинефрин) по химическому строению и действию соответствует естественному адреналину. Возбуждает все типы адренорецепторов (табл. 3). Вводят под кожу и в вену (при приеме внутрь неэффективен).

Адреналин:

- 1) расширяет зрачки глаз (стимулирует α_1 -адренорецепторы радиальной мышцы радужки);
- 2) усиливает и учащает сокращения сердца (стимулирует β_1 -адренорецепторы);
- 3) облегчает атриовентрикулярную проводимость (стимулирует β_1 -адренорецепторы);
- 4) повышает автоматизм волокон проводящей системы сердца (стимулирует β_1 -адренорецепторы);
- 5) суживает кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек, внутренних органов (стимулирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы);
- 6) расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц (стимулирует β_2 -адренорецепторы);
- 7) расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, матки (стимулирует β_2 -адренорецепторы);
- 8) активирует гликогенолиз и вызывает гипергликемию (стимулирует β_2 -адренорецепторы).

В связи с возбуждением α_1 - и α_2 -адренорецепторов адреналин суживает кровеносные сосуды. Однако адреналин возбуждает также и β_2 -адренорецепторы, поэтому при его действии возможно расширение сосудов.

Таблица 3. Сравнительное влияние адреномиметиков на адrenoрецепторы

Препараты	Подтипы адrenoрецепторов			
	α_1	α_2	β_1	β_2
Фенилэфрин	++	-	-	-
Клонидин	-	+++	-	-
Добутамин	-	-	+++	+
Сальбутамол	-	-	+	+++
Изопреналин	-	-	+++	+++
Норадреналин	+++	+++	++	+
Адреналин	++	++	+++	+++

β_2 -Адренорецепторы сосудов более чувствительны к адреналину и их возбуждение более продолжительно по сравнению с α -адренорецепторами. При использовании обычных доз адреналина сначала преобладает его влияние на α -адренорецепторы - сосуды суживаются. Но после того, как прекращается возбуждение α -адренорецепторов, действие адреналина на β_2 -адренорецепторы еще сохраняется, поэтому после сужения сосудов происходит их расширение (рис. 19).

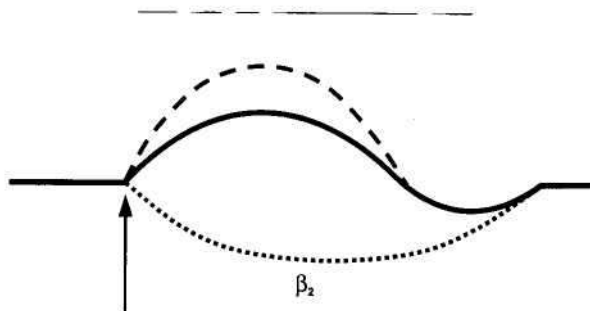
В условиях целого организма адреналин вызывает сужение одних кровеносных сосудов (сосуды кожи, слизистых оболочек, а при больших дозах — сосуды внутренних органов) и расширение других сосудов (сосуды сердца, скелетных мышц).

В связи со стимулирующим влиянием на сердце и сосудосуживающим действием адреналин *повышает артериальное давление.* Прессорный эффект особенно выражен при внутривенном введении адреналина. В этом случае сначала возможна кратковременная рефлекторная брадикардия, сопровождающаяся некоторым снижением артериального давления, которое затем вновь повышается.

Прессорное действие адреналина при однократном внутривенном введении кратковременно (минуты), затем артериальное давление быстро снижается, как правило, ниже исходного уровня. Эта последняя фаза действия адреналина связана с его влиянием на β_2 -адренорецепторы сосудов (сосудорасширяющее действие), которое продолжается некоторое время после того, как действие на α -адренорецепторы прекратилось. Затем артериальное давление возвращается к исходному уровню (рис. 20). Действие адреналина можно анализировать с помощью α -адреноблокаторов и β -адреноблокаторов (рис. 21). На фоне действия α -адреноблокаторов адреналин снижает артериальное давление; на фоне β -адреноблокаторов прессорный эффект адреналина увеличивается.

Тонус артериальных сосудов

α_1 α_2



Адреналин

Рис. 19. Влияние адреналина на тонус артериальных сосудов.

Сосудосуживающее действие адреналина связано с активацией α_1 - и α_2 -адренорецепторов. Сосудорасширяющее действие адреналина связано с активацией β_2 -адренорецепторов.

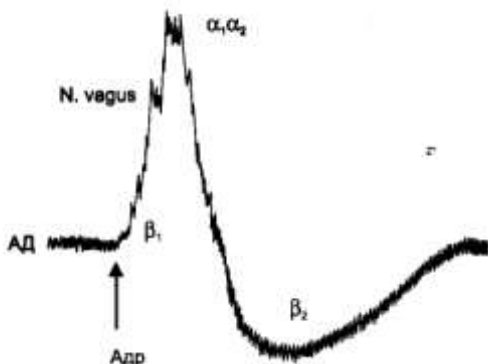


Рис. 20. Влияние адреналина на артериальное давление.
 α_1 α_2 β_1 β_2 - обозначения адренорецепторов, с возбуждением которых связаны фазы влияния адреналина (Адр) на артериальное давление.

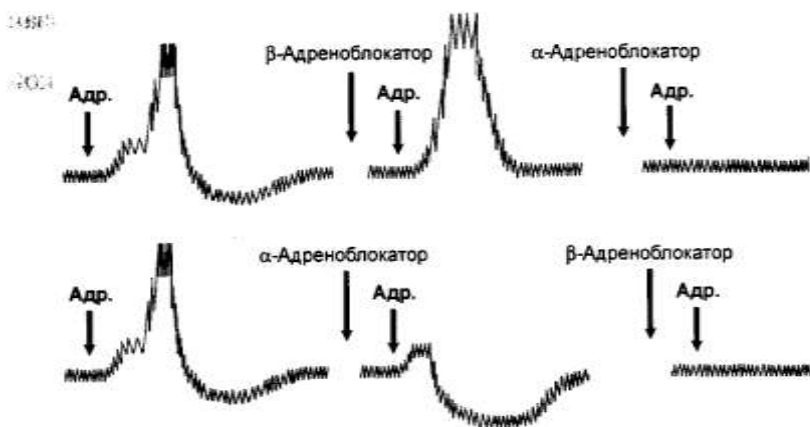


Рис. 21. Влияние адреналина на артериальное давление на фоне α - и β -адреноблокаторов.
 Адр. — адреналин.

Применение адреналина. Адреналин — средство выбора при анафилактическом шоке (проявляется падением артериального давления, спазмом бронхов). В этом случае используют способность адреналина суживать сосуды, повышать артериальное давление и расслаблять мышцы бронхов. Ампульный раствор адреналина (0,1%) вводят внутримышечно; при неэффективности ампульный раствор разводят в 10 раз и 5 мл 0,01% раствора вводят внутривенно медленно.

Адреналин применяют при остановке сердца. В этом случае несколько мл 0,01% раствора адреналина вводят шприцем с длинной иглой через грудную стенку в полость левого желудочка. Адреналин значительно повышает эффективность непрямого массажа сердца.

Сосудосуживающий эффект адреналина используют при добавлении его раствора к растворам местных анестетиков для уменьшения их всасывания и удлинения действия.

В виде глазных капель адреналин применяют при открытоугольной форме глаукомы (снижает продукцию внутриглазной жидкости). В связи с тем, что адреналин вызывает мидриаз, препарат не применяют при закрытоугольной форме глаукомы.

При открытоугольной форме глаукомы более эффективен **дипивефрин** — пролекарство адреналина, которое значительно легче проникает через роговицу и в тканях глаза высвобождает адреналин.

При приступах бронхиальной астмы адреналин вводят под кожу. Это обычно приводит к прекращению приступа (действие адреналина при подкожном введении продолжается около 1 часа). Артериальное давление при этом мало изменяется.

В связи со способностью адреналина повышать содержание глюкозы в крови его можно использовать при гипогликемии, вызванной большой дозой инсулина.

При передозировке адреналин может вызывать страх, беспокойство, тремор, тахикардию, нарушения сердечного ритма, тошноту, рвоту, потливость, гипергликемию, головную боль. Возможны отек легких, кровоизлияние в мозг вследствие резкого повышения артериального давления.

Адреналин противопоказан при гипертонической болезни, коронарной недостаточности (резко повышает потребность сердца в кислороде), выраженном атеросклерозе, беременности, галотановом наркозе (вызывает сердечные аритмии)

4.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

Симпатомиметики — это вещества, которые увеличивают выделение норадреналина из окончаний адренергических волокон.

К симпатомиметикам относятся эфедрин, амфетамин, тирамин.

Эфедрин — алкалоид эфедры (кузмичева трава). По химическому строению и фармакологическим особенностям эфедрин сходен с адреналином, но по механизму действия существенно отличается от него.

Эфедрин усиливает выделение норадреналина из окончаний адренергических нервных волокон и лишь в слабой степени прямо стимулирует адренорецепторы. Таким образом, эффективность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон. В экспериментах с денервацией кровеносных сосудов действие эфедрина на сосуды значительно ослабляется (рис. 22).

Действие эфедрина ослабляется при истощении запасов медиатора в случае частых введений эфедрина или назначения симпатолитиков.

В качестве средства, стимулирующего адренергические синапсы, эфедрин отличается от адреналина меньшей активностью, большей стойкостью (эффективен при приеме внутрь) и более продолжительным действием.

Эфедрин суживает кровеносные сосуды и стимулирует работу сердца. В связи с этим эфедрин повышает артериальное давление; длительность действия — 1-1,5 ч.

При очень частом введении (через 20-30 мин) эффект эфедрина быстро уменьшается. Такое явление обозначают термином «тахифилаксия» (быстрое привыкание).

Сосудосуживающее действие эфедрина проявляется и при местном применении — при нанесении его растворов на слизистые оболочки. В случае воспаления слизистых оболочек сужение кровеносных сосудов ведет к уменьшению явлений воспаления.

Эфедрин расслабляет мышцы бронхов.

Эфедрин стимулирует ЦНС, в частности, жизненно важные центры — дыхательный и сосудодвигательный. Обладает умеренными психостимулирующими свойствами.

Показания к применению эфедрина:

- 1) бронхиальная астма (для купирования приступов препарат вводят под кожу, для их предупреждения назначают внутрь);
- 2) аллергические заболевания (сенная лихорадка, сывороточная болезнь и др.);
- 3) риниты (в виде капель в нос);
- 4) снижение артериального давления;
- 5) для предупреждения артериальной гипотензии при субарахноидальной анестезии.

При применении эфедрина возможны побочные эффекты: нервное возбуждение, тремор (дрожание) рук, бессонница, сердцебиение, повышение артериального давления, задержка мочеиспускания, потеря аппетита и др.

Эфедрин противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, тяжелых органических поражениях сердца, при нарушениях сна. К эфедрину возможна лекарственная зависимость.

Амфетамин (фенамин) сходен по свойствам с эфедринном. Однако в значительно большей степени оказывает стимулирующее влияние на высшую нервную деятельность, проявляя выраженное психостимулирующее действие. При применении фенамина в качестве психостимулятора симпатомиметическое действие препарата проявляется тахикардией, повышением артериального давления.

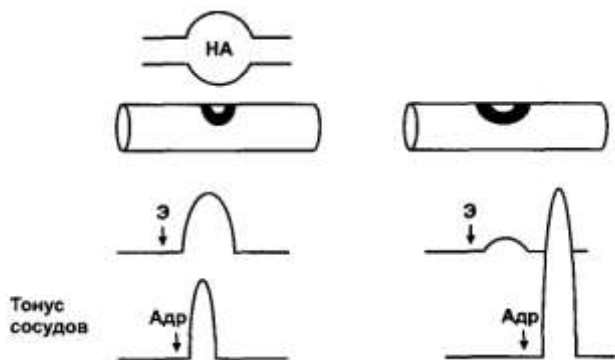


Рис. 22. Влияние эфедрина и адреналина на тонус кровеносных сосудов. Э - эфедрин; Адр. - адреналин.

При сохраненной иннервации сосудов эфедрин и адреналин могут вызывать одинаковое повышение тонуса сосудов. При денервации сосудов действие эфедрина значительно ослабляется, а действие адреналина усиливается.

Тирамин содержится во многих пищевых продуктах (сыр, вино, пиво, копчености). В обычных условиях тирамин инактивируется МАО-А и МАО-В в основном в стенке кишечника. Однако при употреблении указанных продуктов на фоне действия неселективных ингибиторов МАО проявляется симпатомиметическое действие тирамина -возможно значительное повышение артериального давления.

Б. Средства, блокирующие адренергические синапсы

4.3. Адреноблокаторы

Адреноблокаторами называют вещества, блокирующие адренорецепторы. В соответствии с разными типами адренорецепторов эту группу веществ делят на α -адреноблокаторы, β -адреноблокаторы и α, β -адреноблокаторы.

4.3.1 α -Адреноблокаторы

К α_1 -адреноблокаторам относятся **празозин** (минипресс, польпрес-син), **теразозин** (корнам), **доксазозин** (тонокардин). Расширяют артериальные и венозные сосуды; снижают артериальное давление. Расслабляют гладкие мышцы шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры. Препараты назначают внутрь. Празозин действует 6 ч, теразозин и доксазозин — 18—24 ч.

При применении препаратов возможны умеренная рефлекторная тахикардия, ортостатическая гипотензия, заложенность носа, периферические отеки, учащенное мочеиспускание.

α_1 -Адреноблокаторы применяют при артериальной гипертензии.

Кроме того, они эффективны при задержке мочеиспускания, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В этом случае более целесообразно применять **тамсулозин** (омник). Препарат блокирует в основном α_{1A} -адренорецепторы и в связи с этим избирательно расслабляет гладкие мышцы шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры; артериальное давление существенно не изменяется.

α_2 -Адреноблокатор **йохимбин** - алкалоид коры растения, произрастающего в Западной Африке (*Corynanthe yohimbe*). В связи с блокадой пресинаптических α_2 -адренорецепторов в ЦНС оказывает центральное стимулирующее действие, в частности, способствует повышению полового влечения. В результате блокады периферических α_2 -адренорецепторов расширяет кровеносные сосуды, увеличивает кровенаполнение кавернозных тел и улучшает эрекцию.

Применяют при импотенции внутрь 1-3 раза в день.

Побочные эффекты йохимбина: повышенная возбудимость, тремор, некоторое снижение артериаль-

ного давления, тахикардия, головокружение, головная боль, диарея.

α_1 α_2 -Адреноблокатор **фентоламин** блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы и внесинаптические α_2 -адренорецепторы. Фентоламин снижает стимулирующее влияние симпатической иннервации и циркулирующих в крови адреналина и норадреналина на кровеносные сосуды.

В то же время фентоламин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы адренергических окончаний и увеличивает высвобождение норадреналина. Это ограничивает сосудорасширяющее действие фентоламина (рис. 23).

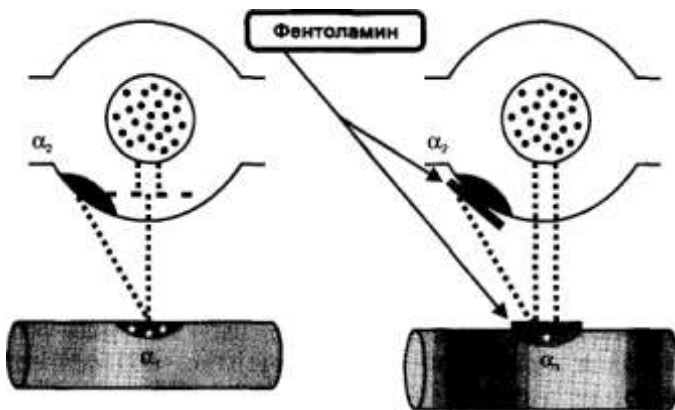


Рис. 23. Влияние фентоламина на адренергическую иннервацию кровеносных сосудов.

Фентоламин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и увеличивает высвобождение норадреналина. Фентоламин блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы и препятствует действию норадреналина.

Фентоламин расширяет артериальные и венозные сосуды, снижает артериальное давление, вызывает выраженную тахикардию. Тахикардия возникает рефлекторно, а также из-за усиленного высвобождения медиатора норадреналина в сердце (связано с блокадой пресинаптических α_2 -адренорецепторов; рис. 24).

Фентоламин оказывает выраженное гипотензивное действие *при феохромоцитоме* (опухоль мозгового вещества надпочечников, выделяющая в кровь избыточные количества адреналина). На фоне блокады α_1 α_2 -адренорецепторов адреналин, выделяемый опухолью, еще больше снижает артериальное давление, стимулируя β_2 -адренорецепторы сосудов (рис. 25).

Феохромоцитому обычно удаляют хирургическим путем. Фентоламин используют перед операцией, во время операции и в случаях, когда операция невозможна. Для уменьшения тахикардии после введения фентоламина применяют β -адреноблокаторы. Нельзя назначать β -адреноблокаторы до фентоламина, так как при феохромоцитоме β -адреноблокаторы способствуют повышению артериального давления (устраняют сосудорасширяющий компонент действия адреналина).

Кроме того, фентоламин применяют при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит).

Побочные эффекты фентоламина: выраженная тахикардия, головокружение, заложенность носа (набухание слизистой оболочки носа вследствие расширения сосудов), повышение секреции слюнных желез и желез желудка, диарея (фентоламин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы окончаний холинергических волокон и увеличивает выделение ацетилхолина), ортостатическая гипотензия, нарушение эякуляции.

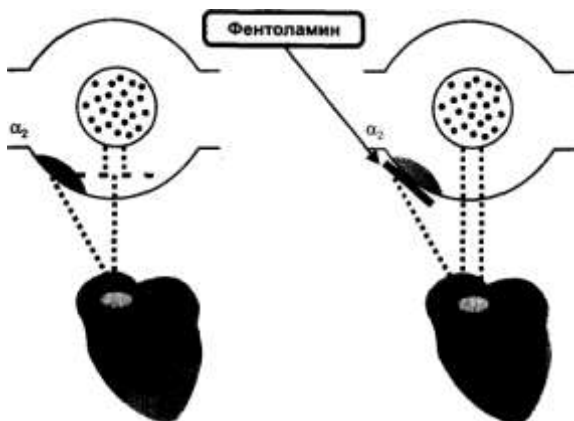


Рис. 24. Влияние фентоламина на выделение норадреналина в сердце. Фентоламин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и увеличивает высвобождение норадреналина, который стимулирует β_1 -адренорецепторы клеток синоатриального узла и повышает частоту сокращений сердца.

Эссенциальная гипертензия

Фентоламин



Феохромоцитома

Фентоламин



Рис. 25. Сравнение гипотензивного действия фентоламина при эссенциальной гипертензии и феохромоцитоме.

При феохромоцитоме адреналин на фоне блокады α_1 - и α_2 -адренорецепторов стимулирует β_2 -адренорецепторы и еще больше снижает артериальное давление.

14.3.2. β -Адреноблокаторы

if Д-Адреноблокаторы - средства 1-го ряда при лечении тахиарит-! мий и экстрасистолии, стенокардии, артериальной гипертензии. В то

94 о- ФАРМАКОЛОГИЯ

же время они противопоказаны при хронических обструктивных заболеваниях легких, облитерирующих заболеваниях сосудов, атриовен-трикулярном блоке. Эти вещества снижают физическую активность, вызывают дислипидемию (снижают уровень ЛПВП).

β -Адреноблокаторы делят на:

- 1) β_1 β_2 -адреноблокаторы,
- 2) β_1 -адреноблокаторы,
- 3) β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

К β_1 β_2 -адреноблокаторам (неселективные β -адреноблокаторы) относятся пропранолол, надолол, тимолол и др.

Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал) в связи с блокадой β_1 -адренорецепторов:

- 1) угнетает деятельность сердца:

- ослабляет сокращения сердца,
- урежает сокращения сердца (снижает автоматизм синусного узла),
- снижает автоматизм атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье (в желудочках сердца),
- затрудняет атриовентрикулярную проводимость;

2) уменьшает секрецию ренина юкстагломерулярными клетками почек.

В связи с блокадой β_2 -адренорецепторов:

- 1) суживает кровеносные сосуды (в том числе и коронарные),
- 2) повышает тонус гладких мышц бронхов,
- 3) повышает сократительную активность миомерия,
- 4) уменьшает гипергликемическое действие адреналина. Пропранолол липофилен, легко проникает в ЦНС. Длительность

действия пропранолола — около 6 ч. Препарат назначают внутрь 3 раза в день; капсулы-ретард — 1 раз в день. В экстренных случаях пропранолол вводят внутривенно медленно.

Показания к применению пропранолола

1. *Стенокардия напряжения*; в связи с ослаблением и урежением сокращений сердца пропранолол снижает потребление сердцем кислорода.
2. *Инфаркт миокарда*. После острой фазы инфаркта миокарда, при стабильном состоянии больного применение пропранолола предупреждает повторные инфаркты и снижает смертность больных (механизм неясен; по-видимому имеет значение снижение потребности сердца в кислороде, перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда, антиаритмическое действие).
3. *Сердечные аритмии*. Пропранолол снижает автоматизм синусного узла, автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла, автоматизм волокон Пуркинье. Эффективен при наджелудочковых тахикардиях: синусовой тахикардии, пароксизмальной предсердной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий (для нормализации ритма сокращений желудочков). Может быть применен при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма.
4. *Артериальная гипертензия*. Пропранолол уменьшает сердечный выброс (ослабляет и урежает сокращения сердца) и при изолированной систолической гипертензии может снизить артериальное давление при первом же применении. Однако обычно при однократном применении пропранолола артериальное давление снижается незначительно, так как, блокируя β_2 -адренорецепторы кровеносных сосудов, пропранолол вызывает сужение сосудов и повышение общего периферического сопротивления.

При систематическом назначении пропранолола в течение 1-2 нед сужение сосудов сменяется их расширением и артериальное давление существенно снижается. Расширение сосудов объясняют:

- 1) восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса (ослаблен у больных гипертонической болезнью),
- 2) угнетением центральных симпатических влияний на сердце и сосуды,
- 3) угнетающим влиянием пропранолола на секрецию ренина (блок β_1 -адренорецепторов),
- 4) блокадой пресинаптических β_2 -адренорецепторов (уменьшается выделение норадреналина симпатическими волокнами).

Пропранолол применяют также при:

- гипертрофической кардиомиопатии,
- тиреотоксикозе (симптоматическая терапия),
- эссенциальном (семейном) треморе (блок β_2 -адренорецепторов скелетных мышц),
- для профилактики мигрени (предупреждает расширение и пульсацию сосудов головного мозга),
- для ослабления абстиненции после приема алкоголя.

При лечении феохромоцитомы α -адреноблокаторами пропранолол применяют после снижения артериального давления для устранения тахикардии, которую вызывают α -адреноблокаторы. Нельзя применять пропранолол до α -адреноблокаторов, так как при феохромоцитоме пропранолол повышает артериальное давление (блокируя β_2 -адренорецепторы сосудов, устраняет сосудорасширяющее действие адреналина).

Побочные эффекты пропранолола:

- слабость при физическом напряжении, чрезмерное ослабление сокращений сердца (возможна сердечная недостаточность),

- брадикардия,
- затруднение атриовентрикулярной проводимости,
- сухость глаз,
- ощущение похолодания конечностей (сужение периферических сосудов),
- повышение тонуса бронхов (у больных бронхиальной астмой может развиваться бронхоспазм),
- повышение тонуса миометрия,
- гипогликемия (устранение гипергликемического действия адреналина, связанного с активацией β_2 -адренорецепторов); пропра-нолол усиливает действие гипогликемических средств.

Кроме того, возможны тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе, сонливость, депрессия, приступы дезориентации, галлюцинации, импотенция, алопеция, кожные высыпания. Пропранолол снижает в плазме крови уровень ЛПВП.

Пропранололу свойствен *выраженный синдром отмены*: при резком прекращении приема препарата возможно обострение коронарной недостаточности, артериальной гипертензии.

Пропранолол противопоказан при сердечной недостаточности, нарушении атриовентрикулярной проводимости, спазмах периферических сосудов, бронхиальной астме, беременности. Пропранолол усиливает действие гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете.

Надолол (коргард) отличается от пропранолола длительным действием — до 24 ч. Назначают внутрь 1 раз в день для систематического лечения гипертонической болезни, стенокардии напряжения.

Тимолол можно применять при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, для профилактики мигрени. Препарат назначают внутрь 2 раза в сутки.

Однако чаще всего тимолол применяют при открытоугольной глаукоме в виде глазных капель (тимолол в отличие от пропранолола не оказывает местноанестезирующего действия).

Снижение внутриглазного давления при действии тимолола связывают с уменьшением продукции внутриглазной жидкости. Внутриглазная жидкость образуется за счет секреции клетками эпителия ресничного (цилиарного) тела и фильтрации плазмы крови через эндотелий кровеносных сосудов. Тимолол 1) блокирует β_2 -адренорецепторы эпителия ресничного тела и уменьшает секрецию внутриглазной жидкости; 2) в связи с блокадой β_2 -адренорецепторов кровеносных сосудов вызывает их сужение и уменьшает фильтрацию (табл. 4).

Таблица 4. Препараты, применяемые при глаукоме

Препараты	Образование внутриглазной жидкости		Отток внутриглазной жидкости
	секреция	фильтрация	
Пилокарпин			↑
Дипивефрин		↓	
Тимолол	↓	↓	
Дорзоламид ¹	↓		
Латанопрост ²			↑

¹ Дорзоламид ингибирует карбоангидразу, участвующую в образовании внутриглазной жидкости.

² Латанопрост – препарат простагландина F_{2a} ; увеличивает увеосклеральный отток внутриглазной жидкости.

β_1 -Адреноблокаторы (кардиоселективные β -адреноблокаторы) блокируют преимущественно β_1 -адренорецепторы и в меньшей степени β_2 -адренорецепторы. В связи с блокадой

β_1 -адренорецепторов эти вещества угнетают деятельность сердца, снижают секрецию ренина.

β_1 -Адреноблокаторы применяют при стенокардии напряжения, сердечных аритмиях, артериальной гипертензии.

Для кратковременного лечения можно использовать **метопролол** (беталок), **талинолол** (корданум), которые действуют 6-8 ч и назначаются 3 раза в сутки (выпускают таблетки метопролола с замедленным высвобождением препарата — таблетки-ретард, которые назначают 1 раз в сутки).

