

В.В. Майский

Фармакология

Учебное
пособие

II-часть

Москва 2003 г.

Оглавление

Глава 17. Гипотензивные средства.....	
17.1. Средства, снижающие влияния симпатической нервной системы (нейротропные гипотензивные средства)	
17.2. Миотропные гипотензивные средства.....	
17.3. Блокаторы кальциевых каналов.....	
17.4. Средства, снижающие активность системы ренин-ангиотензин	
17.5. Диуретики.....	
17.6. Комбинированное применение антигипертензивных средств	
17.7. Средства, применяемые при гипертензивных кризах.....	
Глава 18. Диуретики.....	
18.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев	
18.2. Калийсберегающие диуретики.....	
18.3. Осмотические диуретики.....	
Глава 19. Противоатеросклеротические средства.....	
19.1. Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (гиполипидемические средства).	
19.2. Антиоксиданты.....	
Глава 20. Средства, влияющие на функции органов пищеварения.....	
20.1. Средства, влияющие на аппетит.....	
20.2. Средства, применяемые при язвенной болезни.....	
20.3. Гастрокинетика.....	
20.4. Противорвотные средства.....	
20.5. Желчегонные средства.....	
20.6. Средства, влияющие на моторику кишечника.....	
Глава 21. Средства, влияющие на миометрий.....	
21.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия	
21.2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия.....	
21.3. Средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия	
Глава 22. Средства, влияющие на систему крови.....	
22.1. Средства, влияющие на кроветворение.....	
22.2. Средства, влияющие на тромбообразование.....	
Глава 23. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	
23.1. Препараты гормонов гипофиза и гипоталамуса.....	
23.2. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные средства	
23.3. Препарат гормона паразитовидных желез.....	
23.4. Препараты гормонов поджелудочной железы.....	
23.5. Препараты стероидных гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	
Глава 24. Витаминные препараты.....	
24.1. Препараты водорастворимых витаминов.....	
24.2. Препараты жирорастворимых витаминов.....	
Глава 25. Противовоспалительные средства.....	
25.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).....	
25.2. Препараты 5-аминосалициловой кислоты.....	
25.3. Глюкокортикоиды.....	
25.4. Медленно действующие противоревматоидные средства (противоревматоидные средства, модифицирующие заболевание; базисные средства)	
25.5. Противоподагрические средства.....	
Глава 26. Противоаллергические средства	
26.1. Антигистаминные средства, блокирующие H рецепторы	
26.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток).....	
26.3. Глюкокортикоиды.....	
26.4. Симптоматические противоаллергические средства.....	
Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы.....	
27.1. Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты).....	

27.2. Иммуностимуляторы.....
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА.....
Глава 28. Антисептики.....
28.1. Галогенсодержащие соединения.....
28.2. Соединения ароматического ряда (группа фенола).....
28.3. Соединения алифатического ряда.....
28.4. Красители.....
28.5. Окислители.....
28.6. Производные нитрофурана.....
28.7. Кислоты и щелочи.....
28.8. Соли металлов.....
28.9. Детергенты.....
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....
Глава 29. Противобактериальные средства.....
29.1. Антибиотики.....
29.2. Синтетические противобактериальные средства.....
29.3. Противотуберкулезные средства.....
Глава 30. Противогрибковые средства.....
30.1. Антибиотики.....
30.2. Синтетические противогрибковые средства.....
Глава 31. Противовирусные средства.....
31.1. Иммунизация.....
31.2. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки.....
31.3. Аналоги нуклеотидов (аномальные нуклеотиды).....
31.4. Ингибиторы нейраминидаз.....
31.5. Средства, применяемые при СПИДе.....
31.6. Препараты интерферонов.....
Глава 32. Противопротозойные средства.....
32.1. Противомаларийные средства.....
32.2. Противоамебные средства.....
32.3. Средства, применяемые при трихомониазе.....
32.4. Средства, применяемые при лямблиозе.....
32.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе.....
32.6. Средства, применяемые при лейшманиозе.....
Глава 33. Противогельминтные (противоглистные) средства.....
33.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах.....
33.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах.....
Глава 34. Противобластомные (противоопухолевые) средства.....
34.1. Цитотоксические средства.....
34.2. Гормональные препараты.....
34.3. Ферментные препараты.....
34.4. Препараты цитокинов.....
Глава 35. Взаимодействие лекарственных веществ.....
35.1. Фармакокинетическое взаимодействие.....
35.2. Фармакодинамическое взаимодействие.....
35.3. Смешанное взаимодействие.....
35.4. Химическое и физико-химическое взаимодействие (антидо- тизм).....
35.5. Особые варианты взаимодействия лекарственных веществ.....
35.6. Взаимодействие лекарственных веществ с пищевыми продуктами
Глава 36. Основные принципы терапии отравлений лекарственными средствами
36.1. Прекращение всасывания яда на путях его введения.....
36.2. Инактивация всосавшегося яда.....
36.3. Нейтрализация фармакологического действия яда.....
36.4. Ускоренное выведение яда.....