Для систематического длительного лечения рекомендуют применять атенолол, бисопролол (дейст-

вуют 24 ч), бетаксол (действует около 36 ч). Эти препараты назначают 1 раз в сутки.

Атенолол (тенормин), в отличие от пропранолола, — гидрофильное соединение, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, меньше влияет на ЦНС. Атенолол применяют при артериальной гипертензии, в остром периоде инфаркта миокарда, при стабильной стенокардии (стенокардии напряжения), тахикардии, а также для профилактики мигрени.

Атенолол противопоказан при бронхиальной астме, стенокардии

Принцметала, выраженной брадикардии, атриовентрикулярном блоке

II—III степени, спастических заболеваниях периферических сосудов.

Бетаксол (локрен) применяют при артериальной гипертензии, а также в виде глазных капель (бетоптик) при открытоугольной глаукоме.

Эсмолол (бревиблок) — β_1 -адреноблокатор кратковременного действия ($t_{1/2}$ — 9 мин). Кратковременность действия связана с быстрым гидролизом эсмолола эстеразами цитозоля эритроцитов. Раствор эсмолола вводят внутривенно болюсно или капельно во время или после хирургических операций при возникновении мерцания (фибрилляции) или трепетания предсердий (для нормализации ритма сокращений желудочков).

Так как β_1 -адреноблокаторы не обладают абсолютной специфичностью в отношении

β_1 -адренорецепторов, их побочные эффекты в целом сходны с побочными эффектами пропранолола. Однако по сравнению с неселективными (неизбирательными) β -адреноблокаторами препараты этой группы:

1) в меньшей степени повышают тонус бронхов (при бронхиальной астме они все же противопоказаны),

2) меньше повышают тонус периферических сосудов,

3) в меньшей степени влияют на уровень сахара в крови.

β -Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью — **пиндолол** (вискен), **окспренолол** (тразикор) и др. не относятся по сути к β -адреноблокаторам. Эти вещества слабо стимулируют β_1 и β_2 -адренорецепторы, т.е. являются частичными агонистами этих рецепторов. Так как частичные агонисты препятствуют действию полных агонистов, эти вещества ослабляют действие норадреналина и адреналина на β -адренорецепторы. При этом возникают те же эффекты, что и при действии истинных β -адреноблокаторов. Чем сильнее влияние симпатической иннервации, тем более выражено блокирующее действие этих препаратов. Наоборот, при низком тонусе симпатической иннервации эти вещества мало эффективны. Практическое значение имеет то, что β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не вызывают чрезмерной брадикардии, в меньшей степени, чем неселективные β -адреноблокаторы, повышают тонус бронхов, тонус периферических сосудов и действие гипогликемических средств.

4.3.3 а, β -Адреноблокаторы

К веществам этой группы относятся лабеталол и карведилол, которые блокируют β_1 β_2 -адренорецепторы и в меньшей степени α_1 -адренорецепторы.

В связи с блокадой α_1 -адренорецепторов эти препараты быстро снижают артериальное давление, а в связи с блокадой β_1 -адренорецепторов не вызывают тахикардии.

Лабеталол (трандат) применяют при артериальной гипертензии как для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах (вводят внутривенно медленно), так и для систематического лечения (назначают внутрь).

Побочные эффекты лабеталола: ортостатическая гипотензия, головокружение, повышение тонуса бронхов, тошнота, диарея, импотенция.

Карведилол (дилатренд) по свойствам и применению сходен с лабеталолом. Обладает антиоксидантными свойствами.

Препарат назначают внутрь 2 раза в день при артериальной гипертензии, а также при умеренной хронической сердечной недостаточности.

Побочные эффекты карведилола: брадикардия, ортостатическая гипотензия, диарея.

4.4. Симпатолитики

Симпатолитиками называют вещества, которые блокируют симпатическую иннервацию на уровне окончаний постганглионарных (адренергических) волокон. Механизмы блокады окончаний адренер-

ги-ческих волокон у разных симпатолитиков различны, но, конечный результат их действия одинаков: симпатолитики уменьшают выделение медиатора норадреналина адренергическими нервными окончаниями. В связи с этим симпатолитики ослабляют действие симпатомиметиков.

В отличие от адrenoблокаторов симпатолитики не влияют на «адренорецепторы» и не ослабляют действия адrenomиметиков. Напротив, на фоне действия симпатолитиков адrenomиметики действуют сильнее, чем обычно, так как при уменьшения выделения медиатора увеличивается количество адрено-рецепторов.

Блокируя адренергические нервные окончания, симпатолитики устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. В результате происходит ослабление и урежение сокращений сердца, расширение кровеносных сосудов — артериальное давление снижается.

При блокаде симпатолитиками симпатической иннервации преобладающими становятся влияния парасимпатической иннервации. Это может проявляться брадикардией, стимуляцией перистальтики желудочнокишечного тракта, увеличением секреции желез желудка.

Гуанетидин (октадин, исмелин) — эффективное гипотензивное средство длительного действия. Препарат назначают внутрь 1 раз в день. Гипотензивное действие развивается постепенно, достигает максимума через несколько дней лечения и после отмены препарата сохраняется до 2 нед.

Механизм симпатолитического действия гуанетидина связан с его способностью захватываться окончаниями адренергических волокон. Гуанетидин проникает внутрь везикул и вытесняет из них норадреналин. Накапливаясь в везикулах, гуанетидин препятствует синтезу норадреналина. Действие гуанетидина на везикулы необратимо. Таким образом, гуанетидин вызывает значительное истощение запасов норадреналина в адренергических нервных окончаниях, что ведет к ослаблению влияния симпатической иннервации.

Действие гуанетидина при систематическом применении развивается в течение нескольких дней, так как для нарушения норадренергической передачи необходимо снижение запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон более чем наполовину. После прекращения приема препарата эффект сохраняется до 2 нед (время, необходимое для образования новых везикул).

Гуанетидин не влияет на уровень катехоламинов в надпочечниках, так как в них отсутствует механизм обратного нейронального захвата. Гуанетидин не влияет на ЦНС, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Несмотря на высокую эффективность гуанетидина, его применение ограничено, так как препарат вызывает выраженную ортостати-ческую гипотензию, брадикардию, заложенность носа, увеличение секреции HCl, диарею, нарушение эякуляции. При феохромоцитоме гуанетидин не снижает, а повышает артериальное давление. Три-циклические антидепрессанты препятствуют действию гуанетидина, так как нарушают захват гуанетидина адренергическими окончаниями. Используют гуанетидин только при тяжелых формах артериальной гипертензии.

К симпатолитикам относится также резерпин — алкалоид рау-вольфии (растение, произрастающее в Индии).

Резерпин обладает способностью накапливаться в мембранах везикул в окончаниях адренергических волокон. При этом нарушается поступление в везикулы дофамина и, следовательно, снижается синтез норадреналина, а также затрудняется обратный захват норадреналина везикулами. В результате содержание норадреналина в окончаниях адренергических волокон снижается, вследствие чего нарушается передача возбуждения в адренергических синапсах — влияние симпатической иннервации уменьшается.

Действие резерпина на везикулы необратимо и после отмены препарата его эффект сохраняется до 2 нед (время, необходимое для образования новых везикул). Резерпин снижает содержание катехоламинов в надпочечниках.

В связи с угнетением влияния симпатической иннервации функционально преобладают влияния парасимпатической иннервации. Это проявляется такими симптомами, как миоз, брадикардия, повышенная секреция желез желудка, усиленная моторика желудочнокишечного тракта.

В отличие от гуанетидина резерпин легко проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает в ЦНС содержание норадреналина, дофамина и серотонина.

В связи со снижением уровня норадреналина в ЦНС резерпин доказывает седативное действие. Снижение уровня дофамина проявляется слабым антипсихотическим эффектом, симптомами паркинсонизма, повышением секреции пролактина и связанным с этим уменьшением секреции гонадотропных гормонов. Снижение уровня серотонина может вести к развитию депрессии.

По способности снижать артериальное давление резерпин уступает гуанетидину, но по длительности действия соответствует ему. Препарат применяют при легких формах артериальной гипертензии, обычно вместе с тиазидными диуретиками 1 раз в день.

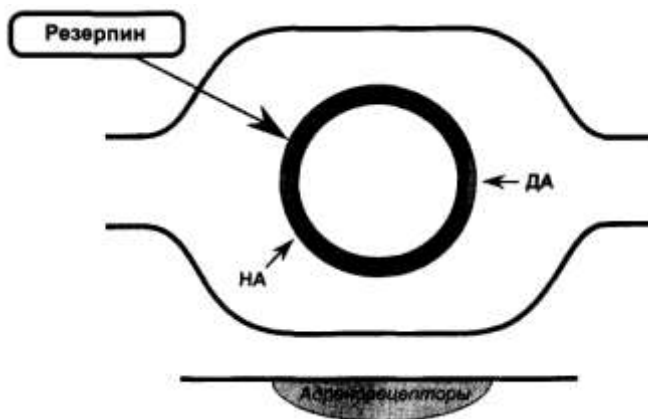


Рис. 26. Механизм действия резерпина.

Резерпин депонируется в мембранах везикул и препятствует входу дофамина (ДА) и обратному захвату норадреналина (НА) везикулами.

Резерпин в целом хорошо переносится большинством больных. В отличие от гуанетидина резерпин практически не вызывает ортостатической гипотензии. Препарат можно назначать длительное время (привыкания к резерпину не развивается). Однако при систематическом приеме резерпина у части пациентов могут быть побочные эффекты: субъективно неприятное седативное действие (рассеянность мыслей, невозможность сосредоточиться), сонливость, головокружение, депрессия, явления паркинсонизма, брадикардия, заложенность носа, сухость во рту, усиленная секреция желез желудка (противопоказан при язвенной болезни), диарея, гинекомастия, импотенция, нарушения менструального цикла.

При появлении признаков депрессии препарат следует отменить. Для уменьшения симптомов резерпиновой депрессии применяют ингибиторы МАО. В то же время на фоне действия ингибиторов МАО резерпин применять не следует. Резерпин препятствует захвату норадреналина везикулами. Поэтому при ингибировании МАО норадреналин накапливается в цитоплазме адренергических окончаний, выделяется из окончаний и стимулирует постсинаптические адренорецепторы. В связи с этим на фоне действия ингибиторов МАО резерпин действует парадоксально: не снижает, а повышает артериальное давление, оказывает не седативное, а возбуждающее действие.

Резерпин противопоказан при депрессии, болезни Паркинсона, язвенной болезни, феохромоцитоме.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

К данной группе лекарственных средств относятся вещества, которые изменяют функции ЦНС, оказывая прямое влияние на различные ее отделы - головной, продолговатый или спинной мозг.

Передача нервных импульсов в синапсах ЦНС, как и в синапсах периферической нервной системы, осуществляется с помощью медиаторов. Роль медиаторов в синапсах ЦНС выполняют ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), возбуждающие аминокислоты (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота).

Лекарственные вещества, влияющие на ЦНС, стимулируют или угнетают передачу нервных импульсов в синапсах. Механизмы действия веществ на синапсы ЦНС различны. Вещества могут влиять на

синтез, выделение медиаторов или их инактивацию, возбуждать или блокировать рецепторы, на которые действуют медиаторы.

Лекарственные вещества, действующие на ЦНС, представлены следующими группами:

- 1) средства для наркоза,
- 2) этиловый спирт,
- 3) снотворные средства,
- 4) противоэпилептические средства,
- 5) противопаркинсонические средства,
- 6) анальгетики,
- 7) аналептики,
- 8) психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты, соли лития, анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы, ноотропные средства).

Одни из этих средств оказывают угнетающее влияние на ЦНС (средства для наркоза, снотворные средства, противоэпилептические средства), другие - стимулирующее (аналептики, психостимуляторы). Некоторые вещества могут вызывать как возбуждающие, так и угнетающие эффекты (например, антидепрессант имипра-мин).

Глава 5. Средства для наркоза

Наркоз - обратимое угнетение ЦНС, которое сопровождается потерей сознания, утратой чувствительности, снижением рефлекторной возбудимости и мышечного тонуса. В связи с этим во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Одним из первых средств для наркоза был диэтиловый эфир, впервые примененный для хирургической операции W.T.G. Morton в Бостоне (США) в 1846 г. С 1847 г. диэтиловый эфир стал широко применять выдающийся русский хирург Н.И. Пирогов. Долгое время диэтиловый эфир был основным средством для наркоза.

Диэтиловый эфир (эфир для наркоза) — $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ — жидкость, которая легко испаряется. При вдыхании паров диэтилового эфира развивается наркоз (ингаляционный наркоз).

В действии диэтилового эфира различают 4 стадии:

I — стадия анальгезии,

II - стадия возбуждения,

III - стадия хирургического наркоза,

IV - агональная стадия.

Стадия анальгезии — утрата болевой чувствительности при сохранении сознания. Дыхание, пульс, артериальное давление мало изменены.

Стадия возбуждения. Сознание полностью утрачено. Вместе с тем, некоторые функции ЦНС активируются. У пациентов развивается двигательное и речевое возбуждение (они могут кричать, плакать, петь). Резко повышается мышечный тонус. Усиливаются кашлевой и рвотный рефлексы (возможна рвота). Дыхание и пульс учащены, артериальное давление повышено. Считают, что возбуждение связано с угнетением тормозных процессов в головном мозге.

Стадия хирургического наркоза. Угнетающее влияние диэтилового эфира углубляется. Явления возбуждения проходят. Угнетаются безусловные рефлексы, снижается мышечный тонус. Дыхание урежается, артериальное давление стабилизируется. В этой стадии различают 4 уровня: 1) легкий наркоз, 2) средний наркоз, 3) глубокий наркоз, 4) сверхглубокий наркоз.

По окончании наркоза функции ЦНС восстанавливаются в обратном порядке. Пробуждение после эфирного наркоза происходит медленно (через 20-40 мин) и сменяется длительным (несколько часов) посленаркозным сном.

Агональная стадия. При передозировке диэтилового эфира угнетаются дыхательный и сосудодвигательный центры. Дыхание становится редким, поверхностным. Пульс частый, слабого наполнения. Артериальное давление резко снижено. Наблюдается цианоз кожи и слизистых оболочек. Зрачки максимально расширены. Смерть наступает в связи с сердечной недостаточностью и остановкой дыхания

Диэтиловый эфир — активное наркотическое средство. Минимальная альвеолярная концентрация паров диэтилового эфира в объемных процентах, при которой у 50% пациентов устраняется двигательная реакция на болевое раздражение, — МАК (MAC — minimum alveolar concentration) составляет 1,9%.

Диэтиловый эфир вызывает выраженную анальгезию и миоре-лаксацию.

Наркотическая широта (диапазон между наркотической концентрацией и концентрацией, при которой угнетается дыхание) у диэтилового эфира значительная. Это позволяет в полевых условиях проводить эфирный наркоз с помощью простой маски.

Однако диэтиловый эфир обладает рядом отрицательных свойств:

- раздражает дыхательные пути и в связи с этим усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез; может вызывать ларингос-пазм, рефлекторную брадикардию, рвоту;
- для действия диэтилового эфира характерна выраженная и длительная стадия возбуждения;
- возможны тошнота, рвота на выходе из наркоза;
- пары эфира легко воспламеняются и образуют с воздухом взрывоопасные смеси.

В настоящее время диэтиловый эфир редко применяют для наркоза.

При поисках негорючих средств для ингаляционного наркоза были синтезированы галогеносодержащие углеводороды, обладающие наркотическими свойствами - галотан, энфлуран, изофлуран, севофлуран.



Эти соединения, а также закись азота составляют современные средства для ингаляционного наркоза.

Важным достоинством этих средств является легкая управляемость ингаляционного наркоза.

Кроме того, состояние наркоза вызывают некоторые соединения, которые можно вводить внутривенно - тиопентал-натрий, гексо-барбитал, пропанидид, пропофол и др. Наркоз, вызываемый этими веществами, называют неингаляционным наркозом. Особенности неингаляционного наркоза являются отсутствие стадии возбуждения и малая управляемость глубиной наркоза.

Классификация средств для наркоза

1. Средства для ингаляционного наркоза

Летучие жидкости

Галотан Энфлуран Изофлуран Севофлуран Диэтиловый эфир

Газообразные средства

Закись азота

2. Средства для неингаляционного наркоза

Тиопентал-натрий Гексобарбитал Метогекситал Пропанидид

Пропофол

Кетамин

5.1. Средства для ингаляционного наркоза

Препараты этой группы (пары летучих жидкостей или газообразные вещества) вводят в организм путем вдыхания (ингаляционно). Ингаляционный наркоз проводят обычно с помощью специальных наркотических аппаратов, позволяющих точно дозировать ингаляционные вещества. Пары летучих жидкостей или газообразные вещества поступают в дыхательные пути через специальную интубационную трубку, введенную в трахею через голосовую щель.

Ингаляционный наркоз легко управляем, так как наркотические вещества быстро всасываются и выделяются через дыхательные пути.

Скорость наступления наркоза зависит от растворимости наркотического вещества в крови: чем лучше вещество растворимо в крови, тем медленнее достигается наркотическая концентрация в ЦНС и медленнее развивается наркотический эффект.

Механизм действия средств для ингаляционного наркоза связан с их высокой липофильностью. Так как клеточные мембраны состоят в основном из липидов, средства для наркоза накапливаются в клеточных мембранах. При этом изменяются свойства мембран: объем, текучесть, свойства мембранных белков, ионных каналов и в целом нарушается проницаемость мембран.

Средства для ингаляционного наркоза оказывают неспецифическое угнетающее влияние на клетки любых тканей. Однако в первую очередь проявляется действие этих веществ на ЦНС. Это связано с высокой липофильностью, хорошим кровоснабжением и относительно небольшим объемом тканей мозга.

Для всех ингаляционных наркотических веществ характерны те же стадии действия, что и для диэтилового эфира. В первую очередь угнетаются тормозные системы ЦНС, с этим связана стадия возбуждения. В последнюю очередь угнетаются жизненно важные центры — дыхательный и сосудодвигательный.

5.1.1. Жидкие летучие средства для наркоза

Галотан (фторотан, флуотан) — летучая негорючая жидкость. Высокоактивное средство для наркоза: МАК - 0,8%. Применяют с помощью специального испарителя. Наркоз наступает через 3—5 мин. Стадия возбуждения кратковременна, без выраженного двигательного беспокойства. Не раздражает дыхательные пути. Оказывает бронхорасширяющее действие. Наркотическая широта достаточная. Пробуждение наступает быстрее, чем после эфирного наркоза.

Аналгезия и миорелаксация при применении галотана выражены меньше, чем при эфирном наркозе. Поэтому галотан обычно комбинируют с закисью азота, наркотическими анальгетиками, курареподобными средствами.

Побочные эффекты галотана: снижение сократимости миокарда, брадикардия, снижение артериального давления, сенсibilизация миокарда к действию адреналина и норадреналина (возможны сердечные аритмии; противопоказан при феохромоцитоме), снижение тонуса и сократительной активности миомеретрия.

Примерно 20% галотана метаболизируется в печени с образованием токсичных соединений (трихлорэтанол и др.). В связи с возможным гепатотоксическим действием галотан не рекомендуют применять при заболеваниях печени; нежелательно повторное применение галотана.

При сочетании с суксаметонием галотан может иногда вызывать злокачественную гипертермию (повышение температуры до 42—43 °С, тоническое сокращение скелетных мышц), связанную с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме мышечных волокон. В этом случае следует внутривенно вводить дантролен, который препятствует выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и таким образом снижает уровень Ca^{2+} в цитоплазме.

Энфлуран (этран) сходен по свойствам с галотаном; менее активен (МАК — 1,6%). Менее растворим в крови и поэтому действует быстрее. В меньшей степени сенсibilизирует миокард к адреналину и норадреналину. В печени метаболизируется только 2% энфлурана, в связи с чем препарат не оказывает существенного гепато-токсического действия. Энфлуран обладает бронхорасширяющими свойствами.

При применении энфлурана отмечают некоторое снижение артериального давления; возможны судорожные реакции.

Изофлуран (форан) по сравнению с энфлураном действует быстрее, более активен (МАК — 1,2%), менее токсичен (в печени метаболизируется 0,2% изофлурана). Практически не сенсibilизирует миокард к адреналину и норадреналину. Может вызывать снижение артериального давления и рефлекторную тахикардию. Обладает бронхорасширяющими свойствами, но в то же время может раздражать дыхательные пути и вызывать кашель, ларингоспазм.

Севофлуран - один из наиболее современных препаратов для ингаляционного наркоза. Мало растворим в крови, поэтому вход и выход из наркоза происходят быстро. МАК севофлурана - 2%. Не раздражает дыхательные пути. Мало влияет на сердечно-сосудистую систему (может вызывать некоторое снижение артериального давления без рефлекторной тахикардии). В печени метаболизируется 3% севофлурана.

5.1.2. Газообразные средства для наркоза

Закись азота (N_2O) — газ с малой наркотической активностью. В небольших концентрациях вызывает состояние, нагййшнающее опьянение, поэтому раньше закись азота называли «веселящим газом».

В концентрации 50% закись азота вызывает выраженную анальгезию, в концентрации 80% — поверхностный наркоз. Для предупреждения гипоксии анестезиологи применяют смесь с кислородом, содержащую 70% закись азота.

Закись азота мало растворима в крови. Наркоз наступает быстро, без выраженной стадии возбуждения, и отличается хорошей управляемостью, но небольшой глубиной и отсутствием миорелаксации. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции. Последствие практически отсутствует. Побочные эффекты не наблюдаются. В связи с малой наркотической активностью закись азота обычно комбинируют с более активными средствами для наркоза, например, с галотаном.

5.2. Средства для неингаляционного наркоза

Препараты данной группы вводят чаще всего внутривенно (внутривенный наркоз). Наркоз развивается в первые минуты после введения, практически без стадии возбуждения и отличается малой управляемостью.

К производным барбитуровой кислоты (барбитураты) относятся тиопентал-натрий, гексобарбитал, метогекситал. Механизм действия барбитуратов определяется 1) потенцированием действия ГАМК, 2) непосредственным действием на мембрану нейронов.

При внутривенном введении барбитуратов в первые минуты наступает наркоз без стадии возбуждения. Однако анальгетическое действие и миорелаксация незначительны.

Тиопентал-натрий выпускается во флаконах в виде сухого вещества, которое разводят перед введением. После внутривенного введения утрата сознания наступает через 10-30 с. Наркоз развивается без стадии возбуждения и продолжается 10—20 мин. Пробуждение сменяется посленаркозным сном. Препарат особенно пригоден для вводного наркоза, т.е. введения в состояние наркоза без стадии возбуждения перед применением ингаляционных наркотических средств. Возможно использование тиопентал-натрия для кратковременных хирургических вмешательств, а также для купирования судорожных состояний. Тиопентал-натрий противопоказан при нарушениях функции печени и почек.

Побочные эффекты тиопентала-натрия: кашель, ларингоспазм, икота, аллергические реакции; при быстром введении - артериальная гипотензия.

Гексобарбитал (гексенал) применяют внутривенно для вводного наркоза. Длительность действия около 20 мин. Возможно угнетающее влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание.

Метогекситал (бревитал) после внутривенного введения действует 5—7 мин. Восстановление после наркоза быстрое. Применяется для вводного наркоза и кратковременных хирургических или диагностических процедур с минимальным болевым раздражением.

Пропанидид (сомбревин) — средство для «сверхкороткого» внутривенного наркоза. Выпускается в виде раствора в ампулах. После внутривенного введения наркоз наступает через 20—40 с без стадии возбуждения и продолжается 3—5 мин, так как пропанидид быстро гидролизруется холинэстеразой плазмы крови. Пробуждение наступает через 2 мин после окончания хирургической стадии наркоза, полное восстановление — через 20-30 мин.

Пропанидид используют для кратковременного наркоза при биопсии, вправлении вывихов, удалении зубов, а также для вводного наркоза.

Пропофол (диприван) вводят в вену дробно или капельно. Действие наступает через 30 с и быстро (через 3—5 мин) прекращается после окончания инфузии. Пропофол не вызывает анальгезии и поэтому препарат применяют совместно с опиоидными анальгетиками.

Используют пропофол для вводного наркоза, проведения кратковременных операций или манипуляций.

Кетамин (кеталар, калипсол) относят к средствам для наркоза лишь условно. Через 30-60 с после внутривенного введения препарата развиваются выраженное общее обезболивание и частичная утрата сознания, но не наркоз. Тонус скелетных мышц не снижается. Такое состояние обозначают термином «диссоциативная анестезия». Длительность действия кетамина в зависимости от дозы 5—20 мин. Препарат можно вводить внутримышечно; в этом случае действие продолжается 15—25 мин. Кетамин применяют в основном для кратковременного обезболивания при обработке ожогов, пере-

вязках, в зубоврачебной практике, при болезненных диагностических манипуляциях. Побочные эффекты кетамина: тахикардия, аритмии, повышение артериального давления. По окончании действия препарата возможны психомоторное возбуждение, нерациональное поведение, галлюцинации.

Глава 6. Этиловый спирт

По характеру действия на ЦНС этиловый спирт (этанол; C_2H_5OH) может быть отнесен к средствам для наркоза. Действует на ЦНС

сходно с диэтиловым эфиром: вызывает анальгезию, выраженную стадию возбуждения, а в больших дозах — наркоз и атональную стадию. Однако в отличие от диэтилового эфира наркотическая широта у этилового спирта практически отсутствует: в дозах, вызывающих наркоз, этиловый спирт угнетает центр дыхания. Поэтому для хирургического наркоза этиловый спирт не пригоден.

Этиловый спирт угнетает продукцию антидиуретического гормона и поэтому может увеличивать диурез.

Снижает секрецию окситоцина и оказывает прямое угнетающее влияние на сокращения миометрия; поэтому может задерживать наступление родов (токолитическое действие).

Уменьшает секрецию тестостерона; при систематическом употреблении может вызывать атрофию тестикул, снижение сперматогенеза, феминизацию, гинекомастию.

Расширяет кровеносные сосуды (влияние на ЦНС и прямое сосудорасширяющее действие).

При приеме внутрь этиловый спирт быстро всасывается (20% в желудке, 80% в кишечнике). Примерно 90% этилового спирта мe-таболизируется в печени под влиянием алкогольдегидрогеназы; около 2% подвергается действию микросомальных ферментов печени. Образующийся ацетальдегид окисляется альдегиддегидрогеназой; 5—10% этилового спирта выводятся в неизменном виде легкими, почками, с секретами потовых, слезных, слюнных желез.