36.5. Симптоматическая терапия.....

III. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА.....

1. Рецепт.....
2. Твердые лекарственные формы (таблетки, драже, порошки).....
3. Жидкие лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, настойки, экстракты жидкие, новогаленовы препараты, микстуры, линименты)
4. Мягкие лекарственные формы (мази, пасты, суппозитории).....
5. Лекарственные формы для инъекций.....
6. Лекарственные аэрозоли.....

Глава 17. Гипотензивные средства

Гипотензивными средствами называют лекарственные вещества, которые снижают артериальное давление. Чаще всего их применяют при артериальной гипертензии, т.е. при повышенном артериальном давлении. Поэтому эту группу веществ называют также *ан-тигипертензивными средствами*. Артериальная гипертензия — симптом многих заболеваний. Различают первичную артериальную гипертензию, или гипертоническую болезнь (эссенциальная гипертензия), а также вторичные (симптоматические) гипертензии, например, артериальную гипертензию при гломерулонефрите и нефротическом синдроме (почечная гипертензия), при сужении почечных артерий (реноваскулярная гипертензия), феохромоцитоме, гипертальдостеронизме и др.

Во всех случаях стремятся излечить основное заболевание. Но даже если это не удастся, следует удерживать артериальную гипертензию, так как артериальная гипертензия способствует развитию атеросклероза, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям зрения, расстройствам функции почек. Резкое повышение артериального давления - гипертензивный криз может привести к кровоизлиянию в мозг (геморрагический инсульт).

При разных заболеваниях причины артериальной гипертензии различны. В начальной стадии гипертонической болезни артериальная гипертензия связана с повышением тонуса симпатической нервной системы, которое ведет к увеличению сердечного выброса и сужению кровеносных сосудов. В этом случае артериальное давление эффективно снижают вещества, уменьшающие влияния симпатической нервной системы (гипотензивные средства центрального действия, адrenoблокаторы).

При заболеваниях почек, в поздних стадиях гипертонической болезни повышение артериального давления связано с активацией системы ренин-ангиотензин. Образующийся ангиотензин II суживает кровеносные сосуды, стимулирует симпатическую систему, увеличивает выделение альдостерона, который повышает реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах и таким образом задерживает натрия в организме. Следует назначать лекарственные средства, которые снижают активность системы ренин-ангиотензин.

При феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников) выделяемые опухолью адреналин и норадреналин стимулируют работу сердца, суживают кровеносные сосуды. Феохромоцитому удаляют хирургическим путем, но перед операцией, во время операции или, если операция невозможна, снижают артериальное давление с помощью ос-адrenoблокаторов.

Частой причиной артериальной гипертензии может быть задержка в организме натрия в связи с избыточным потреблением поваренной соли и недостаточностью натрийуретических факторов. Повышенное содержание Na^+ в гладких мышцах кровеносных сосудов ведет к сужению сосудов (нарушается функция $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ об-менника: уменьшается вход Na^+ и выход Ca^{2+} ; уровень Ca^{2+} в цитоплазме гладких мышц повышается). В результате повышается артериальное давление. Поэтому при артериальной гипертензии часто применяют диуретики, способные выводить избыток натрия из организма. При артериальной гипертензии любого генеза антигипертензивное действие оказывают митропропные сосудорасширяющие средства.

Считают, что больным с артериальной гипертензией антигипертензивные средства следует применять систематически, предупреждая повышение артериального давления. Для этого целесообразно назначать антигипертензивные средства длительного действия. Чаще всего применяют препараты, которые действуют 24 ч и могут назначаться 1 раз в сутки (атенолол, амлодипин, эналаприл, лозартан, моксонидин).

В практической медицине из антигипертензивных средств чаще всего используют диуретики, β -адrenoблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, а-адrenoблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -рецепторов.

Для купирования гипертензивных кризов внутривенно вводят диазоксид, клонидин, азаметоний, лабеталол, натрия нитропруссид, нитроглицерин. При нетяжелых гипертензивных кризах сублингвально назначают каптоприл, клонидин.

Классификация антигипертензивных средств

I. Средства, снижающие влияния симпатической нервной системы (*нейротропные гипотензивные средства*):

- 1) средства центрального действия,
- 2) средства, блокирующие симпатическую иннервацию.

П. Сосудорасширяющие средства миотропного действия:

- 1) донаторы NO ,
 - 2) активаторы калиевых каналов,
 - 3) препараты с невыясненным механизмом действия.
- III. Блокаторы кальциевых каналов.

IV. Средства, снижающие влияния системы ренин-ангиотензин:

- 1) средства, нарушающие образование ангиотензина II (средства, уменьшающие секрецию ренина, ингибиторы АПФ, ингибиторы вазопептидаз),
- 2) блокаторы AT_1 -рецепторов.

V. Диуретики.

17.1. Средства, снижающие влияния симпатической нервной системы (нейротропные гипотензивные средства)

Высшие центры симпатической нервной системы расположены в гипоталамусе. Отсюда возбуждение передается к центру симпатической нервной системы, расположенному в ростровентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM — rostro-ventrolateral medulla), традиционно называемому сосудодвигательным центром. От этого центра импульсы передаются к симпатическим центрам спинного мозга и далее по симпатической иннервации к сердцу и кровеносным сосудам. Активация этого центра ведет к увеличению частоты и силы сокращений сердца (увеличение сердечного выброса) и к повышению тонуса кровеносных сосудов — повышается артериальное давление.

Снизить артериальное давление можно путем угнетения центров симпатической нервной системы или путем блокады симпатической иннервации. В соответствии с этим нейротропные гипотензивные средства делят на средства центрального и периферического действия.

К гипотензивным средствам центрального действия относят кло-нидин, моксонидин, гуанфацин, метилдопу.

Клонидин (клофелин, гемитон) — α_2 -адреномиметик, стимулирует α_{2A} -адренорецепторы в центре барорецепторного рефлекса в продолговатом мозге (ядра солитарного тракта). При этом возбуждаются центры вагуса (nucleus ambiguus) и тормозные нейроны, которые оказывают угнетающее влияние на RVLM (сосудодвигательный центр). Кроме того, угнетающее влияние клонидина на RVLM связано с тем, что клонидин стимулирует I_1 -рецепторы (имидазолиновые рецепторы).

В результате увеличивается тормозное влияние вагуса на сердце и снижается стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды. Вследствие этого снижается сердечный выброс и тонус кровеносных сосудов (артериальных и венозных) — снижается артериальное давление.

Отчасти гипотензивное действие клонидина связано с активацией пресинаптических α_2 -адренорецепторов на окончаниях симпатических адренергических волокон — уменьшается высвобождение норадреналина.

В более высоких дозах клонидин стимулирует внесинаптические α_{2B} -адренорецепторы гладких мышц кровеносных сосудов (рис. 45) и при быстром внутривенном введении может вызывать кратковременное сужение сосудов и повышение артериального давления (поэтому внутривенно клонидин вводят медленно, в течение 5-7 мин).

В связи с активацией α_2 -адренорецепторов ЦНС клонидин оказывает выраженное седативное действие, потенцирует действие этанола, проявляет анальгетические свойства.

Клонидин — высокоактивное гипотензивное средство (терапевтическая доза при назначении внутрь 0,000075 г); действует около 12 ч. Однако при систематическом применении может вызывать субъективно неприятный седативный эффект (рассеянность мыслей, невозможность сосредоточиться), депрессию, снижение толерантности к алкоголю, брадикардию, сухость глаз, ксеростомию (сухость во рту), конституцию, импотенцию. При резком прекращении приема препарата развивается выраженный синдром отмены: через 18—25 ч артериальное давление повышается, возможен гипертензивный криз. β -Адреноблокаторы усиливают синдром отмены клонидина, поэтому совместно эти препараты не назначают.

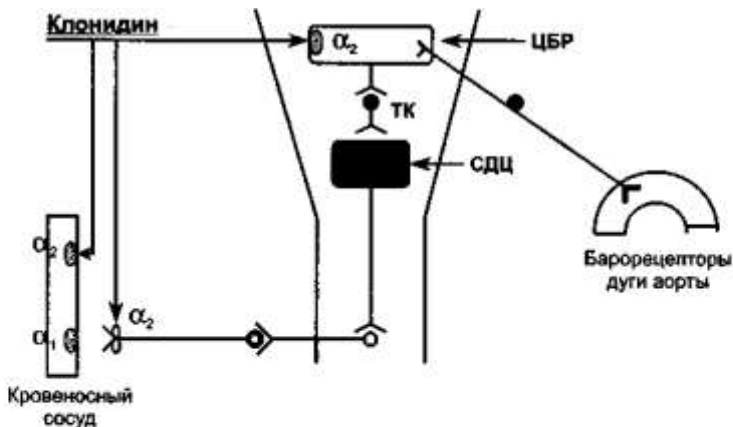


Рис. 45. Механизм влияния клонидина на кровеносные сосуды.

ЦБР – центр барорецепторного рефлекса; СДЦ – сосудодвигательный центр; ТК – тормозные клетки.