В медицинской практике может быть использована I стадия наркотического действия этилового спирта - *стадия анальгезии*. В частности, этиловый спирт применяют для профилактики болевого шока при травмах, ранениях (возможно внутривенное введение 5% этилового спирта).

При местном применении этиловый спирт оказывает *раздражающее действие*. В концентрации 40% (для детей 20%) этиловый спирт используют для компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов. Спиртовые компрессы накладывают на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами, тканями. Как и другие раздражающие средства (например, горчичники), такие компрессы уменьшают боль и улучшают трофику пораженных органов и тканей.

В концентрации 95% этиловый спирт оказывает *вяжущее действие*, которое связано с его способностью денатурировать белки.

При отеке легких используют *противовспенивающее действие* паров этилового спирта. Больной дышит воздухом, который пропускают через этиловый спирт. Пары этилового спирта снижают поверхностное натяжение экссудата и предупреждают его вспенивание.

Особенно часто в практической медицине этиловый спирт применяют в качестве антисептического (противомикробного) средства. *Противомикробное действие* этилового спирта обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. Таким образом, наибольшей противомикробной эффективностью обладает 95% этиловый спирт. В этой концентрации препарат применяют для обработки хирургического инструмента, катетеров и т.п. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют 70% этиловый спирт. В более высокой концентрации этиловый спирт интенсивно свертывает белковые вещества и плохо проникает в глубокие слои кожи.

Этиловый спирт применяют *при отравлениях метиловым спиртом*. Метиловый спирт (метанол), так же, как и этиловый спирт, подвергается действию алкогольдегидрогеназы. Образуется формальдегид (более токсичный, чем ацетальдегид), который превращается в другой токсичный продукт - муравьиную кислоту. Накопление муравьиной кислоты (не утилизируется в цикле трикарбоновых кислот) ведет к развитию ацидоза. При приеме метилового спирта внутрь опьяняющее действие выражено меньше, чем при приеме этилового спирта. Токсическое действие развивается постепенно в течение

8—10 ч. Характерно необратимое нарушение зрения. В тяжелых случаях развиваются судороги, кома, угнетение дыхания.

Алкогольдегидрогеназа проявляет значительно больший аффинитет к этиловому спирту по сравнению с метиловым спиртом. При отравлении метиловым спиртом назначают внутрь 200–400 мл 20% этилового спирта или вводят 5% этиловый спирт внутривенно в 5% растворе глюкозы. Метаболизм метилового спирта замедляется, это препятствует развитию токсических эффектов.

При бытовом употреблении этилового спирта в составе алкогольных напитков быстро развивается стадия возбуждения (опьянение), для которой характерны снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройство мышления и памяти.

Этиловый спирт оказывает выраженное влияние на теплорегуляцию. Вследствие расширения кровеносных сосудов кожи при опьянении увеличивается теплоотдача (субъективно это воспринимается как ощущение тепла) и снижается температура тела. Лица, находящиеся в опьянении, в условиях низкой температуры замерзают быстрее, чем трезвые.

При увеличении дозы этилового спирта стадия возбуждения сменяется явлениями угнетения ЦНС, нарушением координации движений, спутанностью, а затем потерей сознания. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров, ослабление дыхания и падение артериального давления. Тяжелые отравления этиловым спиртом могут приводить к смерти вследствие паралича жизненно важных центров.

Острое отравление этиловым спиртом (алкоголем) характеризуется признаками глубокого угнетения функций ЦНС. При тяжелом отравлении алкоголем наступают полная потеря сознания и разных видов чувствительности, расслабление мышц, угнетение рефлексов. Наблюдаются симптомы угнетения жизненно важных функций — дыхания и деятельности сердца, снижение артериального давления.

Первая помощь при остром отравлении алкоголем сводится прежде всего к промыванию желудка через зонд для предупреждения всасывания спирта. Для ускорения инактивации алкоголя внутривенно вводят 20% раствор глюкозы, а для коррекции метаболического ацидоза — 4% раствор натрия гидрокарбоната. При глубоком коматозном состоянии для ускоренного выведения этилового спирта из организма применяют гемодиализ, метод форсированного диуреза.

Хроническое отравление алкоголем (алкоголизм) развивается при систематическом употреблении спиртных напитков. Проявляется различными расстройствами деятельности ЦНС, функций органов кровообращения, дыхания, пищеварения. Так, при алкоголизме наступает снижение памяти, интеллекта, умственной и физической работоспособности, неустойчивость настроения. На почве алкоголизма нередко возникают серьезные психические нарушения (алкогольные психозы). Употребление алкоголя во время беременности может приводить к развитию «алкогольного синдрома плода», который характеризуется внешними проявлениями (низкий лоб, широко расставленные глаза, уменьшение окружности черепа), а в дальнейшем у таких детей отмечают задержку умственного и физического развития, асоциальное поведение.

При резком прекращении систематического приема алкоголя примерно через 8 ч развиваются симптомы абстиненции — тремор, тошнота, потливость, а в дальнейшем могут быть клонические судороги, галлюцинации. В тяжелых случаях развивается состояние, обозначаемое термином *delirium tremens* («белая горячка»): спутанность сознания, возбуждение, агрессивность, тяжелые галлюцинации. Для уменьшения симптомов абстиненции рекомендуют применять бензодиазепины (диазепам), для уменьшения симптомов симпатической активации — пропранолол.

Алкоголизм, как правило, приводит к моральной и физической деградации личности. Этому способствуют поражения ЦНС и заболевания внутренних органов при хроническом отравлении алкоголем. Развиваются дистрофия миокарда, хроническое поражение желудка (гастрит) и кишечника (колит), заболевания печени и почек. Алкоголизм нередко сопровождается упадком питания, истощением, снижением сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. При алкоголизме у мужчин и женщин существенно нарушаются функции половой системы. Установлена связь между алкоголизмом родителей и некоторыми врожденными дефектами умственного и физического развития потомства (врожденное слабоумие, задержка роста и др.).

Больных алкоголизмом лечат в специализированных наркологических отделениях лечебных учреждений. Большинство современных способов лечения алкоголизма направлено на то, чтобы вызывать у больного отвращение к алкоголю. В основе методов лечения лежит выработка отрицательных условных рефлексов на алкоголь. Например, сочетают прием небольших количеств алкоголя с введением апоморфина (рвотное средство). В результате один только вид или запах алкоголя вызывает у пациентов тошноту и рвоту.

Сходный принцип используют при лечении алкоголизма, применяя **дисульфирам** (тетурам, антабус). Этиловый спирт под влиянием алкогольдегидрогеназы превращается в ацетальдегид, который значительно превосходит этиловый спирт по токсичности. Обычно ацетальдегид быстро окисляется ацетальдегиддегидрогеназой. Дисульфирам ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и задерживает окисление этилового спирта на стадии ацетальдегида.

В специализированном стационаре больным алкоголизмом систематически назначают таблетки дисульфирама. В определенные дни лечения пациенты получают небольшие количества алкоголя (40-50 мл водки). Образующийся ацетальдегид вызывает «антабус-ную реакцию» - гиперемия лица, пульсирующую головную боль, артериальную гипотензию, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, мышечную дрожь, чувство тревоги, потливость, жажду, тошноту, рвоту. Таким путем у больных постепенно вырабатывается отрицательный условный рефлекс (отвращение) к спиртным напиткам.

Следует иметь в виду, что на фоне лечения дисульфирамом интоксикация при приеме алкоголя может протекать очень тяжело и сопровождаться сосудистым коллапсом, угнетением дыхания, потерей сознания, судорогами. Поэтому лечение дисульфирамом можно проводить только под строгим врачебным контролем.

Пролонгированная лекарственная форма дисульфирама в виде имплантационных таблеток выпускается под названием «Эспераль».

Таблетки вшивают в подкожную клетчатку; их постепенное рассасывание обеспечивает длительную циркуляцию дисульфирама в крови. Больных строго предупреждают о недопустимости, опасности приема алкоголя в течение срока действия препарата.

Акампрозат - агонист рецепторов ГАМК; снижает влечение к этиловому спирту. Назначают длительно после курса лечения алкоголизма.

Глава 7. Снотворные средства

Снотворными средствами называют лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному (физиологическому) сну. При бессоннице с их помощью можно ускорить наступление сна, увеличить его продолжительность и глубину. В малых дозах снотворные средства оказывают седативное (успокаивающее) действие.

Различают 1) снотворные средства с ненаркотическим типом действия (бензодиазепины и др.), 2) снотворные средства с наркотическим типом действия (барбитураты, хлоралгидрат).

7.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

К этой группе веществ относятся препараты из группы бензодиазепинов, небензодиазепиновые стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов, блокаторы H_1 -рецепторов, мелатонин.

Бензодиазепины - большая группа веществ, препараты которой используют в качестве снотворных, анксиолитических, противозипи-лептических, миорелаксирующих средств.

Эти соединения стимулируют в мембранах нейронов ЦНС бензодиазепиновые рецепторы, которые аллостерически связаны с ГАМК_A-рецепторами. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов повышается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК (тормозный медиатор). При возбуждении ГАМК_A-рецепторов открываются Cl^- -каналы; ионы Cl^- входят в нервные клетки, это ведет к гиперполяризации клеточной мембраны (рис. 27). При действии бензодиазепинов увеличивается частота открытия Cl^- -каналов. Таким образом, бензодиазепины усиливают процессы торможения в ЦНС.

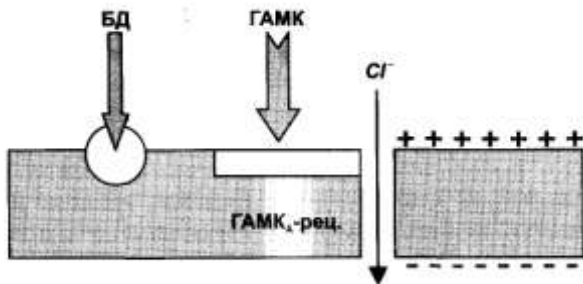


Рис. 27. Механизм действия бензодиазепинов.

Бензодиазепины (БД) стимулируют бензодиазепиновые рецепторы и таким образом повышают чувствительность ГМК_α-рецепторов к ГМК. При действии ГМК открываются Cl⁻ каналы и развивается гиперполяризация мембраны нейрона.

Фармакологические эффекты бензодиазепинов:

- 1) анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения);
- 2) седативный;
- 3) снотворный;
- 4) миорелаксирующий;
- 5) противосудорожный;

6) амнестический (в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию примерно на 6 ч, что может быть использовано для премедикации перед хирургическими операциями).

При бессоннице бензодиазепины способствуют наступлению сна, увеличивают его продолжительность. Однако при этом несколько изменяется структура сна: уменьшается длительность REM-фаз сна (быстрый сон, парадоксальный сон: периоды по 20—25 мин, которые повторяются в течение сна несколько раз, сопровождаются сновидениями и быстрыми движениями глазных яблок - Rapid Eye Movements).

Эффективности бензодиазепинов в качестве снотворных средств, несомненно, способствуют их анксиолитические свойства: уменьшаются тревога, напряженность, чрезмерная реакция на окружающие раздражители.

Нитразепам (радедорм, эуноктин) назначают внутрь за 30—40 мин до сна. Препарат уменьшает чрезмерные реакции на посторонние раздражители, способствует наступлению сна и обеспечивает сон в течение 6—8 ч.

При систематическом применении нитразепама могут проявиться его побочные эффекты: вялость, сонливость, снижение внимания, замедленные реакции; возможны диплопия, нистагм, кожный зуд, сыпь.

Из других бензодиазепинов при нарушениях сна применяют **флу-нитразепам** (рогипнол), **диазепам** (седуксен), **мидазолам** (дормикум), **эстазолам**, **флуразепам**, **темазепам**, **триазолам**.

При систематическом применении бензодиазепинов к ним развивается психическая и физическая лекарственная зависимость. Характерен выраженный синдром отмены: тревога, бессонница, ночные кошмары, спутанность сознания, тремор. В связи с мышечно-расслабляющим действием бензодиазепины противопоказаны при миастении.

Бензодиазепины в целом малотоксичны, но в больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания. В этих случаях внутривенно вводят специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов **флумазенил**.

Небензодиазепиновые стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов золпидем (ивадал) и **зопиклон** (имован) мало влияют на структуру сна, не оказывают выраженного миорелаксирующего и противосудорожного действия, не вызывают синдрома отмены и в связи с этим лучше переносятся больными.

Блокаторы H₁-рецепторов. Снотворными свойствами обладают блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, проникающие в ЦНС. Выраженное снотворное действие оказывает, например, **дифенгидрамин** (димедрол), который, однако, чаще применяют как противоаллергическое средство.

Из блокаторов H₁-рецепторов только в качестве снотворного средства используют **доксиламин** (до-

нормил) — препарат, практически не влияющий на структуру сна.

Мелатонин - синтетический аналог гормона эпифиза, участвующего в обеспечении циркадианных ритмов смены бодрствования и сна. Лекарственный препарат применяют в качестве снотворного средства, особенно при расстройствах циркадианных ритмов сна, связанных с переездом в другой часовой пояс.

7.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия

К этой группе относятся производные барбитуровой кислоты — пентобарбитал, циклобарбитал, фенобарбитал, а также хлоралгидрат. В больших дозах эти вещества способны оказывать наркотическое действие.

Барбитураты — высокоэффективные снотворные средства; способствуют наступлению сна, предупреждают частые пробуждения, увеличивают общую продолжительность сна. Механизм их снотворного действия связывают с потенцированием тормозного действия ГАМК. Барбитураты повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов и таким образом активируют C1-каналы и вызывают гиперполяризацию мембраны нейронов. Кроме того, барбитураты оказывают непосредственное угнетающее влияние на проницаемость мембраны нейронов.

Барбитураты существенно нарушают структуру сна: укорачивают периоды быстрого (парадоксально-го) сна (REM-фазы).

Постоянное применение барбитуратов может привести к нарушениям высшей нервной деятельности. Резкое прекращение систематического приема барбитуратов проявляется в виде синдрома отмены (синдрома «отдачи»), при котором длительность быстрого сна чрезмерно увеличивается, что сопровождается ночными кошмарами. При систематическом применении барбитуратов к ним развивается физическая лекарственная зависимость.

Пентобарбитал (этаминал-натрий, нембутал) принимают внутрь за 30 мин до сна; длительность действия 6—8 ч. После пробуждения возможна сонливость.

Циклобарбитал оказывает более короткое действие - около 4 ч. Последствие менее выражено. Применяется в основном при нарушениях засыпания.

Фенобарбитал (люминал) действует более медленно и продолжительно - около 8 ч; оказывает выраженное последствие (сонливость). В настоящее время в качестве снотворного средства применяется редко. Препарат используют для лечения эпилепсии. **Острое отравление барбитуратами** проявляется коматозным состоянием, угнетением дыхания. Специфических антагонистов барбитуратов не существует. Аналептики при тяжелых отравлениях барбитуратами не восстанавливают дыхания, но повышают потребность мозга в кислороде - кислородная недостаточность усугубляется.

Основными мероприятиями при отравлениях барбитуратами считают методы ускоренного выведения барбитуратов из организма. Наилучшим методом является гемосорбция. При отравлении диализируемыми веществами применяют гемодиализ, при отравлении препаратами, которые выводятся почками хотя бы частично в неизменном виде, - форсированный диурез.

К снотворным средствам с наркотическим типом действия относится также алифатическое соединение **хлоралгидрат**. Не нарушает структуру сна, но в качестве снотворного средства применяется редко, так как обладает раздражающими свойствами. Иногда хлоралгидрат применяют в лекарственных клизмах для прекращения психомоторного возбуждения.

Глава 8. Противосудорожные средства

Эпилепсия — хроническое заболевание ЦНС, которое проявляется периодически возникающими приступами (припадками) с нарушениями сознания, с судорожными проявлениями или без них.

Различают парциальные (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 (простые парциальные судороги) или с нарушениями сознания (сложные парциальные судороги).

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 ставшим 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.

Наиболее 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.

Противоэпилептические средства назначают внутрь систематически в течение длительного времени для предупреждения приступов эпилепсии (только при эпилептическом статусе лекарственные препараты вводят внутривенно для прекращения судорог). В связи с длительным применением противоэпилептических средств особое значение приобретают их побочные эффекты.

Действие противоэпилептических средств направлено на предупреждение возникновения и распространения патологической импульсации в головном мозге. С этой целью используют препараты, которые подавляют возбудительные процессы или усиливают тормозные процессы.

Для подавления возбудительных процессов применяют лекарственные вещества, которые блокируют Na^+ -каналы (фенитоин, карбамазепин), Ca^{2+} -каналы (этосуксимид), уменьшают высвобождение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Для активации тормозных процессов применяют вещества, которые усиливают действие тормозного медиатора ЦНС - ГАМК (фенобарбитал, диазепам, клоназепам, габапентин).

Для предупреждения *парциальных судорог* используют фенитоин, карбамазепин, вальпроат, а также габапентин, ламотриджин, клоназепам, топирамат.

Для предупреждения *тонико-клонических судорог* применяют фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроат, примидон, а также ламотриджин.

Для предупреждения *абсансов* назначают этосуксимид, вальпроат.

При *миоклонических судорогах* применяют вальпроат, клоназепам, а также ламотриджин.

Для купирования (прекращения) *эпилептического статуса* внутривенно вводят диазепам, фенитоин-натрий, а в более тяжелых случаях - тиопентал-натрий.

Фенобарбитал (люминал) — один из первых противоэпилептических препаратов. При постоянном применении в умеренных дозах предупреждает возникновение больших судорожных припадков, не оказывая снотворного действия. Механизм действия фенобарбитала связан с потенцированием действия ГАМК (повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов) и с прямым угнетающим действием на проницаемость клеточных мембран.

Побочные эффекты фенобарбитала: седативное действие, сонливость, нистагм, атаксия, кожные высыпания.

Примидон (гексамидин) по химической структуре незначительно отличается от фенобарбитала. В меньшей степени оказывает седативное действие.

Фенитоин (дифенин) эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах (но не при абсансах). Обычно фенитоин назначают внутрь для профилактики эпилептических припадков. При эпилептическом статусе натриевую соль фенитоина вводят внутривенно.

Механизм действия фенитоина связывают с его способностью блокировать Na^+ -каналы (фенитоин замедляет восстановление Na^+ -каналов после их инактивации). При этом нарушается процесс депольаризации, подавляются повторные разряды и распространение импульсов.

В связи с блокадой Na^+ -каналов кардиомиоцитов фенитоин оказывает противоаритмическое действие.

Побочные эффекты фенитоина: головная боль, тошнота, нистагм, диплопия, атаксия, тремор, кожные сыпи, зуд, гиперплазия десен, гирсутизм; возможны остеомалация, мегалобластическая анемия. Фенитоин обладает тератогенными свойствами.

Карбамазепин (тегретол, финлепсин) — блокатор Na^+ -каналов. Эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах. Кроме того, карбамазепин — один из самых употребительных обезболивающих препаратов при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты карбамазепина: тошнота, головная боль, диплопия, атаксия, анемия, лейкопения (возможен агранулоцитоз). При применении карбамазепина необходимы систематические анализы крови.

Этосуксимид — основное средство для профилактики абсансов. Абсансы связывают с активацией Ca^{2+} -каналов Т-типа в таламусе, снижением порога потенциалов действия и ритмическими разрядами нейронов таламуса. Этосуксимид блокирует Ca^{2+} -каналы Т-типа в клеточных мембранах нейронов таламуса.

Побочные эффекты этосуксимида: тошнота, рвота, анорексия, сонливость, головная боль, фотофобия, лейкопения, тромбоцитопения, крапивница.

Вальпроевая кислота (конвулекс) или **вальпроат натрия** (депакин) блокируют Na^+ каналы и отчасти Ca^{2+} -каналы Т-типа; *in vitro* активируют глутаматдекарбоксилазу (увеличивается образование ГАМК из глутаминовой кислоты) и ингибируют ГАМК-трансаминазу. Эффективны для профилактики всех указанных типов эпи-лептиформных припадков.

Побочные эффекты: седативное действие, атаксия, тремор, тошнота, боли в области желудка, нарушения функции печени, тром-боцитопения, нейтропения, алоpecia.

Из других противоэпилептических средств применяют габапентин, ламотриджин, клоназепам.

Габапентин по химическому строению имеет сходство с ГАМК. Стимулирует высвобождение ГАМК. Эффективен при парциальных судорогах.

Ламотриджин блокирует Na^+ -каналы пресинаптической мембраны в глутаматергических синапсах и уменьшает высвобождение глутаминовой кислоты. Применяют для предупреждения парциальных и тонико-клонических судорог.

Топирамат (топамакс) блокирует Na^+ -каналы, усиливает действие ГАМК. Применяют в основном при парциальных судорогах.

Клоназепам (антелепсин) — препарат из группы бензодиазепинов (повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов). Применяют при эпилепсии у детей; у взрослых чаще при парциальных судорогах.

Глава 9. Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходное с ней состояние, обозначаемое термином «паркинсонизм», характеризуются такими симптомами, как 1) *тремор* (дрожание) головы, рук;

2) *мышечная ригидность* (повышенный тонус скелетных мышц);

3) *брадикинезия* (затрудненность, замедленность движений). Характерны также постоуральная неустойчивость, семенящая походка; больные с трудом меняют направление движения.

Указанные симптомы связаны с нарушением дофаминергической передачи в базальных ядрах головного мозга - в *neostriatum*, в частности, в хвостатом ядре.

Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в *neostriatum* и выделяют в качестве тормозного медиатора дофамин, который, действуя на D_2 -рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны *neostriatum* (рис. 28). 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.

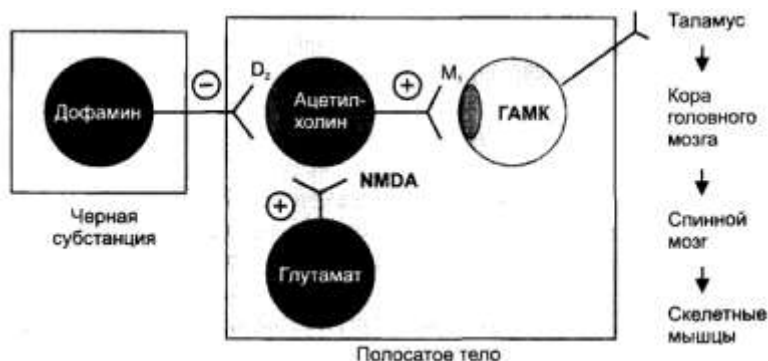


Рис. 28. Возможная локализация действия противопаркинсонических средств. Противопаркинсонические средства могут:

- 1) увеличивать выделение дофамина (леводопа, амантадин);
- 2) стимулировать дофаминовые D_2 -рецепторы (бромокриптин);
- 3) блокировать NMDA-рецепторы и препятствовать возбуждению холинергических нейронов глутаматом (амантадин);
- 4) блокировать M_1 -холинорецепторы ГАМК-ергических нейронов (тригексифенидил).

Классификация противопаркинсонических средств

1. Средства, стимулирующие дофаминергические синапсы

Леводопа Селегилин Амантадин Бромокриптин

2. Холиноблокаторы

Тригексифенидил

Леводопа (левовращающий изомер ДОФА) - один из наиболее эффективных противопаркинсонических препаратов. Назначают внутрь. Небольшое количество леводопы (около 1%) путем активного транспорта проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС и под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин (препарат дофамина при болезни Паркинсона неэффективен, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер).

Леводопа уменьшает брадикинезию, мышечную ригидность и в меньшей степени тремор.

Леводопа значительно улучшает качество жизни больных при болезни Паркинсона, но не замедляет развития заболевания (продолжается уменьшение количества дофаминергических нейронов в черной субстанции).

Примерно через 4—5 лет эффективность леводопы существенно снижается. В связи с нарушением способности дофаминергических нейронов депонировать дофамин после приема леводопы состояние больного быстро улучшается, но через 2-3 ч внезапно появляются брадикинезия, мышечная ригидность, но вызывает дискинезию (непроизвольные движения лица, конечностей), напоминающую дискинезию при хорее Гентингтона. Для ослабления синдрома «on-off» пробуют применять препараты леводопы пролонгированного действия или комбинируют леводопу с другими препаратами, улучшающими дофа-минергическую передачу.

Побочные эффекты леводопы: тошнота, рвота (возбуждение D_2 -рецепторов триггер-зоны рвотного центра), нарушение аппетита, агитация, тревога, бессонница, ночные кошмары, дезориентация, галлюцинации, дискинезии. Кроме того, возможны сердечные аритмии, ортостатическая гипотензия, которые связаны с действием дофамина, образуемого из леводопы на периферии (дофамин стимулирует β -адренорецепторы сердца, а за счет стимуляции D_1 -рецепторов расширяет кровеносные сосуды). Для уменьшения этих побочных эффектов леводопу применяют вместе с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают в ЦНС, — карбидопой или бенсеразидом. При этом уменьшается превращение леводопы в дофамин на периферии и большое количество леводопы поступает в ЦНС, что позволяет снизить терапевтическую дозу леводопы.

Комбинированные препараты леводопы с карбидопой — **наком**, а с бенсеразидом — **мадопар** назначают 2 раза в день. Побочные эффекты: постуральная гипотензия, тахикардия, аритмии, дезориентация, депрессия, галлюцинации. Противопоказаны при закрытоугольной глаукоме.

Инактивацию леводопы на периферии уменьшает **энтаканон**, который ингибирует КОМТ и таким образом препятствует О-метилированию леводопы.

Селегилин (депренил) ингибирует МАО-В, которая в окончаниях дофаминергических волокон инактивирует дофамин; в результате выделение дофамина увеличивается. Селегилин увеличивает эффективность и длительность действия леводопы.

Амантадин (мидантан) способствует высвобождению дофамина из окончаний дофаминергических волокон, а также препятствует стимулирующему влиянию глутаминовой кислоты на холинергические нейроны neostriatum (блокирует NMDA-рецепторы).

Бромокриптин (парлодел) стимулирует дофаминовые D₂-рецепторы.

Из других агонистов D₂-рецепторов при болезни Паркинсона применяют **лизурид**, **перголид**.

Из **холиноблокаторов** при болезни Паркинсона и паркинсонизме применяют **тригексифенидил** (циклолол), **бипериден**, которые блокируют М-холинорецепторы neostriatum и препятствуют стимулирующему влиянию холинергических нейронов. Рекомендуют больным с преобладанием тремора.