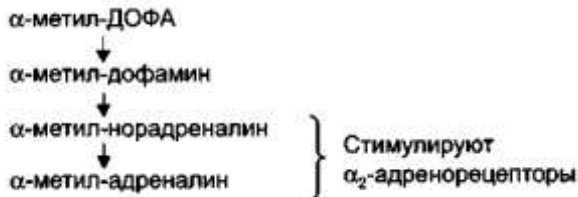
Клонидин стимулирует α_2 -адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса. При этом через тормозные нейроны угнетается сосудодвигательный центр. Клонидин стимулирует α_2 -адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон и уменьшает выделение норадреналина. Клонидин стимулирует внесинаптические α_2 -адренорецепторы и вначале может вызывать сужение кровеносных сосудов.

Применяют клонидин в основном для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах. В этом случае клонидин вводят внутривенно в течение 5—7 мин; при быстром введении возможно повышение артериального давления из-за стимуляции α_2 -адренорецепторов сосудов. Растворы клонидина в виде глазных капель используют при лечении глаукомы (уменьшает продукцию внутриглазной жидкости).

Моксонидин (цинт) стимулирует в продолговатом мозге имидазолиновые I_1 -рецепторы и в меньшей степени α_2 -адренорецепторы. В результате снижается активность сосудодвигательного центра, уменьшается сердечный выброс и тонус кровеносных сосудов -артериальное давление снижается.

Препарат назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии 1 раз в сутки. В отличие от клонидина при применении моксонидина менее выражены седативный эффект, сухость во рту, констипация, синдром отмены.

Гуанфацин (эстулик) аналогично клонидину стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы. В отличие от клонидина не влияет на I_1 -рецепторы. Длительность гипотензивного эффекта около 24 ч. Назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Синдром отмены выражен



меньше, чем у клонидина.

Метилдопа (допегит, альдомет) по химической структуре — α -метил-ДОФА. Препарат назначают внутрь. В организме метилдопа превращается в метилнорадреналин, а затем в метиладреналин, которые стимулируют α_2 -адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса.

Метаболизм метилдопы

Гипотензивный эффект препарата развивается через 3—4 ч и продолжается около 24 ч.

Побочные эффекты метилдопы: головокружение, седативное действие, депрессия, заложенность но-

са, брадикардия, сухость во рту, тошнота, констипация, нарушения функции печени, лейкопения, тромбоцитопения. В связи с блокирующим влиянием α -метил-дофамина на дофаминергическую передачу возможны: паркинсонизм, повышенная продукция пролактина, галакторея, аменорея, импотенция (пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов). При резком прекращении приема препарата синдром отмены проявляется через 48 ч.

Средства, блокирующие периферическую симпатическую иннервацию.

Для снижения артериального давления симпатическая иннервация может быть блокирована на уровне: 1) симпатических ганглиев, 2) окончаний постганглионарных симпатических (адренергических) волокон, 3) адренорецепторов сердца и кровеносных сосудов. Соответственно применяют ганглиоблокаторы, симпатолитики, ад-реноблокаторы.

Ганглиоблокаторы - **гексаметония бензосульфат** (бензо-гексоний), **азаметоний** (пентамин), **триметафан** (арфонад) блокируют передачу возбуждения в симпатических ганглиях (блокируют N_N -холинорецепторы ганглионарных нейронов), блокируют N_N -холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и уменьшают выделение адреналина и норадреналина. Таким образом, ганглиоблокаторы уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации и катехоламинов на сердце и кровеносные сосуды. Происходит ослабление сокращений сердца и расширение артериальных и венозных сосудов — артериальное и венозное давление снижается. Одновременно ганглиоблокаторы блокируют парасимпатические ганглии; таким образом устраняют тормозное влияние блуждающих нервов на сердце и обычно вызывают тахикардию.

Для систематического применения ганглиоблокаторы мало пригодны из-за побочных эффектов (выраженная ортостатическая гипотензия, нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия; возможна атония кишечника и мочевого пузыря, нарушение половых функций).

Гексаметоний и азаметоний действуют 2,5—3 ч; вводятся внутримышечно или под кожу при гипертензивных кризах. Азаметоний вводят также внутривенно медленно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида при гипертензивном кризе, отеке мозга, легких на фоне повышенного артериального давления, при спазмах периферических сосудов, при кишечной, печеночной или почечной коликах.

Триметафан действует 10—15 мин; вводится в растворах внутривенно капельно для управляемой гипотензии при хирургических операциях.

Симпатолитики — **резерпин**, **гуанетидин** (октадин) уменьшают выделение норадреналина из окончаний симпатических волокон и таким образом снижают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды — снижается артериальное и венозное давление. Резерпин снижает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС, а также содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках. Гуанетидин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не изменяет содержания катехоламинов в надпочечниках.

Оба препарата отличаются длительностью действия: после прекращения систематического приема гипотензивный эффект может сохраняться до 2 нед. Гуанетидин значительно эффективнее резерпина, но из-за выраженных побочных эффектов применяется редко.

В связи с избирательной блокадой симпатической иннервации преобладают влияния парасимпатической нервной системы. Поэтому при применении симпатолитиков возможны: брадикардия, повышение секреции HCl (противопоказаны при язвенной болезни), диарея. Гуанетидин вызывает значительную ортостатическую гипотензию (связана со снижением венозного давления); при применении резерпина ортостатическая гипотензия мало выражена. Резерпин снижает уровень моноаминов в ЦНС, может вызывать седативный эффект, депрессию.

α_1 -Адреноблокаторы уменьшают способствующее влияние симпатической иннервации на кровеносные сосуды (артерии и вены). В связи с расширением сосудов снижается артериальное и венозное давление; сокращения сердца рефлекторно учащаются.

α_1 -Адреноблокаторы — **празозин** (минипресс), **доксазозин**, **тера-зозин** назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Празозин действует 10—12 ч, доксазозин и теразозин — 18—24 ч.

Побочные эффекты α_1 -адреноблокаторов: головокружение, заложенность носа, умеренная ортостатическая гипотензия, тахикардия, учащенное мочеиспускание.

α_2 -Адреноблокатор **фентоламин** применяют при феохромоцитоме перед операцией и во время операции удаления феохромоцитомы, а также в случаях, когда операция невозможна.

β -Адреноблокаторы — одна из наиболее употребительных групп антигипертензивных средств. При систематическом применении вызывают стойкий гипотензивный эффект, препятствуют резким подъемам артериального давления, практически не вызывают ортостатической гипотензии, обладают по-

мимо гипотензивных свойств, антиангинальными и противоаритмическими свойствами.

β -Адреноблокаторы ослабляют и урежают сокращения сердца — систолическое артериальное давление снижается. Одновременно β -адреноблокаторы суживают кровеносные сосуды (блок β_2 -адрено-рецепторов). Поэтому при однократном применении р-адреноблока-торов среднее артериальное давление снижается обычно незначительно (при изолированной систолической гипертензии артериальное давление может снизиться и после однократного применения β -адре-ноблокаторов).

Однако если р-адреноблокаторы применяют систематически, то через 1 —2 нед сужение сосудов сменяется их расширением — артериальное давление снижается. Расширение сосудов объясняют тем, что при систематическом применении р-адреноблокаторов в связи с уменьшением сердечного выброса восстанавливается барорецептор-ный депрессорный рефлекс, который при артериальной гипертензии бывает ослаблен. Кроме того, расширению сосудов способствуют уменьшение секреции ренина юктагломерулярными клетками почек (блок β_1 -адренорецепторов), а также блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов в окончаниях адренергических волокон и уменьшение выщеления норадреналина.

Для систематического лечения артериальной гипертензии чаще применяют β_1 -адреноблокаторы длительного действия — **атенолол** (тенормин; действует около 24 ч), **бетаксолол** (действует до 36 ч).

Побочные эффекты р-адреноблокаторов: брадикардия, сердечная недостаточность, затруднение атриовентрикулярной проводимости, снижение уровня ЛПВП в плазме крови, повышение тонуса бронхов и периферических сосудов (менее выражено у β_1 -адреноблокаторов), усиление действия гипогликемических средств, снижение физической активности.

$\alpha_2 \beta$ -Адреноблокаторы - **лабеталол** (трандат), **карведилол** (дилатренд) уменьшают сердечный выброс (блок р-адренорецепто-ров) и снижают тонус периферических сосудов (блок а-адренорецепторов). Препараты применяют внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Лабеталол, кроме того, вводят внутривенно при гипертензивных кризах.

Карведилол применяют также при хронической сердечной недостаточности .

17.2. Миотропные гипотензивные средства

Миотропными гипотензивными средствами называют вещества, которые оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие

мышцы кровеносных сосудов; при этом сосуды расширяются, артериальное давление снижается.

Среди миотропных гипотензивных средств выделяют:

- донаторы N0;
- активаторы калиевых каналов;
- препараты с неизвестным механизмом действия.

Донаторы N0 — лекарственные средства, при метаболизме которых высвобождается оксид азота (N0), идентичный эндотелиально-му релаксирующему фактору. К препаратам этой группы относят нитроглицерин и нитропруссид натрия. При метаболизме нитроглицерина выделение N0 обусловлено действием тиоловых ферментов, с истощением которых связывают быстрое привыкание к нитроглицерину. Нитропруссид натрия высвобождает N0 спонтанно; привыкания к препарату не развивается.

N0 стимулирует гуанилатциклазу гладких мышц сосудов; повышается уровень цГМФ, который активирует протеинкиназу G. Под влиянием протеинкиназы G фосфорилируется фосфоламбан мембраны саркоплазматического ретикулума. При этом активность фос-фоламбана снижается. Уменьшается ингибирующее влияние фос-фоламбана на Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума. При действии Ca^{2+} -АТФазы ионы Ca^{2+} переносятся из цитоплазмы в сар-коплазматический ретикулум, содержание Ca^{2+} в цитоплазме снижается.