Глава 10. Вещества с анальгетической активностью

Анальгетики — вещества, которые избирательно ослабляют или устраняют чувство боли; не влияют на другие виды чувствительности и не угнетают сознание.

Болевые ощущения могут быть устранены с помощью средств для наркоза. Однако средства для наркоза исключают также сознание и другие виды чувствительности.

Для устранения боли применяют также местные анестетики. Однако, в отличие от анальгетиков, местные анестетики устраняют и иные виды чувствительности, блокируя вкусовые, температурные, тактильные и другие рецепторы.

Таким образом, в качестве болеутоляющих средств анальгетики отличаются большей избирательностью действия по сравнению со средствами для наркоза и местными анестетиками.

Устранение боли - основное показание для назначения анальгетиков. Вместе с тем для уменьшения боли могут быть использованы некоторые препараты, которые в основном применяют по другим показаниям (клонидин, карбамазепин, амитриптилин и др.), но которые обладают также и анальгетическими свойствами.

Классификация лекарственных средств с анальгетической активностью

1. Вещества центрального действия:

- а) опиоидные (наркотические) анальгетики;
- б) неопиоидные средства с анальгетической активностью;
- в) препараты смешанного действия.

2. Нестероидные противовоспалительные средства (ненаркотические анальгетики).

10.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики

Опий (от греч. opos — сок) - высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках сплотившего мака (*Papaver somniferum*). Препараты опия издавна применяли при сильных болях, треморе, бессоннице, в качестве противокашлевых средств, при диарее.

В состав опия входит более 20 алкалоидов. Из них морфин, кодеин - производные *фенантрена* - обладают анальгетическими свойствами. Папаверин — производное *изохинолина* - не является анальгетиком; этот алкалоид оказывает миотропное спазмолитическое действие, т.е. расслабляет гладкие мышцы внутренних органов, кровеносных сосудов.

Фармакологические свойства опия в основном определяются морфином, которого в опиине содержится около 10%. Морфин был выделен из опия в 1806 г. и применяется в качестве лекарственного препарата.

Установлено, что в организме человека морфин стимулирует специфические рецепторы, которые называли опиоидными рецепторами. Выделяют μ - (мю-), κ - (каппа-) и δ (дельта-) рецепторы (табл. 5). Были обнаружены эндогенные лиганды этих рецепторов - энкефалины, эндорфины, динорфины.

Вещества, которые стимулируют опиоидные рецепторы, различаются по характеру стимулирующего действия. Так, различают:

- 1) *полные агонисты* опиоидных рецепторов, т.е. вещества, которые способны вызывать максимальные для данной системы эффекты;
- 2) *частичные агонисты* опиоидных рецепторов, т.е. более слабые стимуляторы опиоидных рецепторов;
- 3) *агонисты-антагонисты* опиоидных рецепторов — вещества, которые стимулируют рецепторы одного типа и блокируют рецепторы другого типа.

Таблица 5. Эффекты стимуляции опиоидных рецепторов

Эффекты	μ-рецепторы	κ-рецепторы	δ-рецепторы
Анальгезия			
супраспинальная	+++	-	-
спинальная	++	+	++
Седативное действие	++	++	-
Эйфория	+++	-	-
Дисфория	-	+++	-
Миоз	++	+	-
Угнетение дыхания	+++	-	++
Снижение моторики желудочно-кишечного тракта	++	+	++
Лекарственная зависимость	+++	+	-

Классификация опиоидных (наркотических) анальгетиков

1. Полные агонисты опиоидных рецепторов

Морфин Кодеин

Тримеперидин Фентанил Метадон

2. Частичные агонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин

3. Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Буторфанол Налбуфин Пентазоцин Среди полных агонистов опиоидных рецепторов выделяют: производные фенантрена — *морфин*, *кодеин*, производные фенилпиперидина — *тримеперидин*, *фентанил*, производное фенилгептиламина — *метадон*.

Морфин — высокоэффективный анальгетик. Вводят под кожу, внутримышечно, в тяжелых случаях - внутривенно. При назначении внутрь менее эффективен в связи с низкой биодоступностью (24%). Морфин мало липофилен и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Длительность действия морфина — 4—5 ч. Существуют препараты морфина пролонгированного действия (12—24 ч).

Фармакологические эффекты морфина

1) *Анальгезия*. Связана в основном с возбуждением μ-рецепторов и в меньшей степени с возбуждением κ-рецепторов и δ-рецепторов. При возбуждении опиоидных рецепторов через G_i-белки ингибируется аденилатциклаза и в связи с этим снижается активность Ca²⁺-каналов. Кроме того, при возбуждении опиоидных рецепторов активируются K⁺-каналы, что ведет к гиперполяризации мембраны нейронов.

Механизм анальгетического действия морфина:

1. Нарушение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;

2. Усиление нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;

3. Изменение эмоционального отношения к боли.

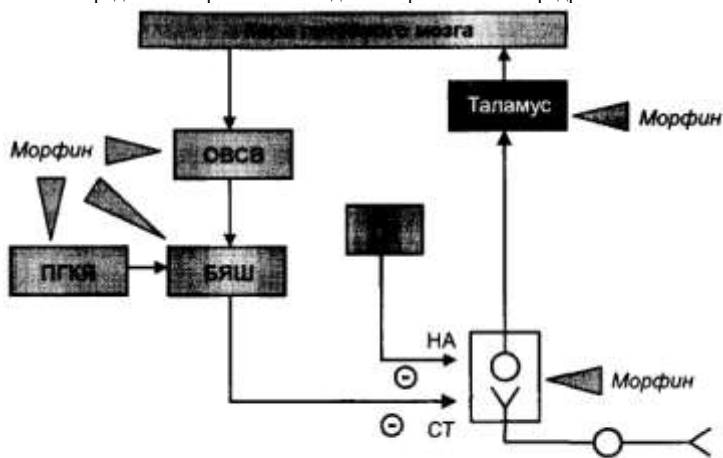
Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных терминалей (окончания аксонов бипо-

лярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

В этих синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы, в связи с чем блокируются Ca^{2+} -каналы и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы (субстанция Р, глутамат).

Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин активирует K^+ -каналы, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и таким образом препятствует действию медиаторов. Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности, в неспецифических ядрах таламуса.

Морфин стимулирует опиоидные рецепторы в нейронах серого околоспинального вещества, в большом ядре шва, в параганглио-клеточном ядре. При этом снижается активность тормозных ГАМК-ергических нейронов и вследствие этого усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга (рис. 29). Эти тормозные влияния опосредованы через высвобождение серотонина и норадреналина.



Спинальный ганглий

Рис. 29. Механизм анальгетического действия морфина.

ОКСВ - околоспинальное вещество; ПГКЯ - параганглио-клеточное ядро; БЯШ - большое ядро шва; ГП - голубое пятно.

Действуя на высшие отделы ЦНС, морфин снижает эмоциональное восприятие боли, уменьшает тревогу, которая сопровождает боль, даже если боль устраняется не полностью, она меньше беспокоит больного.

Морфин высокоэффективен при постоянной, тупой боли и менее эффективен при острой кратковременной боли.

2) *Эйфория* связана с возбуждением д-рецепторов. Характеризуется чувством комфорта, отсутствием неприятных ощущений и переживаний. Устраняются не только болевые ощущения, но и чувство недомогания, страх, тревога, голод, жажда и т.п. Кроме того, рассеивается внимание, усиливается воображение. Субъективно это переживается как состояние общего благополучия. Эйфория является важнейшим фактором, способствующим развитию лекарственной зависимости (пристрастия) к морфину — морфинизма.

Эйфория чаще возникает при применении морфина для устранения боли. У здорового человека морфин может вызывать *дисфорию* (тошноту, беспокойство, апатию).

3) *Седативное действие*. По мере углубления действия морфина развивается состояние покоя, безразличия к окружающему, сонливость. Вслед за этим обычно наступает поверхностный сон.

4) *Миоз* (сужение зрачков) связан с тем, что морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов; устраняется атропином. Точечные зрачки — характерный признак систематического применения морфина.

5) *Брадикардия* связана со стимуляцией морфином центров блуждающих нервов.

6) *Угнетение дыхания* определяется в основном возбуждением μ -рецепторов. Морфин снижает чувствительность дыхательного центра к CO_2 . В терапевтических дозах морфин мало уменьшает объем дыхания, так как дыхание становится более редким, но более глубоким.

7) *Противокашлевое действие*. Морфин оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр.

8) *Тошнота, рвота*. Морфин может вызвать тошноту и рвоту, так как стимулирует рецепторы триггер-зоны (пусковая зона) рвотного центра, которая расположена в дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин оказывает угнетающее действие. Поэтому при повторных введениях морфина рвота обычно не возникает.

9) *Снижение моторики желудочно-кишечного тракта*. Морфин замедляет перистальтику (усиливает сегментарные сокращения и ослабляет пропульсивные сокращения кишечника); повышает тонус сфинктеров и уменьшает секрецию желез желудочно-кишечного тракта. Систематическое применение морфина сопровождается констипацией. Морфин повышает тонус сфинктера Одди.

10) *Влияние на мочевыводящие пути*. Морфин повышает тонус мочеточников (может провоцировать приступ почечной колики) и сфинктеров мочевого пузыря и уретры (может вызывать задержку мочеиспускания).

И) *Гистаминогенное действие*. Морфин увеличивает высвобождение активного гистамина, что может вести к аллергическим реакциям (крапивница и др.). В связи с этим, а также в связи с тем, что морфин повышает тонус бронхов, у больных бронхиальной астмой препарат может вызывать бронхоспазм.

12) *Влияние на продукцию гормонов*. Морфин снижает продукцию гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона и поэтому уменьшает уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона. Снижается продукция гипоталамического кортикотропин-рилизинг гормона и поэтому уменьшаются уровни АКТГ, гидрокортизона. Секреция пролактина и антидиуретического гормона увеличивается.

Показания к применению. Морфин применяют как анальгетическое средство при травмах, ожогах, различных заболеваниях, которые сопровождаются сильными болями (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли и др.), при подготовке больных к хирургическим операциям и в послеоперационном периоде. Применением морфина при сильных болях достигается профилактика болевого шока.

Вводят морфин обычно под кожу, в тяжелых случаях — внутривенно. Препарат можно назначать внутрь. Биодоступность морфина - 24%.

При болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов (например, при кишечной, почечной коликах), морфин используют в комбинации со спазмолитическими средствами — атропином, дротаверином (но-шпа), папаверином и др., чтобы воспрепятствовать стимулирующему влиянию морфина на гладкие мышцы.

Морфин применяют при остром отеке легких.

Побочные эффекты морфина: миоз, эйфория, головокружение, головная боль, сухость во рту, сонливость, брадикардия, урежение дыхания, тошнота, рвота, констипация, спазм гладких мышц мочевыводящих и желчевыводящих путей, задержка мочеиспускания. В связи с повышением уровня CO_2 возможно расширение сосудов головного мозга и повышение внутричерепного давления.

В месте подкожной инъекции морфина возможны зуд, крапивница (гистаминогенное действие). После введения морфина может развиваться гиперемия лица, шеи, рук, верхней половины туловища. Судорасширяющий эффект морфина связан как с центральным действием, так и с высвобождением гистамина. При внутривенном введении морфин вызывает артериальную гипотензию. Возможна ортостатическая гипотензия.

При повторных применениях морфин может вызывать тяжелую *лекарственную зависимость (морфинизм)*. Стремление к приемам морфина связано с вызываемой морфином эйфорией, а также с тем, что при отмене морфина развиваются выраженные явления *абстиненции*: сначала - слезотечение, насморк, потливость, «гусиная кожа», затем беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, конечностях и др.

Морфин проникает через плацентарный барьер, поэтому у женщин, которые систематически принимали морфин во время беременности, рождаются дети с лекарственной зависимостью к морфину.

При повторном применении морфина возможно относительно быстрое развитие *привыкания* к морфину и веществам сходного действия (перекрестное привыкание). Ослабляются анальгетическое действие, эйфория (мало изменяется способность морфина вызывать миоз и констипацию) и для получения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу.

В связи с развитием привыкания к морфину эйфоризирующее действие препарата, несмотря на повышение дозы, почти полностью исчезает, но прекратить введение морфина человек не может из-за выраженных симптомов абстиненции.

При систематическом применении морфина повышается устойчивость (толерантность) к его токсическому действию. Поэтому морфинисты могут вводить себе морфин в дозах, превышающих смертельные дозы для обычного человека. После прекращения приема морфина (например, при лечении в стационаре) толерантность к морфину быстро проходит, и привычная для наркомана доза морфина может оказаться смертельной.

Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов из-за возможного угнетения дыхательного центра у плода. Морфин не назначают детям в возрасте до 2 лет, так как дети очень чувствительны к этому препарату. Нельзя назначать морфин кормящим матерям, так как с молоком матери он попадает в организм ребенка и может вызвать тяжелое отравление.

Морфин противопоказан при артериальной гипотензии, бронхиальной астме, повышении внутричерепного давления, гипертрофии предстательной железы.

Острое отравление морфином характеризуется развитием коматозного состояния, поверхностным редким дыханием, резким сужением зрачков (при асфиксии зрачки расширяются), брадикардией, снижением артериального давления. У детей возможны судорожные реакции. Тяжелое отравление морфином может привести к летальному исходу вследствие остановки дыхания.

Для устранения угнетающего влияния морфина на дыхание вводят внутримышечно антагонист опиоидных рецепторов **налуксон**. Длительность действия налуксона около 2 ч. У лиц с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам налуксон вызывает явления абстиненции.

Кроме того, проводят промывание желудка 0,05% раствором калия перманганата (для окисления морфина) и теплой водой с взвесью активированного угля (для адсорбции яда). После промывания желудка больному дают внутрь активированный уголь и солевое слабительное, препятствующие всасыванию морфина из кишечника.

В случае глубокого угнетения дыхания прибегают к искусственной вентиляции легких.

Для ускоренного выведения морфина из организма применяют форсированный диурез или перитонеальный диализ.

К препаратам, содержащим морфин, относится **омнопон** (пантопон) — смесь 5 алкалоидов опия (морфин, кодеин, папаверин, нарцеин, тебаин). Содержание морфина в омнопоне составляет 48—50%.

Благодаря высокому содержанию морфина омнопон применяется по тем же показаниям, что и морфин. В отличие от морфина омнопон не вызывает спазма гладких мышц, так как содержит алкалоиды изохинолинового ряда — папаверин и нарцеин, обладающие миотропными спазмолитическими свойствами. При болях, связанных со спазмами гладких мышц, например, при почечной и печеночной коликах, омнопон имеет преимущество перед морфином.

По фармакологическим свойствам с морфином сходны героин (диацетилморфин) и кодеин (метилморфин).

Героин в организме быстро гидролизует в активный 6-моно-ацетилморфин, который так же, как и героин, высоколипофилен, легко проникает в ЦНС и превращается в морфин. В результате при применении героина эйфория развивается быстрее и более выражена, чем при применении морфина. Поэтому героин может вызывать особенно тяжелую лекарственную зависимость. В большинстве стран применение этого препарата запрещено.

Кодеин — метилморфин — в терапевтических дозах по анальгетическому действию примерно в 10 раз менее эффективен, чем морфин (увеличение дозы невозможно в связи с рвотным действием, констипацией, угнетением жизненно важных центров). В то же время кодеин более пригоден для назначения внутрь (биодоступность кодеина 50%). В качестве обезболивающего средства кодеин применяют обычно в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, например, с парацетамолом (ацетаминофен).

Значительно чаще кодеин используют как противокашлевое средство. Кодеин угнетает кашлевой центр в дозах, не влияющих на центр дыхания.

Кодеин может быть эффективен при острой неинфекционной диарее.

Возможна лекарственная зависимость к кодеину.

В качестве обезболивающего и противокашлевого средства применяют также **дигидрокодеин**.

По химической структуре от морфина существенно отличаются три-меперидин и фентанил — *производные фенилпиперидина*. Однако по фармакологическим свойствам эти препараты сходны с морфином.

Тримеперидин (промедол) по сравнению с морфином менее эффективен; слабее действует на дыхательный центр и центры блуждающих нервов. Обладает слабыми спазмолитическими свойствами. Стимулирует сокращения миомерия.

Применяют тримеперидин при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах, а также при болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов. Препарат назначают внутрь, вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Побочное действие тримеперидина может проявляться тошнотой, головокружением, слабостью. Тримеперидин противопоказан при угнетении дыхания.

Фентанил (стимулирует в основном μ -рецепторы) в 100 раз активнее морфина, т.е. применяется в дозах, которые в 100 раз меньше, чем дозы морфина. Вместе с тем фентанил эффективнее морфина, т.е. устраняет боли при недостаточной эффективности морфина. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно. Длительность действия фентанила 20—30 мин. Фентанил сильнее, чем морфин, угнетает центр дыхания.

Применяют фентанил для премедикации перед хирургическими операциями, для обезболивания в послеоперационном периоде.

Для устранения хронических болей используют трансдермальную терапевтическую систему (пластырь) с фентанилом. Пластырь наклеивают на здоровый участок кожи на 72 ч.

В сочетании с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат - таламонал) фентанил применяют для нейролептаналь-гезии (метод обезболивания с сохраненным сознанием при хирургических операциях). Дроперидол: 1) потенцирует анальгетическое действие фентанила, 2) устраняет у пациентов чувство тревоги, страха, беспокойство, способствуя развитию безразличия к окружающему, в том числе и к хирургическому вмешательству (состояние нейролепсии).

Фентанил или таламонал могут быть применены для устранения боли при травмах. В связи с выраженным угнетающим влиянием фентанила на дыхательный центр возможна необходимость искусственной вентиляции легких.

По химическому строению и свойствам с фентанилом сходен **суфентанил**, который превосходит фентанил по активности.

Метадон действует слабее, но длительнее морфина; назначается внутрь. Толерантность и физическая зависимость к метадону развиваются медленнее; после отмены метадона абстиненция выражена в меньшей степени, но длительнее по сравнению с морфином.

Метадон применяют в порядке заместительной терапии при лечении лекарственной зависимости к опиоидам.

Бупренорфин — частичный агонист μ -рецепторов, т.е. стимулирует эти рецепторы в меньшей степени, чем морфин. Уступает морфину по анальгетической эффективности, меньше угнетает дыхание, менее опасен в отношении лекарственной зависимости. Может вызывать синдром отмены (абстиненцию) у морфинистов.

Буторфанол, налбуфин, пентазоцин стимулируют κ -рецепторы, но блокируют μ -рецепторы (по мнению ряда авторов, являются частичными агонистами μ -рецепторов). Поэтому их называют агонис-тами-антагонистами опиоидных рецепторов. В связи с блокадой μ -рецепторов эти препараты по сравнению с морфином менее опасны в отношении лекарственной зависимости, меньше угнетают дыхание. Стимулируют σ -рецепторы (сигма-рецепторы), и поэтому при их применении могут быть дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение артериального давления.

Антагонисты опиоидных анальгетиков — налоксон и налтрексон -блокируют в основном μ -рецепторы и в меньшей степени κ -рецепторы и δ -рецепторы. Устраняют угнетение дыхания, эйфоризирующее действие и другие эффекты опиоидных анальгетиков. У лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам эти препараты могут вызывать симптомы абстиненции.

Налоксон вводят внутривенно или внутримышечно при отравлении опиоидными анальгетиками. Препарат действует около 2 ч. При необходимости налоксон вводят повторно.

Налтрексон действует 24-48 ч, его назначают внутрь при лечении наркоманов для предупреждения эйфоризирующего действия морфина, героина и других опиоидов.

10.2. Неопиоидные средства центрального действия

Выраженными анальгетическими свойствами обладает **закись азота**, которую применяют ингаляционно для уменьшения боли при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, для обезболивания родов.

Анальгетическое действие, достаточное для проведения кратковременных хирургических операций, оказывает **кетамин** (кеталар), блокирующий рецепторы возбуждающих аминокислот (NMDA-рецепторы).

α_2 -Адреномиметик **клонидин** (клофелин) уменьшает боль, по-видимому, за счет стимуляции α_2 -адренорецепторов и усиления нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга.

Нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС усиливают **имипрамин**, **амитриптилин** за счет нарушения нейронального захвата норадреналина и серотонина и активации норадренергической и серотонинергической передачи.

Амитриптилин применяют при пояснично-крестцовом радикулите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии.

При невралгии тройничного нерва, которая обычно сопровождается приступами сильных болей, эффективны блокаторы натриевых каналов **карбамазепин** (тегретол, финлепсин) и **фенитоин** (дифенин), а также агонист ГАМК_B-рецепторов **баклофен** (оказывает угнетающее влияние на выделение медиаторов из первичных аф-ферентов). Баклофен эффективен также при фантомных болях.

При головной боли, мигрени, невралгии, артралгии, миалгии, альгодисменорее применяют **парацетамол** (ацетаминофен, панadol), который уменьшает боль в связи с ингибированием циклооксигеназы в ЦНС.

Высшая суточная доза парацетамола — 4 г. При передозировке парацетамола возможно тяжелое поражение печени (некроз) из-за действия токсичного метаболита парацетамола — N-ацетил-p-бензохинонимина (при терапевтических дозах парацетамола этот метаболит быстро инактивируется глутатионом). Для уменьшения токсического действия этого соединения применяют ацетилцистеин (внутривенно или внутрь), метионин (внутри).

10.3. Препараты смешанного действия

Трамадол (трамал) обладает свойствами опиоидных анальгетиков (стимулирует мю-рецепторы), а кроме того, нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, т.е. активирует норадренергическую и серотонинергическую передачу и может усиливать нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов. По анальгетическому действию уступает морфину. Мало влияет на дыхание.

Трамадол назначают внутрь, под кожу, внутримышечно, внутривенно при болях, связанных со злокачественными опухолями, инфарктом миокарда, травмами.

Побочные эффекты трамадола: тошнота, рвота, головокружение, сухость во рту, лекарственная зависимость.

10.4. Нестероидные противовоспалительные средства (ненаркотические анальгетики)

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например, **ацетилсалициловая кислота** (аспирин), **ибупрофен** (бруфен), **дик-лофенак** (вольтарен) и др., обладают противовоспалительными, жаропонижающими и анальгетическими свойствами.

Анальгетическое действие препаратов данной группы связано с нарушением образования простагландинов E_2 и I_2 , повышающих чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, который считают основным медиатором боли.

Применяют эти препараты в первую очередь при болях, связанных с воспалительными процессами — при миозитах, невритах, артритах, при зубной боли и т.п. Кроме того, их используют при головной боли и альгодисменорее. Могут быть эффективны при болях, связанных с опухолевыми поражениями костной ткани.

НПВС мало эффективны при болях, связанных с заболеваниями внутренних органов (инфаркт миокарда, спазмы кишечника и т.п.).

Особенно выраженное анальгетическое действие оказывает **кеторолак**. Этот препарат назначают внутрь или парентерально только в качестве анальгетического средства, в частности, для уменьшения

более в послеоперационном периоде, более при травмах, неврите седалищного нерва, остеоартрозе, более при онкологических заболеваниях.

Практически только в качестве анальгетика применяют **метамизол-натрий** (анальгин). Препарат эффективен при головной и зубной боли, миалгиях, невралгиях, почечной и печеночной коликах, травмах, ожогах, болях после операций. Однако метамизол-натрий может вызывать лейкопению и даже агранулоцитоз. Поэтому в настоящее время использование препарата ограничено.

10.5. Средства, применяемые при мигрени

Мигрень проявляется приступами сильной пульсирующей головной боли, которая часто сопровождается тошнотой, рвотой. Головная боль в данном случае связана с расширением и пульсацией сосудов мозга и раздражением чувствительных нервных рецепторов.

При остром приступе мигрени высоко эффективен **суматриптан** (имигран) — агонист серотониновых 5-НТ_{1D}-рецепторов. При стимуляции 5-НТ_{1D}-рецепторов в окончаниях нервных волокон, которые иннервируют внутричерепные сосуды, уменьшается выделение субстанции Р — медиатора, возбуждающего чувствительные нервные окончания, суживаются кровеносные сосуды.

Суматриптан назначают внутрь (действие наступает примерно через 30 мин) или в форме назального спрея (действие через 15 мин).

Аналогичными свойствами обладают **наратриптан**, **ризатриптан**, **золмитриптан**.

Кроме того, при острых приступах мигрени применяют эрготамин (сосудосуживающее средство), **парацетамол** (ацетаминофен), **ацетилсалициловую кислоту** (аспирин), **ибупрофен**.

С целью уменьшения рвоты используют **метоклопрамид**. Для профилактики приступов мигрени назначают β -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, верапамил.

Глава 11. Аналептики

Аналептиками (analeptica — оживляющие средства) называют лекарственные вещества, которые стимулируют жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный. В больших дозах аналептики могут стимулировать другие отделы ЦНС и вызывать судороги.

В качестве аналептиков применяют бемеград, никетамид, камфору, кофеин.

Бемеград (агипнон) — высокоактивный аналептик синтетического происхождения. Оказывает стимулирующее влияние на дыхание и кровообращение, проявляя антагонизм к снотворным средствам (особенно к барбитуратам) и средствам для наркоза.

Препарат вводят внутривенно при легких отравлениях барбитуратами (при тяжелых отравлениях барбитуратами бемеград мало эффективен), а также для ускорения выхода из наркоза в послеоперационном периоде. При передозировке бемеград вызывает судороги.

Никетамид (кордиамин) — 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры путем прямого и рефлекторного (с каротидных клубочков) действия. На сердечно-сосудистую систему прямого действия не оказывает. Препарат назначают внутрь и парентерально при ослаблении дыхания, снижении тонуса кровеносных сосудов.

Камфора — соединение, получаемое из камфорного дерева (правовращающий изомер) или из пихтового масла (левовращающий изомер). Оба изомера сходны по свойствам и применяются в медицинской практике. Камфора оказывает резорбтивное и местнораз-дражающее действие.

Масляный раствор камфоры вводят под кожу. По характеру ре-зорбтивного действия камфора является типичным аналептиком: стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Камфора стимулирует деятельность сердца, повышает чувствительность миокарда к стимулирующему влиянию симпатической иннервации и действию адреналина.

При резорбтивном действии камфоры проявляются ее отхаркивающие свойства: выделяясь частично бронхиальными железами, камфора стимулирует их секрецию.

Применяют камфору при снижении артериального давления, угнетении дыхания, для стимуляции сердечной деятельности. При подкожном введении камфоры в местах инъекций могут возникать болезненные инфильтраты.