Снижение содержания Ca^{2+} в цитоплазме ведет к расслаблению гладких мышц кровеносных сосудов (уменьшается стимулирующее влияние комплекса Ca^{2+} -кальмодулин на киназу легких цепей миозина).

Нитроглицерин используют в основном при ИБС. Нитроглицерин расширяет преимущественно венозные и в меньшей степени артериальные сосуды (считают, что уровень тиоловых ферментов, под влиянием которых из нитроглицерина высвобождается N0, в венах выше, чем в артериях).

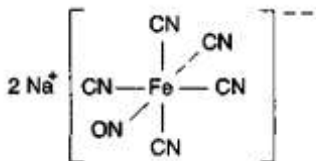
В качестве гипотензивного средства раствор нитроглицерина вводят внутривенно капельно. Препарат применяют для купирования гипертензивных кризов, а также для уменьшения нагрузки на сердце

при острой сердечной недостаточности.

Нитропруссид натрия — одно из самых эффективных сосудорасширяющих и гипотензивных средств. В отличие от нитроглицерина нитропруссид натрия расширяет в равной степени артериальные и венозные сосуды. Растворы натрия нитропрussaида вводят внутривенно капельно (при одномоментном введении длительность действия — около 3 мин).

Препарат применяют при гипертензивных кризах, острой лево-желудочковой недостаточности, а также для управляемой гипотензии при хирургических операциях.

Нитропруссид натрия — цианистое соединение.



При его метаболизме, помимо NO высвобождается цианид, который под влиянием роданазы печени быстро превращается в малотоксичный тиоцианат (при заболеваниях печени могут проявиться токсические эффекты цианида — метаболический ацидоз, рвота, нарушение дыхания, потеря сознания). Экскреция тиоцианата медленная ($t_{1/2}$ 3 дня) и при длительном внутривенном введении нитропрussaида натрия происходит кумуляция тиоцианата и начинает проявляться его токсическое действие — звон в ушах, нарушение зрения, дезориентация, делирий, судороги. Поэтому не рекомендуют проводить внутривенное капельное введение натрия нитропрussaида более 18—34 ч.

Активаторы калиевых каналов — diaзоксид, миноксидил избирательно расширяют артериальные сосуды и снижают артериальное давление; частота сокращений сердца рефлекторно повышается.

Расширение артериальных сосудов связано с активацией K^+ -каналов в мембранах гладкомышечных волокон артерий. При этом увеличивается выход K^+ из клеток и развивается гиперполяризация клеточной мембраны. На фоне гиперполяризации затрудняется открытие потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, нарушается кальций-зависимое сокращение гладких мышц артерий — артериальное давление снижается.

Из активаторов калиевых каналов применяют в основном **диазоксид** (гиперстат). Препарат вводят при гипертензивных кризах внутривенно в течение 30 с. При более медленном введении эффективность diaзоксидa снижается, так как препарат почти полностью (на 94%) связывается с белками плазмы крови (по той же причине diaзоксид мало эффективен при приеме внутрь). Длительность действия diaзоксидa - 4—20 ч.

Побочные эффекты diaзоксидa: артериальная гипотензия, головокружение, гиперемия кожи, гиперликемия (снижение секреции инсулина из-за активации калиевых каналов).

Миноксидил (лонитен) — одно из самых эффективных гипотензивных средств для приема внутрь. Длительность действия около 24 ч.

В качестве реакции на снижение артериального давления рефлекторно активируется симпатическая иннервация — возникает выраженная рефлекторная тахикардия, повышается активность системы ренин—ангиотензин—альдостерон, вследствие чего происходит задержка в организме Na^+ и воды. Поэтому миноксидил назначают совместно с β -адреноблокаторами и диуретиками.

При применении миноксидила возможны повышение давления в легочной артерии, выпот в полости перикарда, гипертрихоз. Поэтому миноксидил назначают только в случаях тяжелой артериальной гипертензии при неэффективности других антигипертензивных средств.

Миотропные средства с неизвестным механизмом действия. **Гид-ралазин** (апрессин) избирательно расширяет артериальные сосуды, снижает артериальное давление. Механизм миотропного действия не выяснен. Из-за снижения артериального давления возникает рефлекторная тахикардия, активируется система ренин—ангиотензин—альдостерон. Повышенная секреция альдостерона ведет к задержке в организме натрия и воды. Препарат целесообразно комбинировать с веществами, снижающими влияние симпатической иннервации (β -адреноблокаторы, резерпин) и диуретиками.

Применяют гидралазин для систематического лечения тяжелых форм артериальной гипертензии (назначают внутрь), при гипертензивных кризах, эклампсии (вводят внутривенно).