При местном применении камфоры в виде мазей, масляных и спиртовых растворов используют ее раздражающие свойства. В связи с этими свойствами камфора может оказывать отвлекающее действие при суставных, мышечных, невралгических болях. Растворы камфоры используют для обработки кожи с целью предупреждения пролежней.

Кофеин — алкалоид; содержится в листьях чая, семенах кофе, какао, орехах кола. По химической структуре является триметил-ксантином. Кофеин отличается от других аналептиков тем, что обладает не только аналептическими, но и психостимулирующими свойствами.

Психостимулирующие свойства кофеина проявляются в том, что кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувство усталости и потребность в сне. Действие кофеина зависит от типа нервной деятельности; у некоторых людей кофеин в больших дозах усиливает процессы торможения.

В качестве аналептика кофеин вводят парентерально. Аналептическое действие кофеина проявляется стимуляцией дыхательного и сосудодвигательного центров. Возбуждая дыхательный центр, кофеин увеличивает частоту и объем дыхания. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин усиливает стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды.

Кофеин оказывает на сердце и сосуды также прямое действие — увеличивает частоту и силу сердечных сокращений и расширяет кровеносные сосуды.

Механизм стимулирующего действия кофеина на сердце связывают с его способностью 1) ингибировать фосфодиэстеразу кардио-миоцитов, 2) стимулировать риадиноновые рецепторы.

Ингибируя фосфодиэстеразу кардиомиоцитов, кофеин препятствует инактивации цАМФ; цАМФ активирован протеинкиназу, которая способствует фосфорилированию (активации) Ca^{2+} -каналов клеточной мембраны; увеличивается вход Ca^{2+} в кардиомиоциты.

Кардиотоническое действие кофеина объясняют также активацией Ca^{2+} -каналов (риадиноновых рецепторов) мембраны саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. При этом увеличивается выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и повышается уровень цитоплазматического Ca^{2+} .

Ионы Ca^{2+} связывают тропонин С и таким образом препятствуют тормозному влиянию тропонин-тропомиозинового комплекса на взаимодействие актина и миозина.

Сосудорасширяющее действие кофеина связывают с ингибированием фосфодиэстераз и повышением уровней цАМФ и цГМФ в гладких мышечных сосудах. При этом активируются цАМФ- и цГМФ-зависимые протеинкиназы, что приводит к снижению уровня Ca^{2+} и активности киназы легких цепей миозина в цитоплазме гладких мышц.

Влияние кофеина на артериальное давление зависит от уровня артериального давления. При значительном снижении артериального давления (шок, коллапс) преобладает центральное действие кофеина — артериальное давление повышается. Нормальное артериальное давление кофеин не изменяет (центральное действие кофеина уравновешивается прямым сосудорасширяющим действием).

Блокируя рецепторы аденозина, который обладает бронхоконстрикторными свойствами, а также в связи с ингибированием фосфодиэстеразы кофеин расслабляет гладкие мышцы бронхов и может препятствовать бронхоспазму. Более выраженными бронхорасширяющими свойствами обладает теофиллин (диметилксантин) — действующее начало аминофиллина.

Систематическое употребление кофеина, а также больших количеств чая, кофе может привести к нервно-психическим расстройствам; возможно развитие зависимости к кофеину.

Кофеин обладает слабыми мочегонными свойствами.

Применяют кофеин при состояниях, сопровождающихся угнетением дыхания, кровообращения. В комбинации с ненаркотическими анальгетиками другими средствами (например, в составе таблеток «Кофетамин», «Иетамин», «Пирамеин», «Пенталгин» и др.) кофеин применяют при мигрени и головных болях другого происхождения.

Кофеин малотоксичен, однако, в больших дозах может вызывать возбуждение, бессонницу, тошноту. Кофеин не следует назначать лицам, страдающим бессонницей, повышенной психической возбудимостью.

Кофеин противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, забож-пиваниях сердца, глаукоме.

Глава 12. Психотропные средства

Психотропными средствами называют лекарственные препараты, основное влияние которых направлено на психическое и эмоциональное состояние человека.

По применению психотропные средства можно разделить на:

1) средства, применяемые при психозах, 2) средства, применяемые при неврозах и невротоподобных состояниях.

Психозы (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) — это тяжелые эндогенные заболевания, при которых нарушается адекватное восприятие действительности. Психозы могут проявляться такими симптомами, как бред, галлюцинации, депрессии, маниакальные состояния. Преимущественно при психозах применяют нейролептики, антидепрессанты, соли лития.

Неврозы — обратимые расстройства, возникающие при действии психотрашмирующих факторов. При неврозах сохраняется адекватное восприятие действительности, но развиваются неадекватные реакции на действительность. Неврозы могут характеризоваться страхами (фобиями), тревогой, эмоциональной напряженностью, апатией. Преимущественно при неврозах применяют анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы.

Нейролептики уменьшают бред и галлюцинации при тяжелых психических заболеваниях (например, при шизофрении).

Нейролептики и анксиолитики устраняют чувство страха, тревоги, эмоционального напряжения.

Для нейролептиков, анксиолитиков и седативных средств общим является седативное (успокаивающее) действие.

Антидепрессанты эффективны при психических депрессиях.

Соли лития ослабляют проявления маниакальных состояний.

Психостимуляторы стимулируют умственную активность, повышают работоспособность.

Ноотропные средства способны улучшать процессы обучения, память при их нарушении.

Среди психотропных средств выделяют:

- | | |
|--|--|
| 1) нейролептики (антипсихотические средства) | } Применяют в основном при психозах |
| 2) антидепрессанты | |
| 3) соли лития; | |
| 4) анксиолитики (транквилизаторы) | } Применяют в основном при неврозах и невротоподобных состояниях |
| 5) седативные средства | |
| 6) психостимуляторы | |
| 7) ноотропные средства | |

12.1. Нейролептики (антипсихотические средства)

В 1952 г. J. Delay и P. Deniker (Франция) применили в психиатрической практике хлорпромазин. Было отмечено, что хлорпромазин вызывает успокоение, психомоторную заторможенность, эмоциональную индифферентность. Это состояние назвали нейролептическим синдромом, а вещества с подобным действием в дальнейшем стали называть нейролептиками.

Основным свойством нейролептиков является их способность у больных психозами устранять бред и галлюцинации — *антипсихотическое действие*. Поэтому эти препараты стали называть антипсихотическими средствами.

Особенно часто нейролептики используют при шизофрении — заболевании, которое характеризуется неадекватным отражением окружающего мира, значительными нарушениями мышления и воспри-

ятия. Выделяют продуктивную (позитивную) симптоматику шизофрении — бред, галлюцинации, нарушения мышления (нерациональные умозаключения), а также негативные симптомы — снижение уровня эмоционального реагирования, апатию, неряшливость, сужение социальных контактов и интересов, прогрессирующее слабоумие. Типичные нейролептики в основном ослабляют продуктивную симптоматику и мало эффективны в отношении негативных симптомов.

Было установлено, что антипсихотическое действие хлорпромазина и сходных с ним нейролептиков связано с блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. С блокадой D_2 -рецепторов в других отделах головного мозга связаны побочные свойства нейролептиков: экстрапирамидные нарушения (лекарственный паркинсонизм), повышенная секреция пролактина, который, помимо стимулирующего влияния на молочные железы, подавляет продукцию гонадотропных гормонов (фолликуло-стимулирующий и лютеинизирующий гормоны). Поэтому более эффективные нейролептики вызывали и более выраженные экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия.

В дальнейшем были синтезированы нейролептики с относительно малым влиянием на экстрапирамидную систему и секрецию пролактина — оланзапин, рисперидон и др. Их назвали атипичными нейролептиками.

По химической структуре среди типичных нейролептиков выделяют фенотиазины, бутирофеноны, тioxантены.

12.1.1. Производные фенотиазина

Фенотиазины - большая группа соединений, которые обладают способностью блокировать дофаминовые D_2 -рецепторы, гистаминовые H_1 -рецепторы, а также М-холинорецепторы, α_1 -адренорецепторы, серотониновые 5-НТ₂-рецепторы.

С блокадой D_2 -рецепторов связаны антипсихотическое действие, лекарственный паркинсонизм, увеличение секреции пролактина; с блокадой H_1 -рецепторов — седативное действие; с блокадой α_1 -адренорецепторов — снижение артериального давления, с блокадой М-холинорецепторов — циклоплегия, сухость во рту, констипация, затрудненное мочеиспускание.

Среди производных фенотиазина выделяют:

алифатические производные — хлорпромазин, алимемазин;
пиперазиновые производные — трифлуоперазин, флуфеназин;
пиперидиновые производные — тиоридазин, перициазин.

Алифатические производные фенотиазина оказывают выраженное антипсихотическое и седативное действие; вызывают экстрапирамидные расстройства.

Пиперазиновые производные фенотиазина более активны в качестве антипсихотических средств, оказывают меньшее седативное действие, но вызывают более выраженные экстрапирамидные расстройства.

Пиперидиновые производные фенотиазина — менее активные антипсихотические и седативные средства с относительно меньшими побочными свойствами.

Хлорпромазин (аминазин, ларгактил) — алифатическое производное фенотиазина — был первым из применяемых нейролептиков и до сих пор остается препаратом сравнения в данной группе.

Фармакологические эффекты хлорпромазина

1) *Антипсихотическое действие.* Хлорпромазин у больных шизофренией и другими психозами устраняет бред и галлюцинации. Это связано со способностью хлорпромазина блокировать дофаминовые D_2 -рецепторы в мезолимбических отделах головного мозга.

2) *Седативное и анксиолитическое действие.* Хлорпромазин оказывает выраженное успокаивающее действие при эмоциональном, психическом и двигательном возбуждении у больных психическими заболеваниями; устраняет агрессию, беспокойство, страх, тревогу, вызывает состояние эмоционального безразличия. В связи с седативным действием хлорпромазин потенцирует действие средств для наркоза, снотворных средств, наркотических анальгетиков.

Седативное действие хлорпромазина связывают с блокадой гистаминовых H_1 -рецепторов в ЦНС.

3) *Центральное мышечно-расслабляющее действие.* Хлорпромазин снижает тонус скелетных мышц в результате влияния на центры, регулирующие мышечный тонус.

4) *Противорвотное действие.* Хлорпромазин блокирует D_2 -рецепторы триггер-зоны (пусковая зона) рвотного центра, которая расположена на дне IV желудочка мозга.

5) *Гипотермическое действие.* Хлорпромазин угнетает центры терморегуляции в гипоталамусе и способствует гипотермии при снижении температуры окружающей среды.

6) *Влияние на секрецию гормонов гипофиза.* Хлорпромазин блокирует D_2 -рецепторы и таким образом

устраняет тормозное влияние дофамина на продукцию пролактина в передней доле гипофиза — уровень пролактина повышается. Пролактин стимулирует развитие молочных желез, лактацию, а также угнетает продукцию гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего).

7) *α-Адреноблокирующее действие.* Хлорпромазин блокирует α-адренорецепторы, что ведет к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Как и другие α-адреноблокаторы, хлорпромазин может вызывать ортостатическую гипотензию.

8) *M-холиноблокирующее действие.* Хлорпромазин блокирует M-холинорецепторы и может уменьшать секрецию бронхиальных, пищеварительных желез, ослаблять моторику желудочно-кишечного тракта.

Показания к применению хлорпромазина: шизофрения и другие психозы, острые галлюцинозоподобные синдромы, для купирования острого психомоторного возбуждения, при выраженных тревоге, страхе, эмоциональном напряжении.

При шизофрении хлорпромазин эффективно уменьшает продуктивную симптоматику — бред, галлюцинации и мало влияет на негативные симптомы — снижение интеллектуального уровня и эмоционального реагирования, сужение социальных контактов и интересов.

Кроме того, хлорпромазин применяют в качестве противорвотного и противоикотного средства.

Препарат назначают внутрь или вводят внутримышечно в 2-5 мл 0,5% раствора прокаина (хлорпромазин обладает раздражающими свойствами).

Побочные эффекты хлорпромазина:

- *экстрапирамидные расстройства* (лекарственный паркинсонизм); связаны с блокадой D₂-рецепторов в neostriatum;

- *острая дистония (дискинезия)* — спастические сокращения мышц и необычные движения языка, лица, шеи;

- *акатизия* — двигательное беспокойство;

- *тардивная (задержанная) дискинезия* — непроизвольные хореоподобные движения лица, губ, тела, конечностей (появляется через годы лечения); тардивная дискинезия связана с повышением чувствительности D₂-рецепторов стриатума;

- *злокачественный нейролептический синдром* — повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, колебания артериального давления, тахикардия, спутанность сознания;

- *другие побочные эффекты:* апатия, эмоциональность, сонливость, дезориентация, нарушения аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, констипация, снижение артериального давления, головокружение, ортостатическая гипотензия, нарушения функции печени, галакторея, аменорея, импотенция, фотосенсибилизация кожи, контактный дерматит, увеличение массы тела, возможны нарушения системы крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Трифлуоперазин (трифтазин) отличается от хлорпромазина большей антипсихотической активностью, менее выраженным седативным действием; вызывает более выраженный лекарственный паркинсонизм.

Тиоридазин (сонапакс) по сравнению с хлорпромазином менее активен как антипсихотическое и седативное средство; в меньшей степени вызывает экстрапирамидные расстройства.

12.1.2. Производные бутирофенона

Галоперидол - эффективное антипсихотическое, седативное и противорвотное средство. В отличие от фенотиазинов практически не обладает M-холиноблокирующими свойствами; в меньшей степени выражены α-адреноблокирующие свойства.

Основное показание к применению — шизофрения.

Побочные эффекты галоперидола: паркинсонизм, акатизия, тардивная дискинезия, сонливость, галакторея, нарушения менструального цикла; возможны аритмии, злокачественный нейролептический синдром.

Дроперидол применяют обычно с фентанилом (комбинированный препарат - таламонал) для нейролептанальгезии.

12.1.3. Производные тioxантена

Хлорпроксен (труксал) блокирует D₂-рецепторы, 5-HT₂-рецепторы, α₁-адренорецепторы, гистаминовые H₁-рецепторы. Помимо антипсихотического и седативного эффектов, оказывает умеренное антидепрессивное действие

К производным тioxантена относятся также **флуентиксол, зук-лопентиксол**.

12.1.4 «Атипичные» нейролептики

Нейролептики этой группы в отличие от типичных нейролептиков не вызывают существенных экстрапирамидных расстройств мало влияют на уровень пролактина, уменьшают не только продуктивную симптоматику, но и в некоторой степени ослабляют негативные симптомы шизофрении.

Одним из первых «атипичных» нейролептиков был **клозапин** (лепонекс). Считают, что меньшее влияние клозапина на экстрапирамидную систему связано с его преимущественным влиянием на D₄-рецепторы, а также с его М-холиноблокирующими свойствами; кроме того, клозапин блокирует серотониновые 5-HT_{2a}-рецепторы. Клозапин — эффективное антипсихотическое средство; может быть эффективным при недостаточной эффективности других нейролептиков. Однако при его применении возможно развитие агранулоцитоза.

Оланзапин блокирует 5-HT₂-рецепторы и в меньшей степени D₂-рецепторы, α₁-адренорецепторы, H₁-рецепторы. Эффективное средство для лечения шизофрении. На систему крови значительного влияния не оказывает.

Из других «атипичных» нейролептиков в психиатрической практике используют **рисперидон, кветиапин**.

12.2. Антидепрессанты

Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять признаки депрессии, т.е. психического расстройства, которое проявляется подавленным, угнетенным, тоскливым настроением, безнадежностью, отчаянием, идеями самоуничтожения, неправильной отрицательной оценкой своего состояния с возможными суицидальными намерениями.

Антидепрессанты при систематическом применении уменьшают проявления депрессии, однако терапевтический эффект проявляется обычно через 2—3 нед. Некоторые антидепрессанты (в частности, ингибиторы МАО) оказывают также психостимулирующее действие, что способствует устранению заторможенности, апатии. Другие препараты (например, амитриптилин) наряду с антидепрессивным эффектом проявляют седативное действие, полезное при агитированных депрессиях.

В 1960-1970-х гг. в медицинскую практику введены трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин и др.), нарушающие обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Эти препараты эффективно уменьшают симптомы депрессий, но обладают выраженными М-холиноблокирующими свойствами, блокируют α₁-адренорецепторы, могут оказывать кардиотоксическое действие.

Несколько позже появились антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) — ниламид, фенелзин, транил-ципромин, применение которых затрудняется необходимостью соблюдения диеты (при сочетании с продуктами, содержащими тирамин, эти препараты вызывают гипертензивный криз).

Применение избирательных ингибиторов МАО-А (моклобемид) мало зависит от характера питания.

Значительно меньше побочных эффектов у антидепрессантов, которые избирательно нарушают нейрональный захват серотонина (флуоксетин и др.) или норадреналина (мапротилин).

В последние годы появились антидепрессанты с иными механизмами действия, которые часто называют «атипичными» антидепрессантами — нефазодон, мirtазапин, венлафаксин и др.

12.2.1. Средства, угнетающие обратный нейрональный захват моноаминов

Развитие депрессии связывают с нарушением серотонинергической и норадренергической передачи в синапсах головного мозга. Моноамины серотонин и норадреналин выделяются из пресинаптических окончаний, действуют на специфические рецепторы и подвергаются обратному нейрональному захвату. Одним из способов увеличить содержание моноаминов в синапсах является затруднение их нейронального захвата.

Выделяют:

- 1) средства, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина,
- 2) средства, избирательно нарушающие нейрональный захват серотонина,
- 3) средства, избирательно нарушающие нейрональный захват норадреналина.

1. Средства, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина

Имипрамин (имизин, мелипрамин) и **амитриптилин** относят к *трициклическим антидепрессантам*. Эти лекарственные средства нарушают обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина.

Обладают антидепрессивными и седативными (особенно амитриптилин) свойствами. Седативное действие связывают с блокадой гистаминовых H_1 -рецепторов головного мозга.

Амитриптилин применяют преимущественно при депрессиях с выраженной тревогой, ажитацией. Имипрамин на фоне угнетенного состояния может оказывать психостимулирующее действие и применяется при депрессиях с психомоторной заторможенностью.

Антидепрессивное действие трициклических антидепрессантов при систематическом приеме проявляется в среднем через 2 нед.

Имипрамин и амитриптилин обладают анальгетическими свойствами.

Трициклические антидепрессанты проявляют также М-холиноблокирующие и α_1 -адреноблокирующие свойства (могут вызывать мириаза, нарушения аккомодации, сухость во рту, тахикардию, задержку мочеиспускания, снижение артериального давления, ортостатическую гипотензию). При применении трициклических антидепрессантов возможны проявления кардиотоксического действия: фибрилляция желудочков, внезапная остановка сердца. В связи с М-холиноблокирующими свойствами трициклические антидепрессанты противопоказаны при глаукоме.

Трициклические антидепрессанты нельзя назначать одновременно с ингибиторами МАО: возможно развитие артериальной гипертензии, гиперпирексии, судорог, комы. При необходимости смены антидепрессантов интервал между назначением трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО должен быть не менее 3 нед.

Больные в состоянии депрессии нередко принимают большие дозы трициклических антидепрессантов с суицидальными целями. Отравление этими препаратами сходно с отравлением М-холиноблокаторами - нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия, задержка мочеиспускания, возбуждение, бред, судороги, а затем кома и угнетение дыхания. Некоторую помощь может оказать внутримышечное введение физостигмина. Для уменьшения возбуждения ЦНС внутривенно вводят диазепам. Так как объем распределения имипрамина и амитриптилина превышает 1000 л, гемодиализ и гемосорбция при таких отравлениях неэффективны.

К трициклическим антидепрессантам с выраженными седативными и анксиолитическими свойствами относятся **тримипрамин** и **доксепин**, эффективные при депрессиях, сопровождаемых тревогой, ажитацией. Из других трициклических антидепрессантов применяют **кломипрамин**, **дезипрамин**.

2. Средства, избирательно нарушающие нейрональный захват серотонина

Флуоксетин (прозак) избирательно нарушает обратный нейрональный захват серотонина. В отличие от трициклических антидепрессантов флуоксетин не оказывает седативного действия (может проявляться даже некоторое психостимулирующее действие), не обладает М-холиноблокирующими и α -адреноблокирующими свойствами, не проявляет кардиотоксического действия.

Препарат оказывает умеренное антидепрессивное действие. Кроме того, эффективен при обсессивно-компульсивных расстройствах, которые обычно бывают у детей и проявляются произвольными стремлениями и действиями.

Путем активации серотонинергической передачи флуоксетин стимулирует центр насыщения в вентромедиальном гипоталамусе и оказывает умеренное анорексигенное действие; это можно использовать для снижения избыточной массы тела.

Побочные эффекты флуоксетина: тошнота, анорексия, бессонница, нарушение половой функции. Нельзя применять одновременно с флуоксетином ингибиторы МАО (возможность развития «серотонин-нового синдрома» — психомоторное возбуждение, спутанность сознания, диарея, тремор, озноб, гипертермия, коллапс). Интервал между назначением этих антидепрессантов должен быть не менее 2 нед.

К избирательным ингибиторам обратного захвата серотонина относятся также **флуоксамин**, **пароксетин**, **сертралин**, **циталопрам**.

3. Средства, избирательно нарушающие нейрональный захват норадреналина

Мапротилин (людиомил) - тетрациклический антидепрессант; избирательно нарушает обратный нейрональный захват норадреналина. По фармакологическим свойствам и применению сходен с имипрамином, однако побочные эффекты (М-холиноблокирующее действие, кардиотоксичность) выражены в меньшей степени.

12.2.2. Ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы МАО)

I, Моноаминоксидаза (МАО) — фермент, который производит инактивацию (окислительное дезаминирование) норадреналина, серотонина, дофамина. МАО-А действует преимущественно на норадреналин и серотонин, а МАО-В - на дофамин.

К неизбирательным ингибиторам МАО относятся необратимый ингибитор МАО **ниаламид**, а также обратимые ингибиторы МАО **фенелзин**, **паргилин**, **транцилпромин** (трансамин). Эти препараты оказывают антидепрессивное и психостимулирующее действие. Поэтому они особенно показаны при депрессиях, которые сопровождаются угнетенным состоянием, заторможенностью. При систематическом их приеме антидепрессивный эффект проявляется примерно через 2 нед. Побочные эффекты ингибиторов МАО: бессонница, беспокойство, нарушения функции печени, постуральная гипотензия.

При лечении неизбирательными ингибиторами МАО нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие тирамин (сыр, копчености, красное вино, пиво, маринованную сельдь, соевые бобы и др.). Это может привести к развитию гипертензивного криза, так как тира-мин, который обычно инактивируется МАО в стенке кишечника, в этом случае не инактивируется и действует как симпатомиметик.

Ингибиторы МАО нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами (см. выше). Препараты этой группы в связи с их способностью ингибировать микросомальные ферменты печени усиливают действие барбитуратов, анальгетиков.

К преимущественным ингибиторам МАО-А относят **моклобемид**. В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО моклобемид менее токсичен и, в частности, при сочетании с пищевыми продуктами, содержащими тирамин, практически не повышает артериальное давление.

12.2.3. «Атипичные» антидепрессанты

Миртазапин в норадренергических и серотонинергических синапсах блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и увеличивает высвобождение серотонина и норадреналина.

Номифешин снижает обратный захват норадреналина и дофамина.

Венлафаксин нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, но в отличие от трициклических антидепрессантов не блокирует М-холинорецепторы, α_1 -адренорецепторы, гистаминовые H_1 -рецепторы.

Нефазодон умеренно нарушает обратный нейрональный захват серотонина, блокирует пресинаптические 5-HT₁-рецепторы и поэтому увеличивает высвобождение серотонина.

12.3. Соли лития

Соли лития, в частности, **лития карбонат**, высокоэффективны при маниакальных состояниях, которые проявляются повышенной, но нецелесообразной, непроизводительной активностью, неадекватным энтузиазмом, быстрой сменой мыслей, идей, исключительной самонадеянностью, нарушением суждений. Такое состояние, в частности, характерно для маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза, при котором периоды маниакального возбуждения сменяются депрессией.

Так как маниакальная и депрессивная фазы маниакально-депрессивного психоза взаимосвязаны, систематический прием внутрь лития карбоната, помимо ослабления маниакального возбуждения, уменьшает проявления депрессивной фазы.

Механизм действия солей лития связывают со способностью Li^+ задерживаться в нейронах (Li^+ в отличие от Na^+ не выводится Na^+ , K^+ -АТФазой) и нарушать образование инозитол-1,4,5-трифосфата. Li^+ ингибирует в ЦНС высвобождение норадреналина и дофамина, повышает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина.

Побочные эффекты лития карбоната: тошнота, жажда, полиурия (снижение действия антидиуретического гормона), тремор, мышечная слабость.

Лития карбонат обладает малой терапевтической широтой и при нарушении выведения его из организма легко возникают токсические эффекты: аритмии, рвота, атаксия, судороги; возможно развитие комы. Поэтому при нарушении функции почек препарат противопоказан. Тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию Li^+ в почечных канальцах и на 25% снижают клиренс Li^+ . Поэтому при одновременном назначении солей лития и тиазидов дозы солей лития должны быть уменьшены.

12.4. Анксиолитики (транквилизаторы)

Анксиолитики - лекарственные средства, которые уменьшают выраженность тревоги и страха, устраняют беспокойство, эмоциональную напряженность.

Производные бензодиазепина — большая группа соединений, которые стимулируют бензодиазепиновые рецепторы и за счет этого повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов к действию ГАМК.

Основные эффекты бензодиазепинов:

- 1) *анксиолитический* — устранение тревоги, страха, напряженности (в связи с успокоением, устранением напряженности могут повышаться активность, общительность);
- 2) *седативный* (может проявляться в психомоторной заторможенности, сонливости, снижении концентрации внимания и скорости реакций, потенцировании действия этилового спирта и других веществ, угнетающих ЦНС);
- 3) *снотворный*;
- 4) *противосудорожный*;
- 5) *центральный мышечно-расслабляющий*;
- 6) *амнестический* (в высоких дозах могут вызывать антероградную амнезию).

В качестве анксиолитиков используют **диазепам** (седуксен, реланиум), **хлордиазепоксид** (элиниум), **оксазепам**, **алпразолам**. Седативные и миорелаксирующие свойства мало выражены у **медазепам** (рудотель; «дневной транквилизатор»). Эти препараты применяют при неврозах и неврозоподобных состояниях, которые сопровождаются беспокойством, страхами, тревогой.