Побочные эффекты гидралазина: головокружение, головная боль, гиперемия лица, заложенность носа, тахикардия, постуральная гипотензия, обострение ИБС, тошнота, рвота, диарея, кожные высыпа-

ния, парестезии, протеинурия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. При длительном применении гидралазина в больших дозах возможно развитие синдрома системной красной волчанки (чаще у женщин и «медленных ацетиляторов»).

Дигидралазин сходен по свойствам с гидралазином. В комбинации с резерпином и гидрохлоротиазидом входит в состав таблеток «Адельфан - Эзидрекс».

Бевдазол (дибазол) — спазмолитик миотропного действия. Расширяет кровеносные сосуды, умеренно снижает артериальное давление. Вводят внутривенно при гипертензивных кризах (при приеме внутрь гипотензивное действие незначительно).

Внутрь бендазол назначают в связи с его способностью стимулировать функции спинного мозга и оказывать умеренное иммуностимулирующее действие.

Магния сульфат при внутримышечном или внутривенном введении вызывает выраженный гипотензивный эффект, который связан с миотропным сосудорасширяющим действием, а также с угнетающим влиянием на сосудодвигательный центр и передачу возбуждения в симпатических ганглиях.

Магния сульфат вводят внутримышечно при гипертензивных кризах. Возможно внутривенное введение препарата, но при этом повышается риск угнетения центра дыхания (наркотическое действие).

В связи с противосудорожными и гипотензивными свойствами магния сульфат применяют при эклампсии (поздний токсикоз беременности, который сопровождается судорогами и повышением артериального давления).

Магния сульфат не рекомендуют применять во время родов, так как препарат ослабляет сокращения миометрия.

17.3. Блокаторы кальциевых каналов

Вещества этой группы блокируют потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, которые имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды (действие на венозные сосуды незначительно, поэтому блокаторы кальциевых каналов практически не вызывают ортостатической гипотензии). Кроме того, эти препараты оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противовосклеротическое действие. Среди блокаторов кальциевых каналов выделяют дигидропиридины, фенилалкиламины и бензотиазепины.

Дигидропиридины - нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин, низолдипин, израдипин действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени на сердце.

Нифедипин (фенигидин, коринфар, адалат) расширяет артериальные сосуды и снижает артериальное давление.

Действие нифедипина на сердце складывается из 2 компонентов — прямого и рефлекторного. В экспериментах на изолированном сердце нифедипин ослабляет и урежает сокращения сердца. В целом организме при действии нифедипина снижается артериальное давление и в связи с этим возникает рефлекторная тахикардия. Ударный объем сердца не меняется, но у больных с сердечной недостаточностью нифедипин может снижать сократимость миокарда.

Препарат назначают внутрь; продолжительность действия 6-8 ч. При непродолжительном лечении артериальной гипертензии, вазоспастической стенокардии, синдроме Рейно нифедипин назначают 3 раза в сутки.

Для систематического лечения артериальной гипертензии рекомендуют только препараты нифедипина длительного действия (таб-летки-ретард), которые действуют 24 ч и назначаются 1 раз в сутки (препараты короткого действия при систематическом применении увеличивают смертность больных, по-видимому, в связи с колебаниями артериального давления).

В настоящее время не рекомендуют сублингвальное применение нифедипина при гипертензивном кризе, так как у некоторых больных это вызывает чрезмерное снижение артериального давления.

Побочные эффекты нифедипина: тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица, тошнота, конституция, периферические отеки, в частности, отеки лодыжек (в области артерио-венозных шунтов расширяются артерии, но не вены; недостаточен венозный отток), парестезии, миалгии, учащенное мочеиспускание.

Для систематического длительного лечения артериальной гипертензии рекомендуют дигидропиридины длительного действия — **амлодипин** (норваск), **фелодипин** (плендил), **лацидипин**, которые действуют 24 ч, и назначают 1 раз в сутки. Для уменьшения тахикардии дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов рекомендуют комбинировать с β -адреноблокаторами.

Нимодипин — высоколипофильный блокатор кальциевых каналов; легко проникает через гематоэн-

цефалический барьер. Применяется для уменьшения неврологических нарушений, связанных со спазмами сосудов головного мозга после субарахноидальной геморрагии.

Фенил ал киламины — верапамил, галлонам ил действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени на артериальные сосуды. В отличие от дигидропиридинов эти препараты при системном действии ослабляют и урежают сокращения сердца, затрудняют ат-риовентрикулярную проводимость. Фенилалкиламины не следует комбинировать с β -адреноблокаторами.

Верапамил (изоптин) урежает и ослабляет сокращения сердца, затрудняет атриовентрикулярную проводимость, расширяет мелкие коронарные сосуды (увеличивает объемную скорость коронарного кровотока), умеренно расширяет периферические артерии. В высоких дозах верапамил эффективно снижает артериальное давление; гипотензивный эффект обусловлен снижением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. Препарат действует 6—8 ч.