Препараты из группы бензодиазепинов применяют для ослабления посттравматических стрессовых реакций, для снижения тонуса скелетных мышц при их ригидности, при судорожных состояниях (например, диазепам при эпилептическом статусе). Анестезиологи часто назначают бензодиазепины в порядке премедикации перед хирургическими вмешательствами, в частности, **мидазолам**, **лоразепам** (вводят внутривенно или внутримышечно).

Бензодиазепины в целом хорошо переносятся больными, но при их применении возможны слабость, сонливость, замедление двигательных реакций, нарушение координации (не рекомендуется вождение транспорта). Бензодиазепины потенцируют действие этилового спирта.

При систематическом применении бензодиазепинов к ним развивается психическая и физическая лекарственная зависимость. Для синдрома отмены характерны тревога, усиление страхов, бессонница, ночные кошмары, головокружение, тремор. Отменять бензодиазепины следует постепенно, в течение недель или даже месяцев.

Бензодиазепины относительно малотоксичны, но в больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания. В этом случае внутривенно вводят *антагонист бензодиазепиновых рецепторов* **флумазенил**. Гемодиализ при отравлении бензодиазепинами неэффективен; это объясняется высокой степенью связывания бензодиазепинов с белками плазмы крови и значительным объемом распределения (около 10 л/кг).

Агонист серотониновых рецепторов типа 5-HT_{1A} буспирон — эффективный анксиолитик. В отличие от бензодиазепинов не оказывает седативного, противосудорожного и мышечно-расслабляющего действия. Практически не вызывает синдрома отмены и лекарственной зависимости.

12.5. Седативные средства

К этой группе препаратов относят лекарственные средства, которые оказывают успокаивающее (седативное) действие и ослабляют некоторые проявления неврозов (уменьшают раздражительность, нормализуют сон). По сравнению с анксиолитиками они менее эффективны.

К седативным средствам относят бромиды, препараты валерианы, пустырника. Седативное действие оказывают бензодиазепины, а также барбитураты в малых дозах.

Из **бромидов** в качестве седативных средств используют **натрия бромид** и **калия бромид**. Указанные препараты назначают внутрь при истерии, неврастении и других неврозах.

Бромиды медленно выводятся из организма и при систематическом приеме могут кумулировать. В этом случае развивается хроническое отравление — *бромизм*. Появляются апатия, сонливость, ослабление памяти, кожные сыпи, характерны конъюнктивит, насморк, кашель. При появлении симптомов бромизма для ускоренного выведения бромидов из организма назначают диету с большим содержанием натрия хлорида (до 10—20 г/сут) и обильное питье.

Препараты валерианы — **настой корневища с корнями валерианы**, **настойка валерианы**, **экстракт валерианы густой** получают из многолетнего травянистого растения — валерианы лекарственной. Действующими началами валерианы являются валериановая и изова-лериановая кислоты.

Препараты валерианы оказывают успокаивающее действие, усиливают действие снотворных средств, проявляют спазмолитические свойства в отношении гладких мышц внутренних органов.

Применяют препараты валерианы при неврозах, в частности, при неврозах с нарушениями сердечно-сосудистой системы, спазмами гладких мышц внутренних органов. В этих случаях применяют также

валокордин (корвалол) — комбинированный препарат, содержащий фенобарбитал, этиловый эфир ос-бромизовалериановой кислоты и мятное масло. Валокордин оказывает седативное, умеренное сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Вместо препаратов валерианы можно применять близкие по свойствам препараты пустырника (*Leonurus*) — **настой травы пустырника, настойку пустырника, экстракт пустырника жидкий**.

12.6. Психостимуляторы

Психостимуляторами называют вещества, которые временно повышают умственную активность, концентрацию внимания, работоспособность. При применении психостимуляторов появляется ощущение прилива сил, бодрости, уменьшается потребность во сне.

Высокоэффективным психостимулятором является **амфетамин** (фенамин), усиливающий выделение норадреналина и дофамина в синапсах ЦНС. Помимо психостимулирующего действия, амфетамин вызывает тахикардию, повышение артериального давления, что обусловлено его симпатомиметическим действием. При применении амфетамина возможно развитие лекарственной зависимости. Характерными побочными эффектами амфетамина являются бессонница, тремор. В настоящее время использование амфетамина ограничено.

В современной практике в качестве психостимулятора применяют **мезокарб** (сиднокарб). Этот препарат увеличивает высвобождение норадреналина; менее эффективен, чем фенамин, не оказывает значительного влияния на сердечно-сосудистую систему, не вызывает лекарственной зависимости.

Мезокарб применяют при заболеваниях, сопровождающихся сонливостью (в частности, при нарколепсии), вялостью, апатией, повышенной утомляемостью.

Побочные эффекты мезокарба: беспокойство, бессонница (не следует назначать на ночь), тошнота, снижение аппетита, сухость во рту, констипация; возможно некоторое повышение артериального давления.

Психостимулирующими свойствами обладает **кофеин**.

12.7. Ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы)

К этой группе лекарственных средств относятся **пиррацетам** (но-отропил), **гамма-аминомасляная кислота** (аминалон, гаммалон), **пи-ритинол** (энцефабол). Эти вещества стимулируют нейрометаболические процессы, оказывают антигипоксическое действие.

У больных с умственной недостаточностью, после травм мозга, инсультов ноотропные средства улучшают память, способность к обучению, повышают устойчивость мозга к гипоксии. Механизм действия недостаточно изучен. На здоровых людей ноотропные средства существенного влияния не оказывают.

Глава 13. Средства, влияющие на функции органов дыхания

13.1. Стимуляторы дыхания

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислоты. При повышении уровня углекислоты происходит прямая активация дыхательного центра; кроме того, дыхательный центр активируется CO₂ рефлекторно за счет стимуляции хеморецепторов каротидных клубочков.

Существуют лекарственные вещества, возбуждающие дыхательный центр. Одни из них стимулируют дыхательный центр непосредственно, другие — рефлекторно. При этом дыхание становится чаще, увеличивается объем дыхательных движений.

Аналептики — **бемеград, никетамид** (кордиамин), **камфора, кофеин** оказывают на дыхательный центр прямое стимулирующее действие; никетамид, кроме того, стимулирует хеморецепторы каротидных клубочков. Эти препараты ослабляют угнетающее действие на дыхательный центр снотвор-

ных средств, средств для наркоза. Бемеград вводят внутривенно или внутримышечно для восстановления полноценного дыхания при легких отравлениях снотворными средствами, для ускорения выхода из наркоза в послеоперационном периоде. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими ЦНС, аналептики противопоказаны, так как не восстанавливают дыхание и в то же время повышают потребность тканей мозга в кислороде.

N-холинотики — **лобелин** и **цитизин** стимулируют дыхательный центр рефлекторно. Их рефлекторное действие связано со стимуляцией N₁-холинорецепторов каротидных клубочков. Эти средства неэффективны при угнетении дыхания снотворными средствами или средствами для наркоза, так как снотворные и наркотические средства нарушают рефлекторную возбудимость дыхательного центра.

Лобелин и цитизин могут стимулировать дыхание при асфиксии новорожденных, при отравлении угарным газом. Раствор лобелина или цититон (0,15% раствор цитизина) вводят внутривенно; действие быстрое и кратковременное (несколько минут).

В качестве стимулятора дыхания ингаляционно применяют **кар-боген** — смесь 5—7% CO₂ и 95—93% кислорода.

13.2. Противокашлевые средства

Кашель — сложный рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов. Кашле-вой рефлекс осуществляется при участии кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге.

Противокашлевые средства делят на вещества центрального и периферического действия.

К противокашлевым средствам центрального действия относят вещества из группы наркотических анальгетиков, в частности, кодеин, а также препараты ненаркотического действия - глауцин, окселадин. Эти препараты угнетают кашлевой центр.

Кодеин - алкалоид опия фенантренового ряда. По химической структуре — метилморфин. По сравнению с морфином примерно в 10 раз менее эффективен как анальгетик. В то же время высокоэффективен как противокашлевое средство. Назначают внутрь в таблетках, сиропе, порошках для ослабления непродуктивного кашля. Может вызывать констипацию, лекарственную зависимость. В больших дозах угнетает дыхательный центр.

Глауцин и **окселадин** (тусупрек) не угнетают дыхательный центр, не вызывают лекарственной зависимости, не снижают моторику кишечника.

Препараты назначают внутрь при сильном мучительном кашле, который может сопровождать заболевания дыхательных путей (трахеиты, бронхиты и др.).

Из противокашлевых средств периферического действия внутрь назначают **преноксдиазин** (либексин), который снижает чувствительность рецепторов дыхательных путей, действуя, таким образом, на периферическое звено кашлевого рефлекса. Препарат не оказывает существенного влияния на ЦНС.

13.3. Отхаркивающие средства

При кашле с очень вязкой, с трудом отделяемой мокротой назначают лекарственные препараты, которые уменьшают вязкость мокроты и облегчают ее отделение. Такие препараты получили название отхаркивающих средств.

По механизму действия эти средства делят на:

1. Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез:

- отхаркивающие средства рефлекторного действия,
 - отхаркивающие средства прямого действия;
2. Муколитические средства.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия назначаются внутрь, раздражают рецепторы желудка и вызывают рефлекторные изменения в бронхах (рис. 30):

- стимулируют секрецию бронхиальных желез (при этом мокрота становится менее вязкой);
- повышают активность мерцательного эпителия бронхов (движения ресничек эпителия способствуют удалению мокроты);
- стимулируют сокращения гладких мышц бронхиол, что также способствует удалению мокроты из дыхательных путей.

В высоких дозах отхаркивающие средства рефлекторного действия могут вызывать рвоту.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в медицинской практике применяют **настой травы термопсиса** (мышатника), **экстракт термопсиса сухой** (таблетки), **настой и экстракт алтейного корня**, **мукалтин** (препарат алтея; таблетки), **препараты корня солодки** (лакричный корень), **корня ипекакуаны**, **плодов аниса** (например, капли нашатырно-анисовые; анисовое масло выделяется бронхиальными железами и в результате оказывает также прямое отхаркивающее действие).

Отхаркивающие средства прямого действия **натрия йодид**, **калия йодид** при приеме внутрь выделяются бронхиальными железами и при этом стимулируют секрецию желез и уменьшают вязкость мокроты. Муколитические средства действуют на мокроту, делают ее менее вязкой и таким образом способствуют более легкому ее отделению. **Ацетилцистеин** применяют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей с вязкой, трудно отделяемой мокротой (хронические бронхиты, трахеобронхиты и др.). Препарат назначают ингаляционно 2-3 раза в день; в тяжелых случаях вводят внутримышечно или внутривенно.

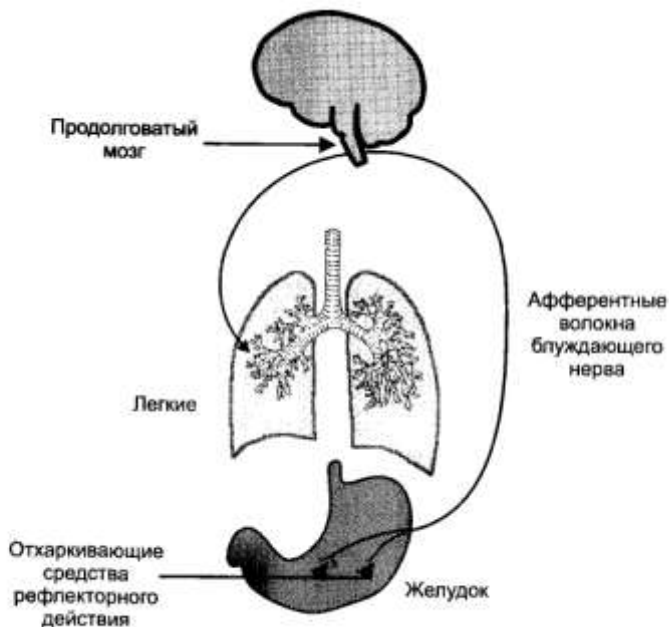


Рис. 30. Действие отхаркивающих средств рефлекторного типа.

Карбоцистеин обладает сходными свойствами; назначается внутрь. Муколитическими и отхаркивающими свойствами обладает **бромгексин**. Препарат снижает вязкость мокроты и стимулирует клетки бронхиальных желез. Назначают внутрь в таблетках или растворах при бронхитах с трудно отделяемой мокротой, при бронхоэктазах.

Амброксол — активный метаболит бромгексина; назначают внутрь или ингаляционно.

Кроме того, при бронхоэктатической болезни ингаляционно применяют препараты протеолитических ферментов - **трипсин**, **химотрипсин**, **деоксирибонуклеазу**.

13.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание, которое приводит к разрушению эпителия дыхательных путей. В развитии заболевания существенную роль играют аутоиммунные и аллергические процессы. Характерным проявлением бронхиальной астмы являются приступы удушья (экспираторная одышка), вызываемые спазмом бронхов. Спазм бронхов вызывают в основном лейкотриены С₄, D₄, E₄ (цистеиниловые лейкотриены), и фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Для купирования приступов бронхиальной астмы ингаляционно применяют (β_2 -адреномиметики короткого (около 6 ч) действия — **сальбутамол, тербуталин, фенотерол**. В качестве побочных эффектов эти препараты могут вызывать тахикардию, тремор, беспокойство.

При остром приступе бронхиальной астмы иногда применяют **адреналин** или **эфедрин**, которые вводят под кожу (при подкожном введении адреналин действует 30-60 мин, мало влияя на артериальное давление).

Бронхорасширяющее действие оказывают М-холиноблокаторы, из которых ингаляционно применяют **ипратропий**.

Эффективным средством для купирования приступов бронхиальной астмы является **аминофиллин** (зуфиллин), действующее начало которого — теофиллин оказывает миотропное спазмолитическое действие.

Теофиллин относится к диметилксантинам. Сходен по свойствам с кофеином (триметилксантин), оказывает более выраженное спазмолитическое действие.

Механизм бронхорасширяющего действия теофиллина:

1) ингибирование фосфодиэстеразы (повышение уровня цАМФ, активация протеинкиназы, фосфорилирование и снижение активности киназы легких цепей миозина и фосфоламбана, снижение уровня цитоплазматического Ca^{2+});

2) блок аденозиновых A_1 -рецепторов (при возбуждении адено-зином этих рецепторов угнетается аденилатциклаза и снижается уровень цАМФ).

Кроме того, в связи с ингибированием фосфодиэстеразы и повышением уровня цАМФ теофиллин снижает секрецию медиаторов воспаления из тучных клеток.

Для купирования приступов бронхиальной астмы аминофиллин вводят внутримышечно или внутривенно.

Побочные эффекты аминофиллина: возбуждение, нарушения сна, сердцебиение, аритмии. При внутривенном введении возможны боли в области сердца, снижение артериального давления.

Для систематической профилактики приступов бронхиальной астмы рекомендуют (β_2 -адреномиметики длительного действия — **кленбутерол, салметерол, формотерол** (действуют около 12 ч), а также аминофиллин в таблетках и М-холиноблокаторы.

Только профилактически применяют в виде ингаляций стабилизаторы мембран тучных клеток - **недокромил** и **кромоглициевую кислоту** (кромолин-натрий, интал), которые препятствуют дегрануляции тучных клеток. Препараты не эффективны для купирования приступов бронхиальной астмы.

Для систематической профилактики приступов бронхиальной астмы внутрь назначают блокаторы лейкотриеновых рецепторов — **зафирлукаст** (аколат) и **монтелукаст** (сингуляр). Эти препараты препятствуют воспалительному и бронхоконстрикторному действию цистеиниловых лейкотриенов (C_4 , D_4 , E_4).

При бронхиальной астме бронхорасширяющие препараты действуют как симптоматические средства и не замедляют развития заболевания. Так как бронхиальная астма - воспалительное заболевание, патогенетическое действие оказывают глюкокортикоиды (стероидные противовоспалительные средства). Чтобы уменьшить системные побочные эффекты глюкокортикоидов, ингаляционно назначают препараты, которые плохо всасываются через эпителий дыхательных путей - **беклометазон, будезонид, флутиказон, флуни-золид**.

Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен и др.) могут ухудшить состояние больных бронхиальной астмой, так как ингибируют циклооксигеназу, в связи с чем активируется липоксигеназный путь превращений ара-хидоновой кислоты (рис. 62) и увеличивается образование лейкотриенов.

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Глава 14. Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность - ослабление сокращений сердца, уменьшение сердечного выброса, которое ведет к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и нарушению их функций.

Причинами развития сердечной недостаточности могут быть коронарная недостаточность, поражение миокарда (кардиомиопатия, миокардиты), а также чрезмерная нагрузка на сердце (например, при клапанных пороках сердца, гипертонической болезни).

При сердечной недостаточности сердце не в состоянии перекачивать всю кровь, которая к нему поступает. Это ведет к застою крови в тканях, органах и развитию отеков, одышки.

Различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Острая сердечная недостаточность — тяжелое нарушение кровообращения с возможным отеком легких, которое требует быстрого терапевтического вмешательства. Хроническая сердечная недостаточность может продолжаться годами, периодически проявляясь признаками острой недостаточности.

При сердечной недостаточности возникает ряд реакций, направленных на поддержание достаточной перфузии органов и тканей. В качестве реакции на снижение сердечного выброса повышается активность симпатической нервной системы - повышаются частота сокращений сердца, тонус артериальных сосудов, увеличивается секреция ренина, что ведет к образованию ангиотензина II.

Ангиотензин II:

- 1) вызывает сужение артериальных сосудов,
- 2) стимулирует симпатическую нервную систему (в частности, действует на адренергические нервные окончания и увеличивает выделение норадреналина),
- 3) стимулирует продукцию альдостерона, что ведет к задержке в организме Na^+ и воды, увеличению объема плазмы крови.

Все это увеличивает нагрузку на недостаточное сердце и вызывает функциональные и структурные изменения миокарда, обозначаемые термином «ремоделирование».

Применение лекарственных средств, которые уменьшают нагрузку на сердце, - ингибиторов АПФ, вазодилаторов, диуретиков увеличивает сердечный выброс, улучшает состояние больных, замедляет процессы ремоделирования и прогрессирование сердечной недостаточности.

Кроме того, при сердечной недостаточности (особенно при острой сердечной недостаточности) применяют кардиотонические средства, т.е. средства, которые оказывают прямое стимулирующее действие на сердце и усиливают сокращения миокарда.

14.1. Средства, уменьшающие нагрузку на сердце

Для систематического лечения хронической сердечной недостаточности применяют ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, ли-зиноприл и др.. Блокируя образование ангиотензина II, эти препараты расширяют артериальные и венозные сосуды, снижают артериальное и венозное давление (уменьшают пост- и преднагрузку на сердце). Уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на симпатическую нервную систему и продукцию альдостерона. Снижение чрезмерной нагрузки на сердце способствует повышению сократимости сердца и уменьшению сердечной недостаточности.

Сосудорасширяющие вещества, расширяя кровеносные сосуды, снижают давление крови и таким образом уменьшают нагрузку на сердце. При этом сократимость миокарда повышается, увеличивается сердечный выброс.

При острой сердечной недостаточности внутривенно капельно вводят высокоэффективные сосудорасширяющие средства — нит-ропруссид натрия, нитроглицерин.

Нитропруссид натрия в равной степени расширяет артерии и вены, снижает артериальное и венозное давление (уменьшает пост-и преднагрузку на сердце). Нитроглицерин в большей степени расширяет

венозные и в меньшей степени артериальные сосуды.

При хронической сердечной недостаточности применяют **изо-сорбида динитрат, изосорбида мо-нитрат**, сходные по действию с нитроглицерином.

Диуретики, применяемые при сердечной недостаточности, — гид-рохлоротиазид, фуросемид и др. увеличивают выведение из организма Na^+ и воды, вследствие чего:

- 1) уменьшается объем внеклеточной жидкости (уменьшаются отеки),
- 2) уменьшается объем плазмы крови (снижается нагрузка на сердце).

Спиронолактон — слабый диуретик, однако по механизму действия является антагонистом альдо-стерона и в связи с этим эффективен при хронической сердечной недостаточности.

β -**Адреноблокаторы** традиционно считали средствами, противопоказанными при сердечной недоста-точности, так как эти вещества ослабляют сокращения сердца. Однако оказалось, что при умеренной хронической сердечной недостаточности систематическое применение β -адреноблокаторов улучшает состояние больных и снижает смертность. По-видимому, это связано с уменьшением чрезмерных влияний симпатической нервной системы на сердце, а также с антиангинальным и противоаритмиче-ским действием.

Для лечения хронической сердечной недостаточности особенно пригоден карведилол (дилатренд), у которого β -адреноблокирующие свойства сочетаются с сосудорасширяющим (блокада α_1 -адре-норецепторов) и антиоксидантным действием. Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки.

14.2. Кардиотонические средства

Кардиотонические средства усиливают сокращения сердца. Кардиотоническими свойствами облада-ют сердечные гликозиды и β_1 адреномиметики.

Сердечные гликозиды — вещества растительного происхождения; выделены из наперстянки, стро-фанта (африканская лиана), ландыша и ряда других растений.

В настоящее время наиболее употребителен препарат гликозида наперстянки шерстистой — дигок-син. Реже используют ланатозид С (целанид; предшественник дигоксина), дигитоксин (гликозид на-перстянки пурпуровой), убаин (строфантин; содержит гликозиды строфанта) и коргликон (содержит гликозиды ландыша).

Сердечные гликозиды, действуя на сердце:

- 1) усиливают сокращения,
- 2) урежают сокращения,
- 3) затрудняют атриовентрикулярную проводимость,
- 4) повышают автоматизм волокон Пуркинье.

Усиление сокращений миокарда (положительное инотропное действие) связано с тем, что сердечные гликозиды ингибируют Na^+, K^+ -АТФазу (конкурируют с ионами K^+ за места связывания Na^+, K^+ -АТФазы) — Mg^{2+} -зависимый тиоловый фермент (содержит SH-группы) клеточной мембраны кар-диомиоцитов. Na^+, K^+ -АТФаза способствует транспорту ионов Na^+ из клетки и ионов K^+ в клетку. При действии сердечных гликозидов в связи с ингибированием Na^+, K^+ - АТФазы содержание Na^+ в кар-диомиоцитах повышается, а содержание K^+ снижается.

Повышение содержания в клетке ионов Na^+ препятствует выходу из клетки ионов Ca^{2+} (нарушается обмен внеклеточного Na^+ на внутриклеточный Ca^{2+}). Увеличивается выход Ca^{2+} из сарко-плазматического ретикулума; уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С, который входит в состав комплекса тропонин-тропомиозин. В результате уменьшается тормозное влияние этого комплекса на взаимодействие актина и миозина.

Урежение сокращений сердца (отрицательное хронотропное действие) связано с тем, что при действии сердечных гликозидов повышается тонус вагуса, который оказывает тормозное влияние на авто-матизм синоатриального узла. При действии сердечных гликозидов возникает кардио-кардиальный рефлекс: возбуждение по афферентным волокнам поступает в центры блуждающих нервов и по эф-ферентным волокнам вагуса возвращается к сердцу.

С повышением тонуса вагуса связывают и **затруднение атриовен-трикулярной проводимости** (отри-цательное дромотропное действие).

Повышение автоматизма волокон Пуркинье объясняют снижением концентрации K^+ в цитоплазме кардиомиоцитов. При этом ускоряется течение медленной диастолической деполяризации (фаза 4), которая обусловлена входом Na^+ , но протекает медленно в связи с выходом из клетки K^+ ; рис. 32; При **сердечной недостаточности** сердечные гликозиды усиливают сокращения сердца и делают их

более редкими (устраняют тахикардию). Ударный и минутный выброс сердца при этом увеличиваются; улучшается кровоснабжение органов и тканей, устраняются отеки.

Препараты сердечных гликозидов различаются по способам введения, активности, скорости и длительности действия.

Наиболее часто из сердечных гликозидов используют дигоксин, выделенный из наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*). При назначении внутрь препарат действует через 1—2 ч; максимум действия — через 5–8 ч; общая продолжительность действия — 2—4 дня ($t_{1/2}$ - 39 ч).

Дигоксин применяют в основном при хронической сердечной недостаточности, особенно в тех случаях, когда хроническая сердечная недостаточность сопровождается мерцательной аритмией предсердий. При тахикарической форме мерцательной аритмии дигоксин нормализует сокращения желудочков в связи с угнетением атриовентрикулярной проводимости.

В экстренных случаях возможно внутривенное введение дигоксина в растворе глюкозы (внутримышечное введение не используется из-за раздражающего действия).

Ланатозид С (целанид) — гликозид наперстянки шерстистой, из которого образуется дигоксин. Целанид действует несколько быстрее и слабее дигоксина.

Дигитоксин — гликозид наперстянки пурпуровой. Отличается медленным и длительным действием ($t_{1/2}$ — 160 ч). Препарат назначают внутрь. При повторном систематическом приеме дигитоксина на возможна его материальная кумуляция.

Уабани (строфантин) и **коргликон** превосходят по активности препараты наперстянки, действуют быстрее и менее продолжительно. Иногда применяются при острой сердечной недостаточности; вводятся внутривенно медленно в растворе глюкозы. При назначении внутрь не эффективны.

Токсическое действие сердечных гликозидов проявляется относительно часто, так как терапевтическая широта препаратов мала. При передозировке сердечных гликозидов возникают экстрасистолы. Одиночные, парные, групповые. Наиболее тяжелая форма аритмий, которую могут вызывать сердечные гликозиды — фибрилляция желудочков. Аритмогенное действие сердечных гликозидов объясняют развитием деполяризации сразу после окончания потенциала действия (поздняя постдеполяризация; связана с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов).

Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость и в больших дозах могут вызывать атриовентрикулярный блок.

Токсические эффекты сердечных гликозидов более выражены на фоне гипокалиемии и гипомagneмии, а также при повышении уровня кальция.

При передозировке сердечных гликозидов возможны также: тошнота, рвота (возбуждение хеморецепторов триггер-зоны рвотного центра), диарея, нарушения зрения, беспокойство, психотические реакции.

Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют препараты калия (ионы K^{+} препятствуют связыванию гликозидов с Na^{+}, K^{+} -АТФазой) и магния (Na^{+}, K^{+} - АТФаза — Mg^{2+} -зависимый фермент). Растворы **калия хлорида** вводят внутривенно. **Панангин, аспаркам** (содержат калия аспарагинат и магния аспарагинат) назначают внутрь и внутривенно. Кроме того, внутривенно вводят **динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты** (Na_2 ЭДТА; трилон Б), которая связывает ионы Ca^{2+} . Препарат антигел по отношению к дигоксину — **дигибинд** вводят внутривенно в изотоническом растворе в течение 30—60 мин.

β -Адреномиметики. Добутамин — β_1 -адреномиметик. При стимуляции β_1 -адренорецепторов активируется аденилатциклаза, которая способствует образованию цАМФ. При участии цАМФ активируется протеинкиназа и происходит фосфорилирование Ca^{2+} -каналов в мембране кардиомиоцитов. Поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты ведет к их сокращению.

Добутамин усиливает и в меньшей степени учащает сокращения сердца. Применяют только при острой сердечной недостаточности. Вводят внутривенно капельно.

В качестве кардиотонического средства при острой сердечной недостаточности применяют также **допамин** — препарат дофамина, который помимо стимуляции дофаминовых рецепторов обладает адреномиметическими свойствами. Допамин вводят внутривенно капельно. Стимулируя β_1 -адренорецепторы, допамин увеличивает сердечный выброс; действуя на дофаминовые D_1 -рецепторы, расширяет периферические сосуды, в частности, сосуды почек.

Допамин — препарат выбора при кардиогенном шоке, связанном с инфарктом миокарда.

При более высоких дозах проявляется α -адреномиметическое действие дофамина - кровеносные сосуды суживаются, нагрузка на сердце увеличивается, сердечная недостаточность усугубляется.

Выраженное кардиотоническое действие оказывает **адреналин**. Однако при застойной сердечной не-

достаточности адреналин мало пригоден, так как вызывает выраженную тахикардию и значительно повышает потребление сердцем кислорода.

Глава 15. Противоаритмические средства

Противоаритмические средства — лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма (аритмиях) сокращений сердца: экстрасистолии, тахиаритмиях (синусовая тахикардия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, трепетание), брадиа-ритмиях и блокадах сердца.

Синусовая тахикардия - сокращения сердца с частотой 110—120 в минуту.

Экстрасистолия — появление экстрасистол, т.е. добавочных (внеочередных) сокращений миокарда предсердий или желудочков.

Пароксизмальная тахикардия — приступы частых (160-220 в минуту) сокращений сердца. Пароксизмальная тахикардия может быть желудочковой (вентрикулярной) и наджелудочковой (суправентрикулярной).

Мерцательная аритмия (фибрилляция) — беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон сердца с частотой 450-600 в минуту. Связана с циркуляцией возбуждения по многим замкнутым цепям, образованным кардиомиоцитами. Различают постоянную и пароксизмальную (приступообразную) формы мерцательной аритмии.

Отдел сердца, в котором возникает мерцательная аритмия, практически не функционирует, поэтому мерцание (фибрилляция) желудочков равнозначно остановке сердца. В этом случае для восстановления синусового ритма сокращений желудочков (кардиоверсия) применяют дефибриллятор, позволяющий подавать на сердце очень короткие импульсы (несколько миллисекунд) с высоким напряжением (несколько тысяч вольт).

При мерцательной аритмии (фибрилляции) предсердий желудочки могут сокращаться в нормальном ритме (нормосистолическая форма мерцательной аритмии) или часто (110-130 в минуту), неритмично, с нарушением кровообращения (тахикардитическая форма мерцательной аритмии).

При нормосистолической форме мерцательной аритмии для того, чтобы предотвратить образование тромбов в предсердиях, применяют антикоагулянты. Прекратить мерцательную аритмию предсердий (произвести конверсию мерцательной аритмии в синусовый ритм) можно с помощью дефибриллятора или применения противоаритмических средств - хинидина, прокаинамида, амиодарона.

При тахиаритмической форме мерцательной аритмии прежде всего стремятся нормализовать сокращения желудочков. Для этого назначают препараты, затрудняющие атриовентрикулярную проводимость — дигоксин, (β -адреноблокаторы, верапамил).

Трепетание - частые (240—340 в минуту) и относительно синхронные сокращения. Трепетание желудочков сопровождается серьезными нарушениями кровообращения и требует срочного терапевтического вмешательства (применяют дефибриллятор или лекарственные средства, прекращающие трепетание). При трепетании предсердий тактика лечения сходна с лечением мерцательной аритмии и зависит от того, в каком ритме сокращаются желудочки.

Блокады сердца — частичное или полное нарушение проведения по волокнам проводящей системы сердца. Чаще всего встречается атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый) блок, реже - синоатриальный блок, блок ножек пучка Гиса и др.

При полном атриовентрикулярном блоке желудочки начинают сокращаться в собственном, очень редком ритме (около 30 в минуту), недостаточном для нормального кровообращения.

По применению противоаритмические средства можно разделить на:

- 1) средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии,
- 2) средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца.

15.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

Выделяют 4 основных класса противоаритмических средств:

I — блокаторы натриевых каналов;

II — β -адреноблокаторы;

III — средства, увеличивающие длительность потенциала действия;

IV — блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, в качестве противоаритмических средств применяют:

- препараты калия,
- сердечные гликозиды,
- аденозин,
- магния сульфат.

15.1.1. Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Блокаторы натриевых каналов делят на 3 подгруппы:

IA — хинидин, прокаинамид, дизопирамид,

IB — лидокаин, мексилетин, фенитоин,

IC - флекаинид, пропафенон.

Основные различия между этими подгруппами указаны в табл. 6.

Препараты подгруппы IA - хинидин, прокаинамид, дизопирамид. **Хинидин** — правовращающий изомер хинина (алкалоид коры хинного дерева; род *Cinchona*). Действуя на кардиомиоциты, хинидин блокирует натриевые каналы и поэтому замедляет процессы деполяризации. Кроме того, хинидин блокирует калиевые каналы и поэтому замедляет реполяризацию.

Особенно подробно изучено действие хинидина на волокна Пуркинье желудочков сердца. В потенциале действия волокон Пуркинье различают следующие фазы (рис. 31):

- фаза 0 - быстрая деполяризация,
- фаза 1 - ранняя реполяризация,
- фаза 2 — «плато»,
- фаза 3 — поздняя реполяризация,
- фаза 4 — спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация); как только спонтанная медленная деполяризация достигает порогового уровня, генерируется новый потенциал действия; скорость достижения порогового уровня определяет частоту потенциалов, т.е. автоматизм волокон Пуркинье.

Таблица 6. Свойства подгрупп блокаторов натриевых кана-

Подгруппы	V_{max}^1	Длительность потенциала действия
IA	↓↓	↑
IB	↓	↓
IC	↓↓↓	-

лов

¹ V_{max} - скорость быстрой деполяризации (фаза 0).

Указанные фазы связаны с движением ионов через ионные каналы клеточной мембраны (рис. 32).

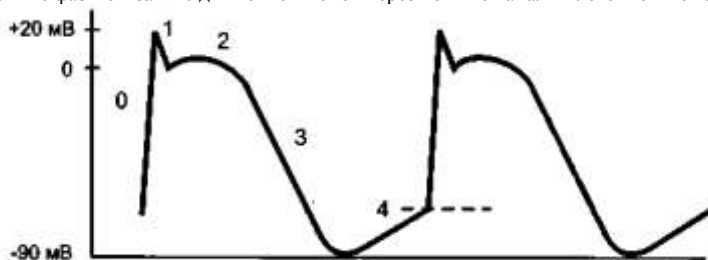


Рис. 31. Потенциалы действия волокна Пуркинье.

Фаза 0 - быстрая деполяризация; фаза 1 - ранняя реполяризация;

фаза 2 - «плато»; фаза 3 - поздняя реполяризация; фаза 4 - спонтанная медленная деполяризация (диастолическая деполяризация).

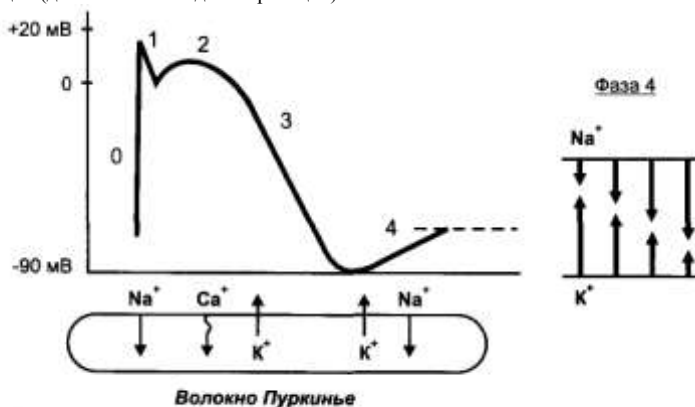


Рис. 32. Связь движения ионов и фаз потенциала действия волокна Пуркинье.

- Фаза 0 связана с быстрым входом ионов Na^+ .
- Фаза 1 связана с выходом ионов K^+ .
- Фаза 2 — выход ионов K^+ , вход ионов Ca^{2+} и отчасти Na^+ .
- Фаза 3 — выход ионов K^+ .
- Фаза 4 - выход K^+ (убывает) и вход Na^+ (нарастает). Хинидин блокирует Na^+ -каналы и замедляет быструю деполяризацию (фаза 0) и спонтанную медленную деполяризацию (фаза 4).

Хинидин блокирует калиевые каналы и замедляет реполяризацию (фаза 3) (рис. 33). В связи с замедлением быстрой деполяризации хинидин снижает возбудимость и проводимость, а из-за замедления спонтанной медленной деполяризации снижает автоматизм волокон Пуркинье.

В связи с замедлением фазы 3 хинидин увеличивает длительность потенциала действия волокон Пуркинье. В связи с увеличением длительности потенциала действия и снижением возбудимости увеличивается эффективный рефрактерный период (ЭРП - период невозбудимости между двумя распространяющимися импульсами) (рис. 34).

Очевидно, что снижение возбудимости и автоматизма полезно при лечении тахикардий и экстрасистолии. Снижение проводимости может быть полезным при аритмиях по типу «reentry» (повторный вход возбуждения), которые связаны с образованием однонаправленного блока (рис. 35). Хинидин полностью блокирует проведение импульсов в области однонаправленного блока (переводит однонаправленный блок в полный блок) и прекращает повторный вход возбуждения.

Увеличение ЭРП может быть полезным при тахикардиях, связанных с циркуляцией возбуждения по замкнутым цепям кардио-миоцитов (например, при мерцательной аритмии); при увеличении ЭРП циркуляция возбуждения прекращается.

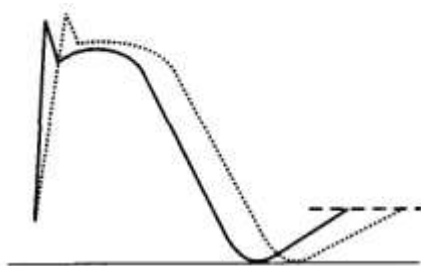


Рис. 33. Влияние хинидина на потенциал действия волокна Пуркинью.

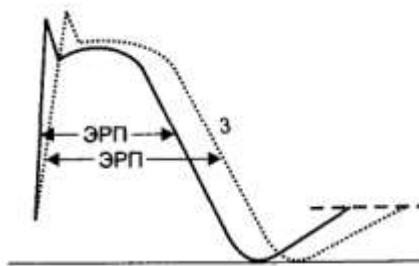


Рис. 34. Влияние хинидина на эффективный рефрактерный период волокна Пуркинью.

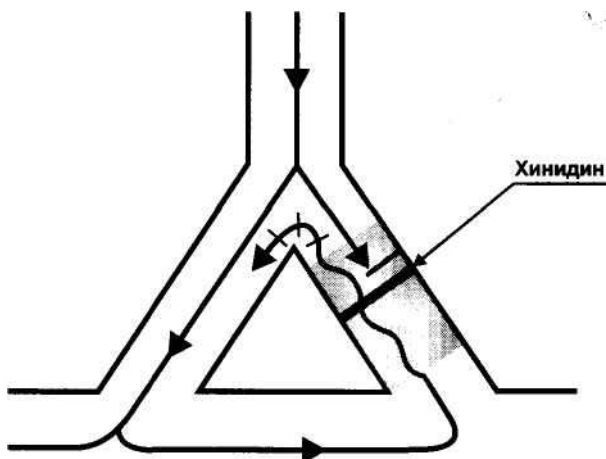


Рис. 35. Действие хинидина при аритмиях по типу reentry.

На клетки синоатриального узла хинидин оказывает слабое угнетающее действие, так как потенциал покоя в этих клетках значительно ниже, чем в волокнах Пуркинью (табл. 7) и процессы деполяризации связаны в основном со входом Ca^{2+} (рис. 36). В то же время хинидин блокирует тормозное влияние блуждающего нерва на синоатриальный узел (ваголитическое действие) и поэтому может вызывать незначительную тахикардию.

В волокнах атриовентрикулярного узла процессы деполяризации (фазы 0 и 4) обусловлены в основном входом Ca^{2+} и в меньшей степени — входом Na^+ (рис. 37). Хинидин замедляет фазы 0 и 4 потенциала действия и соответственно снижает проводимость и автоматизм волокон атриовентрикулярного узла. В то же время хинидин устраняет тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярную проводимость. В результате, в терапевтических дозах хинидин оказывает умеренное угнетающее влияние на атриовентрикулярную проводимость.

Таблица 7. Электрофизиологические характеристики клеток проводящей системы сердца

Характеристики	Синусный узел	Атрио-вентрикулярный узел	Волокна Пуркинье
Потенциал покоя, мВ	от -50 до -60	от -60 до -70	от -90 до -95
Потенциал действия:			
амплитуда (мВ),	60–70	70–80	120
длительность (мс)	100–300	100–300	300–500

В волокнах рабочего миокарда предсердий и желудочков хинидин нарушает деполяризацию и ослабляет сокращения миокарда. Хинидин снижает возбудимость и увеличивает ЭРП волокон рабочего миокарда, что также препятствует патологической циркуляции импульсов.

Хинидин расширяет периферические кровеносные сосуды (а-адреноблокирующее действие). В связи с уменьшением сердечного выброса и снижением общего периферического сопротивления сосудов хинидин снижает артериальное давление.

Назначают хинидин внутрь при постоянной и пароксизмальной формах мерцательной аритмии предсердий, желудочковой и над-желудочковой пароксизмальной тахикардии, желудочковых и предсердных экстрасистолах.

Побочные эффекты хинидина: снижение силы сокращений сердца, снижение артериального давления, головокружение, нарушение атриовентрикулярной проводимости, цинхонизм (звон в ушах, снижение слуха, головокружение, головная боль, нарушения зрения, дезориентация), тошнота, рвота, диарея, тромбоцитопения, аллергические реакции. Хинидин, как и многие другие противоаритмические средства, у части больных (в среднем у 5%) может вызывать сердечные аритмии — аритмогенное (проаритмическое) действие.

Прокаинамид (новокаинамид) в отличие от хинидина меньше влияет на сократимость миокарда, не обладает а-адреноблокирующими свойствами. Препарат назначают внутрь, а в экстренных случаях вводят внутривенно или внутримышечно в основном при желудочковых, реже — при наджелудочковых тахикардиях (для прекращения трепетания или мерцания предсердий) и экстрасистолии.

Побочные эффекты прокаинамида: артериальная гипотензия (связана с ганглиоблокирующими свойствами прокаинамида), гиперемия лица, шеи, нарушения атриовентрикулярной проводимости, тошнота, рвота, головная боль, бессонница. При длительном применении прокаинамида возможны гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, развитие синдрома системной красной волчанки (начальные симптомы — кожные сыпи, артралгия).

Дизопирамид (ритмилен) назначают внутрь. Эффективен при предсердных и особенно при желудочковых тахикардиях и экстрасистолии. Из побочных эффектов выражено угнетающее влияние дизопирамида на сократимость миокарда и М-холиноблокирующее действие (мидриаз, нарушение ближнего видения, сухость во рту, констипация, затрудненное мочеиспускание). Противопоказан при глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атриовентрикулярном блоке II—III степени.

Препараты подгруппы IV - лидокаин, мексилетин, фенитоин в отличие от препаратов подгруппы IA меньше влияют на проводимость, не блокируют калиевые каналы («чистые» блокаторы натриевых каналов), не увеличивают, а уменьшают длительность потенциала действия (соответственно уменьшается ЭРП).

Лидокаин (ксикаин) — местный анестетик и одновременно эффективное противоаритмическое средство. В связи с низкой биодоступностью препарат вводят внутривенно. Действие лидокаина кратковременно ($t_{1/2}$ 1,5-2 ч), поэтому обычно растворы лидокаина вводят внутривенно капельно.

В волокнах Пуркинье лидокаин замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0) в меньшей степени, чем хинидин. Лидокаин замедляет диастолическую деполяризацию (фаза 4). В отличие от препаратов подгруппы IA лидокаин не увеличивает, а уменьшает длительность потенциала действия волокон Пуркинье. Это связано с тем, что, блокируя Na^+ -каналы в фазу «плато» (фаза 2), лидокаин ускоряет эту фазу; фаза 3 (реполяризация) начинается раньше (рис. 38).

Лидокаин снижает возбудимость и проводимость (меньше, чем хинидин), снижает автоматизм и уменьшает ЭРП волокон Пуркинье (отношение ЭРП к длительности потенциала действия увеличивается).

На синоатриальный узел лидокаин не оказывает существенного влияния; на атриовентрикулярный узел оказывает слабое угнетающее действие. В терапевтических дозах лидокаин мало влияет на со-

кратимость миокарда, артериальное давление, атриовентрикулярную проводимость.

Применяют лидокаин только при желудочковых тахикардиях и экстрасистолии. Лидокаин является препаратом выбора для устранения желудочковых аритмий, связанных с инфарктом миокарда. Вместе с тем считают нецелесообразным длительное введение лидокаина для профилактики аритмий при инфаркте миокарда (возможно проаритмическое действие лидокаина, ослабление сокращений сердца, нарушение атриовентрикулярной проводимости).

Побочные эффекты лидокаина: умеренное угнетение атриовентрикулярной проводимости (противопоказан при атриовентрикулярном блоке II—III степени), повышенная возбудимость, головноекружение, парестезии, тремор.

При передозировке лидокаина возможны сонливость, дезориентация, брадикардия, атриовентрикулярный блок, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, кома, остановка сердца.

Мексилетин — аналог лидокаина, эффективный при приеме внутрь.

Фенитоин (дифенин) - противоэпилептическое средство, которое обладает также противоритмическими свойствами, сходными со свойствами лидокаина. Фенитоин особенно эффективен при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Препараты подгруппы IC - пропafenон, флекаинид — значительно замедляют скорость быстрой деполаризации (фаза 0), замедляют спонтанную медленную деполаризацию (фаза 4) и мало влияют на реполяризацию (фаза 3) волокон Пуркинью. Таким образом, эти вещества выражено угнетают возбудимость и проводимость, мало влияя на длительность потенциала действия. За счет снижения возбудимости увеличивают ЭРП волокон Пуркинью и волокон рабочего миокарда. Угнетают атриовентрикулярную проводимость. Пропафенон обладает слабой р-адреноблокирующей активностью.

Препараты эффективны при суправентрикулярных аритмиях, при желудочковых экстрасистолах и тахикардиях, но обладают выраженными аритмогенными свойствами (могут вызывать аритмии у

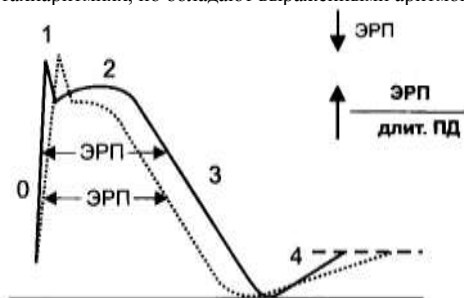


Рис. 38. Влияние лидокаина на потенциал действия волокна Пуркинью.

10-15% больных), снижают сократимость миокарда. Поэтому их применяют только при неэффективности других противоритмических средств. Назначают внутрь и внутривенно.

15.1.2. β-Адреноблокаторы

Из р-адреноблокаторов в качестве противоритмических средств используют **пропранолол, метопролол, атенолол** и др.

β-Адреноблокаторы, блокируя р-адренорецепторы, устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и в связи с этим снижают: 1) автоматизм синоатриального узла, 2) автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла, 3) автоматизм волокон Пуркинью (рис. 39).

Применяют Р-адреноблокаторы в основном при наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолии. Кроме того, эти препараты могут быть эффективны при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов: сердечная недостаточность, брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, повышенная утомляемость, повышение тонуса бронхов (противопоказаны при бронхиальной астме), сужение периферических сосудов, усиление действия гипогликемических средств (устранение гипергликемического действия адреналина).

15.1.3. Средства, увеличивающие длительность потенциала действия (средства, замедляющие реполяризацию; блокаторы, калиевых каналов)

К препаратам этой группы относятся амиодарон, соталол, бре-тилий, ибутилид, дофетилид.

Амиодарон (кордарон) — йодсодержащее соединение (сходен по строению с тиреоидными гормонами). Высокоэффективен при разных формах тахикардий и экстрасистолии, в том числе устойчивых к другим антиаритмическим средствам. В частности, амиодарон высокоэффективен для перевода (конверсии) мерцания и трепетания предсердий в синусовый ритм и для предупреждения фибрилляции желудочков. Препарат назначают внутрь, реже — внутривенно капельно.

Амиодарон блокирует K^+ -каналы и замедляет реполяризацию в волокнах проводящей системы сердца и в волокнах рабочего миокарда. В связи с этим увеличивается длительность потенциала действия и ЭРП.

Кроме того, амиодарон оказывает некоторое угнетающее влияние на Na^+ -каналы и Ca^{2+} -каналы, а также обладает неконкурентными β -адреноблолирующими свойствами. Поэтому амиодарон можно отнести не только к III, но и к Ia, II и IV классам антиаритмических средств.

β -Адреноблокаторы

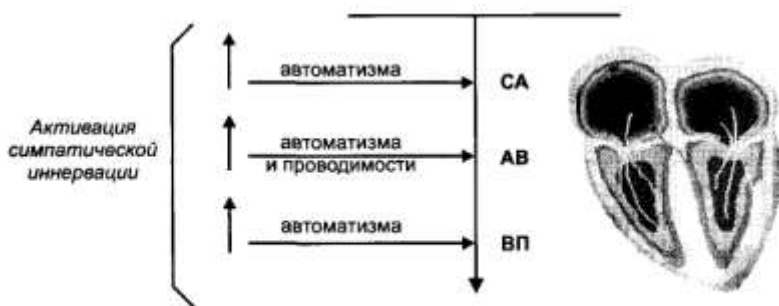


Рис. 39. Механизм антиаритмического действия β -адреноблокаторов. СА — синауатральный узел; АВ — атриовентрикулярный узел; ВП — волокна Пуркинье.

Амиодарон обладает неконкурентными α -адреноблолирующими свойствами и расширяет кровеносные сосуды.

В связи с блокадой Ca^{2+} -каналов и β -адренорецепторов амиодарон ослабляет и урежает сокращения сердца (уменьшает потребность сердца в кислороде), а в связи с блокадой α -адренорецепторов расширяет коронарные и периферические сосуды, умеренно снижает артериальное давление. Поэтому амиодарон эффективен при стенокардии, для профилактики обострений коронарной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда.

Амиодарон высоколипофилен, надолго депонируется в тканях (жировая ткань, легкие, печень) и очень медленно выводится из организма, в основном с желчью (t 60—100 дней). При длительном систематическом применении амиодарона отмечают светло-коричневые отложения (промеланин и липофусцин) по периметру роговицы (обычно не нарушают зрения), а также отложения в коже, в связи с чем кожа приобретает серо-голубой оттенок и становится высокочувствительной к ультрафиолетовым лучам (фотосенсибилизация).

Другие побочные эффекты амиодарона:

- брадикардия;
- снижение сократимости миокарда;
- затруднение атриовентрикулярной проводимости;
- аритмии torsade de pointes («скручивание пиков»; желудочковая тахикардия с периодическими изменениями направления зубцов QRS; связана с замедлением реполяризации и возникновением ранней постдеполяризации — до окончания 3-й фазы) у 2—5% больных;
- повышение тонуса бронхов;
- тремор, атаксия, парестезии;

- гиперфункция щитовидной железы или гипопункция щитовидной железы (амиодарон нарушает превращение T_4 в T_3);
- нарушения функции печени;
- интерстициальный пневмонит (связан с образованием токсичных кислородных радикалов, угнетением фосфолипаз и развитием липофосфолипидоза); возможен фиброз легких;
- тошнота, рвота, констипация.

Соталол (бетатайе) - β - адреноблокатор, который в то же время увеличивает длительность потенциала действия, т.е. относится к II и III классам противоаритмических средств. Применяется при желудочковых и наджелудочковых тахикардиях (в частности, при мерцании и трепетании предсердий для восстановления синусового ритма сокращений предсердий), а также при экстрасистолии. Лишен многих побочных эффектов, характерных для амиодарона, но проявляет побочное действие, свойственное β -адреноблокаторам. При применении препарата возможны аритмии torsade de pointes (1,5-2%).

Бретилий (орнид) увеличивает длительность потенциала действия в основном в кардиомиоцитах желудочков и применяется при желудочковых тахикардиях (можно вводить внутривенно для купирования аритмий). Обладает также симпатолитическими свойствами.

Средства, увеличивающие длительность потенциала действия и соответственно ЭРП в предсердиях, эффективны для перевода (конверсии) мерцательной аритмии предсердий в синусовый ритм.

Синтезированы соединения, которые избирательно блокируют K^+ -каналы и увеличивают длительность потенциала действия и ЭРП, не влияя на другие свойства кардиомиоцитов — «чистые» препараты III класса **ибутилид** и **дофетилд**. Эти препараты оказывают избирательное антифибрилляторное действие. Их применяют для конверсии мерцательной аритмии предсердий в синусовый ритм и для профилактики фибрилляции предсердий в последующем. При применении ибутилида и дофетилида возможны аритмии torsade de pointes.

15.1.4. Блокаторы кальциевых каналов

В клеточных мембранах выделяют рецептор-зависимые Ca^{2+} -каналы (связаны со специфическими рецепторами) и потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, которые открываются при распространении по клеточной мембране потенциала действия (при деполяризации клеточной мембраны). Блокаторы кальциевых каналов блокируют потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Различают несколько типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: L-, T-, N-типы и др. Применяемые в медицине блокаторы кальциевых каналов блокируют кальциевые каналы L-типа.

Кальциевые каналы L-типа обнаружены в мембранах клеток разных тканей, но наибольшее функциональное значение они имеют для сердца и артериальных сосудов. Поэтому применяемые блокаторы кальциевых каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды. Кроме того, препараты этой группы оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противовоспалительное действие.

По химической структуре среди блокаторов кальциевых каналов выделяют:

фенилалкиламины — верапамил, галлопамил;

бензотиазепины — дилтиазем;

дигидропиридины - нифедипин, амлодипин, израдипин, фелоди-пин, нитрендипин, низолдипин, нилкардипин и др.

Фенилалкиламины действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени на артериальные сосуды. Дигидропиридины действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени на сердце. Дилтиазем занимает промежуточное положение: по сравнению с верапамилем больше действует на сосуды, а по сравнению с дигидропиридинами — больше на сердце.

В качестве противоаритмических средств применяют фенилалкиламины, главным образом верапамил и (реже) - дилтиазем. *Дигидропиридины в качестве противоаритмических средств не применяют!*

В синоатриальном и атриовентрикулярном узлах (но не в волокнах Пуркине) процессы деполяризации (фазы 0 и 4 потенциала действия) определяются входом ионов Ca^{2+} . Поэтому **верапамил** действует в основном на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и не оказывает существенного влияния на волокна Пуркине.

Верапамил снижает автоматизм синоатриального узла (замедляет фазу 4) и поэтому урежает сокращения сердца (рис. 40).

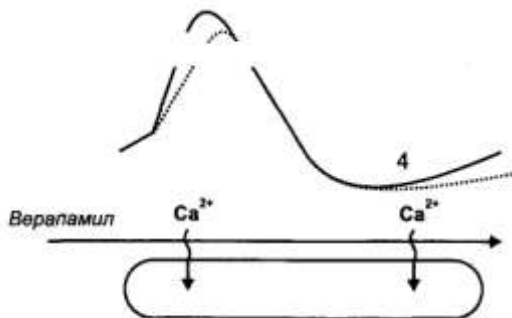
Верапамил снижает проводимость и автоматизм атриовентрикулярного узла (замедляет фазы 0 и 4).

Верапамил ослабляет сокращения сердца, расширяет коронарные и периферические артериальные

сосуды; артериальное давление снижается.

Применяют верапамил (внутрь или внутривенно) при наджелудочковых тахикардиях, в частности, при суправентрикулярных тахикардиях, связанных с reentry в атриовентрикулярном узле. До появления аденозина верапамил считали препаратом выбора для купирования и профилактики суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. При мерцании или трепетании предсердий верапамил, затрудняя атриовен-трикулярную проводимость, нормализует сокращения желудочков.

Рис. 40. Влияние верапамила на потенциал действия клетки синоатриального узла.



Кроме того, верапамил применяют при стенокардии Принцметала, артериальной гипертензии, для профилактики мигрени.

Побочные эффекты верапамила: брадикардия, снижение сократимости миокарда, затруднение атриовентрикулярной проводимости, артериальная гипотензия, головокружение, констатация, периферические отеки, в частности, отеки лодыжек (связаны с избирательным расширением артериол и прекапилляров; в области артерио-венозных шунтов расширяются артерии, но не вены, недостаточен венозный отток).

15.1.5. Препараты калия

Соединения калия оказывают на сердце угнетающее влияние: снижают автоматизм, проводимость, сократимость.

Препараты калия применяют в основном при тахикардиях и экстрасистолии, связанных с недостатком калия (например, при действии диуретиков, которые выводят из организма калий). Препараты калия применяют при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами (ионы K^+ вытесняют сердечные гликозиды из связи с Na^+ , K^+ -АТФазой).

Растворы **калия хлорида** вводят внутривенно, реже - внутрь (оказывает раздражающее действие).

Панангин и **аспаркам** содержат калия аспарагинат (не обладает раздражающими свойствами) и магния аспарагинат. Препараты назначают внутрь и внутривенно.

15.1.6. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость и таким образом препятствуют поступлению избыточного количества импульсов от предсердий к желудочкам сердца.

Препараты сердечных гликозидов, главным образом **дигоксин**, применяют при наджелудочковых тахикардиях (мерцательная аритмия предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия).

При мерцании (фибрилляции) предсердий (тахикардическая форма) дигоксин не устраняет аритмии в предсердиях, но за счет затруднения атриовентрикулярной проводимости урежает (нормализует) сокращения желудочков (переводит тахикардическую форму мерцательной аритмии в нормосистолическую). Препарат назначают внутрь; в тяжелых случаях вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

В больших дозах дигоксин вызывает тошноту, рвоту, боли в животе, частичный или полный атриовентрикулярный блок, нарушения зрения, сонливость, дезориентацию, галлюцинации, депрессию.

15.1.7. Аденозин

Аденозин высвобождается в сердце при ишемии и действует на аденозиновые рецепторы, сопряженные через G-белки с аденилат-циклазой. При возбуждении A_1 -рецепторов аденилатциклаза угнетается, а при возбуждении A_2 -рецепторов — активируется.

Фармакологические эффекты аденозина

A_1 -рецепторы

- угнетение атриовентрикулярной проводимости,
- повышение тонуса бронхов

A_2 -рецепторы

- расширение коронарных сосудов,
- стимуляция ноцицепторов сердца,
- снижение агрегации тромбоцитов.

Лекарственный препарат аденозина является средством выбора для купирования суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. Препарат вводят внутривенно быстро (в течение 3—5 с). Длительность действия аденозина — около 15 с ($t_{1/2}$ - 10 с). Действие аденозина связано в основном с затруднением атриовентрикулярной проводимости (аденозин стимулирует аденозиновые A_1 -рецепторы; при этом через G-белки ингибируется аденилатциклаза и активируются K^+ -каналы).

Побочные эффекты аденозина — покраснение лица, ощущение сдавления в груди, брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, гипотензия, бронхоспазм — быстро прекращаются.

15.1.8. Магния сульфат

Магния сульфат считают средством выбора при аритмиях torsade de pointes; препарат вводят внутривенно. Кроме того, магния сульфат может быть эффективен при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами (сердечные гликозиды ингибируют Na^+ , K^+ -АТФазу, которая является Mg^{2+} -зависимым ферментом).

15.2. Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца

При выраженной *брадикардии* применяют **атропин** (устраняет тормозное влияние вагуса на синоатриальный узел) или **изопрена-лин** (стимулирует β -адренорецепторы клеток синоатриального узла и повышает его автоматизм).

Блокадами сердца называют нарушение проводимости проводящей системы сердца. Наиболее частой формой блокады сердца является атриовентрикулярный блок. Для повышения атриовентрикулярной проводимости применяют атропин (устраняет тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярный узел), а при недостаточной эффективности — изопреналин (облегчает атриовентрикулярную проводимость за счет стимуляции β -адренорецепторов).

Глава 16. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Недостаточность коронарного кровообращения проявляется в виде ишемической болезни сердца (ИБС), основными формами которой являются стенокардия и инфаркт миокарда.

16.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)

Стенокардия (angina pectoris) проявляется обычно приступами сильных болей за грудиной с иррадиацией болей в левую руку, левую лопатку. Приступ стенокардии может прекратиться самостоятельно без всяких последствий, но может привести к развитию инфаркта миокарда. Поэтому каждый приступ стенокардии необходимо как можно быстрее (в считанные минуты) прекращать (купировать). Более целесообразно предупреждать приступы стенокардии.

Приступы стенокардии связаны с кислородной недостаточностью. Причины кислородной недостаточности могут быть различными.

При *вазоспастической стенокардии* (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия), которая

встречается относительно редко, у лиц среднего возраста без выраженного атеросклероза коронарных сосудов, кислородная недостаточность связана со спазмом коронарных артерий. В этом случае применяют коронарорасширяющие вещества. Препаратами выбора считают блокаторы кальциевых («каналов. β -Адреноблокаторы при вазоспастической стенокардии не рекомендуют, так как β -адреноблокаторы суживают коронарные сосуды.

Значительно чаще встречается *стенокардия напряжения* (стабильная стенокардия; классическая стенокардия), обычно у пожилых людей с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов. Приступы стенокардии закономерно возникают при физическом и эмоциональном напряжении, так как при этом повышается потребность сердца в кислороде, а в связи с атеросклерозом коронарных сосудов необходимая доставка кислорода обеспечена быть не может. В этом случае эффективны препараты, снижающие потребность сердца в кислороде. Чаще всего применяют β -адреноблокаторы. В этом случае коронаросуживающее действие β -адреноблокаторов может быть полезным: суживая относительно здоровые коронарные артерии, β -адреноблокаторы вызывают перераспределение крови в пользу ишемизированного участка миокарда. Напротив, коронарорасширяющие средства при стенокардии напряжения могут ухудшать состояние больного за счет расширения мелких относительно здоровых сосудов сердца и перераспределения крови в относительно здоровые участки миокарда («синдром обкрадывания»).

Наиболее тяжелая форма стенокардии — *стенокардия покоя* (нестабильная стенокардия) часто связана с закрытием просвета коронарного сосуда непрочной тромботической пробкой, которая, однако, может укрепляться нитями фибрина благодаря процессу свертывания крови. Поэтому для профилактики приступов применяют антиагреганты (в частности, ацетилсалициловую кислоту) и ¹ антикоагулянты.

16.1.1. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Доставку кислорода к миокарду увеличивают коронарорасширяющие средства. Эти препараты могут быть эффективны при вазоспастической стенокардии.

Из коронарорасширяющих средств при вазоспастической стенокардии используют в основном блокаторы кальциевых каналов из группы *дигидропиридинов* — **нифедипин** (фенигидин, коринфар), **амлодипин** (норваск), **низолдипин**, **нитрендипин**.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов расширяют мелкие коронарные сосуды, существенно увеличивают объемную скорость коронарного кровотока и таким образом повышают доставку кислорода к миокарду. В связи с расширением артериол большого круга кровообращения дигидропиридины снижают артериальное давление; частота сокращений сердца при этом рефлекторно повышается. При стенокардии напряжения дигидропиридины могут ухудшать состояние больных за счет тахикардии и «синдрома обкрадывания».

Другие коронарорасширяющие средства — дипиридамола, папаверин, дротаверин (но-шпа), карбоксромен применяют редко (дипиридамола используют как антиагрегант).

К коронарорасширяющим средствам *рефлекторного действия* относится **валидола** (25—30% раствор ментола в изовалериановомен-тиловом эфире). Препарат в капсулах или таблетках назначают под язык для купирования приступов стенокардии. Ментол раздражает рецепторы подъязычной области; при этом возможно рефлекторное расширение коронарных сосудов. Действие валидола слабое и непостоянное. За счет отвлекающего эффекта и суггестии валидола может уменьшить боль, не устраняя ишемии миокарда.

16.1.2. Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде

Эту группу антиангинальных средств представляют:

1) β -адреноблокаторы и 2) триметазидин.

β -Адреноблокаторы — **атенолола**, **метопролола**, **пропранолола** и др., ослабляя и урежая сокращения сердца, снижают потребность сердца в кислороде.

Применяют β -адреноблокаторы при стенокардии напряжения. β -Адреноблокаторы предупреждают приступы стенокардии напряжения, снижают их тяжесть и частоту.

При вазоспастической стенокардии β -адреноблокаторы могут ухудшать состояние больных, так как блокируя β_2 -адренорецепторы, вызывают сужение коронарных сосудов. Это относится и к кардиоселективным β -адреноблокаторам, поскольку они не обладают абсолютной избирательностью по отношению к β_1 -адренорецепторам и в некоторой степени блокируют также β_2 -адренорецепторы.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов: брадикардия, сердечная недостаточность, нарушения ат-

риовентрикулярной проводимости, повышение тонуса бронхов, сужение периферических сосудов. Для β -адреноблокаторов характерен выраженный синдром отмены: при резком прекращении приема препарата усиливаются приступы стенокардии, возможен инфаркт миокарда. Поэтому препараты отменяют постепенно.

β -Адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме и других обструктивных заболеваниях дыхательных путей, при неконтролируемой сердечной недостаточности, стенокардии Принцметала, выраженной брадикардии, атриовентрикулярном блоке II—III степени.

Триметазидин (предуктал) уменьшает потребность сердца в кислороде в связи с благоприятным влиянием на использование энергетического потенциала АТФ.

Основное количество молекул АТФ образуется при окислении жирных кислот, меньшее — при гликолизе. Однако для образования равного количества АТФ окисление глюкозы требует меньших затрат кислорода по сравнению с окислением жирных кислот.

При ишемии миокарда вследствие недостатка кислорода нарушается окисление жирных кислот и накопление недоокисленных жирных кислот оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны. Нарушается окислительное декарбоксилирование пи-рувата; накопление лактата ведет к тканевому ацидозу.

Триметазидин избирательно нарушает окисление жирных кислот. В условиях ишемии это ведет к перераспределению кислорода в пользу окисления глюкозы и уменьшает повреждение миокарда.

Назначают триметазидин при стенокардии напряжения внутрь ■<3 раза в день.

16.1.3. Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде и увеличивающие доставку кислорода

К этой категории антиангинальных средств относятся:

1. Органические нитраты:

а) препараты нитроглицерина,

б) органические нитраты длительного действия;

2. Блокаторы кальциевых каналов (фенилалкиламины и бензо-тиазепины).

16.1.3.1. Препараты нитроглицерина

Нитроглицерин (глицерил тринитрат) - бесцветная густая жидкость, обладающая сильными взрывчатыми свойствами. Препараты нитроглицерина, применяемые в медицинской практике, не являются взрывоопасными.

Препараты нитроглицерина высокоэффективны при любых формах стенокардии.

Для купирования приступов стенокардии применяют:

1) капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина (содержат 0,0005 или 0,001 г нитроглицерина);

2) таблетки нитроглицерина по 0,0005 г;

3) дозированный спрей (1 доза — 0,0004 г нитроглицерина);

4) 1% спиртовой раствор нитроглицерина (по 1-2 капли на кусочке сахара).

Указанные препараты применяют *сублингвально*. Нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой области и оказывает резорбтивное действие, которое развивается через 1—2 мин и продолжается около 30 мин.

При приеме внутрь эти препараты неэффективны, так как биодоступность нитроглицерина крайне низкая.

Препараты нитроглицерина для купирования приступов стенокардии следует принимать в положении «сидя» (в положении «стоя» нитроглицерин может вызывать головокружение, ортостатическую гипотензию; в положении «лежа» препараты менее эффективны).

Для предупреждения приступов стенокардии применяют таблетки с более высоким содержанием нитроглицерина, в частности, таблетки «Сустак-форте», «Нитронг» (содержат соответственно 0,0064 г и 0,0065 г нитроглицерина) и др. Эти таблетки принимают внутрь; нитроглицерин постепенно выделяется из таблеток; действие нитроглицерина начинается через 10 мин и продолжается в среднем 6 ч.

Кроме того, применяют трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) с нитроглицерином — специальный пластырь площадью 10, 20 см², который наклеивают на здоровый участок кожи (обычно в области сердца); 1 см² пластыря выделяет в сутки 0,0005 г нитроглицерина, который всасывается через кожу и начинает действовать в среднем через 30 мин. Через 8—12 ч действие нитроглицерина прекращается, так как развивается привыкание к нитроглицерину; пластырь удаляют. Применение

нового пластыря возможно через 12 ч.

Реже применяют дозированную 2% мазь нитроглицерина, которую наносят на здоровую поверхность кожи. Действие нитроглицерина начинается через 30—40 мин и продолжается 4—6 ч.

Для купирования и профилактики приступов стенокардии используют полимерные пластинки, содержащие 0,001 г или 0,002 г нитроглицерина (в частности, препарат тринитролонг). Такую пластинку больной приклеивает к десне; действие начинается через 2 мин и продолжается около 4 ч.

Для внутривенного капельного введения выпускают растворы нитроглицерина в ампулах. Внутривенно нитроглицерин вводят при тяжелых приступах стенокардии, остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности.

Механизм действия. Нитроглицерин — спазмолитик миотропного действия. Расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхов, кишечника, желчевыводящих путей, мочеточников.

Антиангинальное действие нитроглицерина определяется его сосудорасширяющими свойствами. Нитроглицерин расширяет венозные сосуды и в меньшей степени — артериальные (считают, что в венозных сосудах выше активность ферментов, при действии которых из нитроглицерина высвобождается NO).

Сосудорасширяющее действие нитроглицерина связано с тем, что при метаболизме нитроглицерина под влиянием тиоловых ферментов высвобождается оксид азота (NO), идентичный эндотелиально-му релаксирующему фактору. NO взаимодействует с тиоловыми соединениями (в частности, с глутатионом) и образует нитрозотиолы, которые, по-видимому, выполняют роль депо оксида азота.

NO стимулирует гуанилатциклазу; образуется цГМФ, который активирует протеинкиназу G. Протеинкиназа G способствует фосфорилированию фосфоламбана (белок в мембране саркоплазматического ретикулаума). При этом активность фосфоламбана снижается и уменьшается его угнетающее влияние на Ca^{2+} -АТФазу, которая способствует переходу ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум. При снижении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме гладких мышц сосудов наступает расслабление гладких мышц, сосуды расширяются (рис. 41).

Антиангинальное действие нитроглицерина объясняют следующим образом (рис. 42).

1. Нитроглицерин расширяет венозные сосуды и снижает венозное давление — снижается приток венозной крови к сердцу (уменьшается преднагрузка на сердце). Вследствие этого снижается работа сердца, снижается потребность сердца в кислороде. Так как при уменьшении кровенаполнения камер сердца снижается напряженность его стенок, уменьшается экстравазальная компрессия коронарных сосудов и улучшается коронарный кровоток.

2. Нитроглицерин расширяет артериальные сосуды и снижает артериальное давление — снижается постнагрузка на сердце, снижается работа сердца, снижается потребность сердца в кислороде.

Снижение артериального давления полезно лишь до определенной степени, потому что при снижении артериального давления уменьшается поступление крови в коронарные сосуды.

3. Нитроглицерин расширяет крупные коронарные сосуды и улучшает коллатеральное кровообращение (увеличивает доставку кислорода). В частности, расширяются коллатеральные сосуды, которые соединяют крупные субэпикардальные артерии с артериями субэндокарда. Общий коронарный кровоток (на 90% определяется просветом мелких коронарных сосудов) при этом мало меняется. Происходит перераспределение коронарной крови в пользу ише-мизированного участка.

Помимо стенокардии, нитроглицерин применяют (вводят внутривенно) при остром инфаркте миокарда, при острой сердечной недостаточности.

Побочные эффекты нитроглицерина связаны с его сосудорасширяющим действием. Так, при приеме нитроглицерина под язык возможны гиперемия лица, шеи, ощущение жара. Из-за расширения и пульсации сосудов головного мозга может возникнуть пульсирующая головная боль, иногда очень сильная. Препарат нельзя применять при повышении внутричерепного давления.

Снижение артериального давления может сопровождаться тахикардией, головокружением, шумом в ушах; возможна ортостатическая гипотензия. При передозировке нитроглицерина возможны сосудистый коллапс (резкое падение артериального давления) и обморок.

16.1.3.2. Органические нитраты длительного действия

Соединения этой группы сходны по строению и действию с нитроглицерином. Отличаются большей биодоступностью и поэтому их назначают внутрь. В меньшей степени снижают артериальное давление и реже вызывают головную боль.



Рис. 41. Механизм сосудорасширяющего действия нитроглицерина.

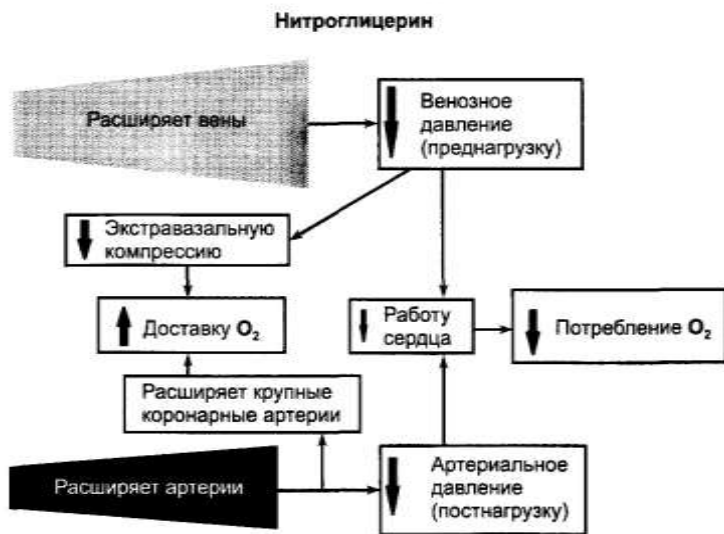


Рис. 42. Механизм антиангинального действия нитроглицерина.

При систематическом применении нитроглицерина к нему быстро развивается привыкание; в первую очередь уменьшаются побочные эффекты, в частности, головная боль.

Нельзя резко прекращать приемы нитроглицерина, потому что может развиваться синдром отмены — усиливаются приступы стенокардии, возможен инфаркт миокарда.

Изосорбида динитрат (нитросорбид) при приеме внутрь (биодоступность 22%) действует 4-6 ч (таблетки-ретард - 12 ч). Существуют лекарственные формы изосорбида динитрата для сублингвального, кожного и внутривенного применения.

Изосорбида мононитрат — препарат активного метаболита изосорбида динитрата. При приеме

внутри (биодоступность около 100%) длительность действия до 12 ч. При инфаркте миокарда вводят внутривенно.

Органические нитраты длительного действия применяют в основном для профилактики приступов стенокардии.

16.1.3.3. Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов блокируют потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, которые имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов. Поэтому блокаторы кальциевых каналов из групп *фенилалкиламинов* (верапамил, галлопамил) и *бензотиазетинов* (дилтиазем) уменьшают работу сердца и расширяют артериальные сосуды.

Верапамил, галлопамил, дилтиазем уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду.

В качестве антиангинального средства чаще применяют верапамил. Препарат ослабляет и урежает сокращения сердца и расширяет коронарные сосуды (рис. 43 и 44; табл. 8). Применяется в основном при вазоспастической стенокардии. Может быть эффективен при стенокардии напряжения, однако у части больных ухудшает состояние за счет «синдрома обкрадывания».

16.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда, как правило, сопровождается очень сильными болями в области сердца, сердечными аритмиями, сердечной недостаточностью, снижением артериального давления. Частой причиной инфаркта миокарда бывает тромбоз коронарных артерий. Основные мероприятия при инфаркте миокарда направлены на:

- 1) устранение боли (внутривенное введение морфина или другого наркотического анальгетика);
- 2) устранение аритмий (внутривенное капельное введение лидо-каина при желудочковых тахикардиях; для длительной профилактики аритмий лидокаин вводить не рекомендуют);
- 3) возможное устранение или уменьшение ишемии миокарда (фибринолитические вещества, нитроглицерин внутривенно);
- 4) снижение потребности миокарда в кислороде (нитраты, атено-лол);
- 5) предупреждение нового инфаркта миокарда (антиагреганты, антикоагулянты, (3-адреноблокаторы).

В острую фазу инфаркта миокарда рекомендуют, начиная с первых часов, назначать:

- кислород;
- внутривенное медленное введение морфина (5 мг в 10 мл изотонического 0,9% раствора натрия хлорида);
- ацетилсалициловую кислоту внутрь 160—325 мг 1 раз в день;
- по показаниям внутривенно фибринолитическое средство (ал-теплаза, стрептокиназа);
- внутривенное введение нитроглицерина;
- при желудочковой тахикардии или экстрасистолии — внутривенное капельное введение лидокаина;
- при удовлетворительных частоте сокращений сердца и артериальном давлении — медленное (в течение 5 мин) внутривенное введение атенолола (снижает смертность; механизм действия неясен; по-видимому, имеют значение снижение потребности сердца в кислороде, перераспределение коронарного кровотока в пользу ише-мизированного участка миокарда, антиаритмическое действие). При кардиогенном шоке (3-адреноблокаторы противопоказаны).

В дальнейшем для профилактики нового инфаркта миокарда продолжают назначать ацетилсалициловую кислоту, β-адреноблокаторы, нитраты, а также применяют ингибиторы АПФ, при выраженном атеросклерозе — статины.

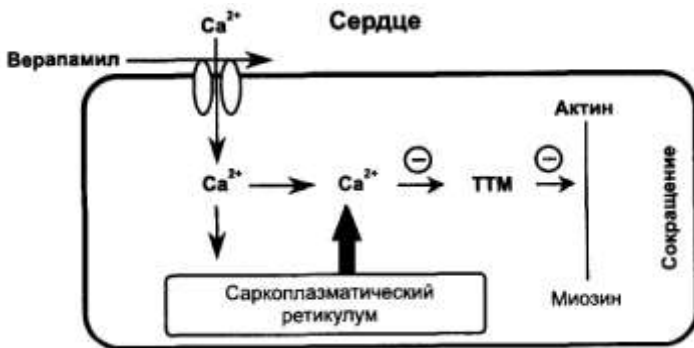


Рис. 43. Механизм отрицательного инотропного действия верапамила. Верапамил блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы и снижает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Уменьшается связывание Ca^{2+} с тропонином С и облегчается тормозное влияние тропонин-тропомиозина на взаимодействие актина и миозина.

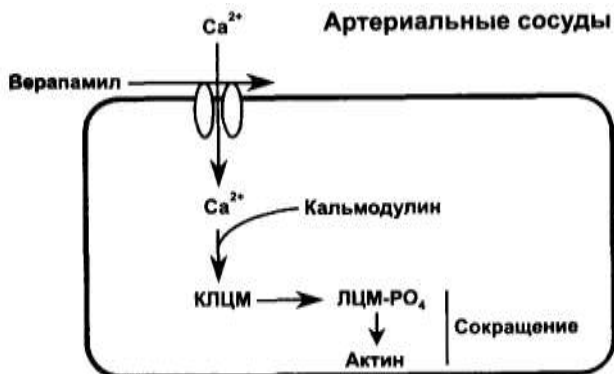


Рис. 44. Механизм расширения артериол при действии верапамила. Верапамил блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы и снижает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Недостаток Ca^{2+} препятствует активации КЛЦМ и фосфорилированию легких цепей миозина.

Таблица 8. Сравнительная характеристика верапамила и нифедипина

Параметры	Верапамил	Нифедипин
Коронарный кровоток	↑	↑↓
Артериальное давление	↓	↑↓
Частота сокращений сердца	↓	↑
Атриовентрикулярная проводимость	↓	-