Для систематического лечения артериальной гипертензии применяют таблетки верапамила с длительным высвобождением препарата (таблетки-ретард); назначают 1 раз в сутки на ночь.

Верапамил эффективен при вазоспастической стенокардии, суправентрикулярных тахикардиях.

В качестве антигипертензивного средства верапамил показан больным с сопутствующей коронарной недостаточностью, сердечными аритмиями.

Побочные эффекты верапамила: брадикардия, сердечная недостаточность, нарушения атриовентрикулярной проводимости, головокружение, тошнота, констипация, периферические отеки (в основном отеки лодыжек), которые связаны с расширением артериол, но не венул. Верапамил не рекомендуют применять вместе с β -адреноблокаторами, так как в этом случае усугубляются сердечная недостаточность, брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Бензотиазепины. **Дилтиазем** по сравнению с дигидропиридином в большей степени влияет на сердце и меньше на артериальные сосуды, а по сравнению с верапамилем больше влияет на артериальные сосуды и меньше на сердце.

Препарат назначают 2—3 раза в сутки (таблетки-ретард — 1 раз в сутки) при артериальной гипертензии, вазоспастической стенокардии и суправентрикулярных тахикардиях.

17.4. Средства, снижающие активность системы ренин-ангиотензин

Во многих случаях артериальная гипертензия связана с повышением активности системы ренин-ангиотензин. Юкстагломерулярные клетки (расположены около приводящих артериол почечных клубочков) в ответ на снижение кровоснабжения почек, на стимуляцию симпатической иннервации выделяют ренин, способствующий образованию ангиотензина I, из которого под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образуется ангиотензин II.

Ангиотензин II стимулирует:

- 1) ангиотензиновые AT_1 -рецепторы кровеносных сосудов (вызывает сужение сосудов);
- 2) симпатическую иннервацию сердца и сосудов (стимулируются центры симпатической иннервации, симпатические ганглии, пресинаптические ангиотензиновые рецепторы окончаний адренергических волокон и увеличивается выделение норадреналина);
- 3) секрецию альдостерона клетками коры надпочечников.

Все это способствует повышению артериального давления. Система ренин—ангиотензин активируется также при сердечной недостаточности, что создает дополнительную нагрузку на сердце. В медицинской практике используют в основном 3 возможности снижения активности системы ренин—ангиотензин:

- 1) уменьшение секреции ренина — β -адреноблокаторы;
- 2) нарушение образования ангиотензина II — ингибиторы АПФ, ингибиторы вазопептидаз;
- 3) нарушение действия ангиотензина II - блокаторы AT_1 -рецепторов.

17.4.1. Средства, уменьшающие секрецию ренина

Секрецию ренина снижают вещества, которые уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на юкстагломерулярные клетки, продуцирующие ренин. Эти клетки содержат β_1 -адрено-рецепторы, поэтому одним из компонентов механизма гипотензивного действия β -адреноблокаторов является уменьшение секреции ренина.

17.4.2. Ингибиторы АПФ

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, а также инактивирует брадикинин, который расширяет кровеносные сосуды и раздражает чув-

ствительные рецепторы.

Ингибиторы АПФ препятствуют образованию ангиотензина II. В связи с этим:

- 1) уменьшается сосудосуживающее действие ангиотензина II;
- 2) уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на симпатическую нервную систему;
- 3) уменьшается стимулирующее влияние ангиотензина II на синтез и секрецию альдостерона (при снижении секреции альдостерона увеличивается выведение из организма Na^+ и задерживается выведение K^+).

Кроме того, при ингибировании АПФ устраняется инактивирующее влияние АПФ на брадикинин — уровень брадикинина повышается. Брадикинин оказывает сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость сосудов, стимулирует чувствительные нервные окончания.

Снижение уровня ангиотензина II, выведение Na^+ и повышение уровня брадикинина ведут к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Частота сокращений сердца при этом мало меняется.

По сравнению с другими антигипертензивными средствами ингибиторы АПФ имеют ряд преимуществ:

- 1) оказывают стойкий гипотензивный эффект;
- 2) не вызывают задержки натрия и воды;
- 3) не вызывают ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии;
- 4) для этих препаратов не характерно развитие толерантности при повторном применении;
- 5) не выражен синдром отмены.

Ингибиторы АПФ каптоприл, лизиноприл, эналаприл, перин-доприл и др. применяют:

- 1) при артериальной гипертензии,
- 2) при хронической застойной сердечной недостаточности.

При артериальной гипертензии ингибиторы АПФ особенно эффективны, если повышение артериального давления связано с активацией системы ренин—ангиотензин (почечная гипертензия, поздние стадии гипертонической болезни). Ингибиторы АПФ можно применять при артериальной гипертензии, связанной со стенозом артерии одной из почек, но они противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий (уменьшают клубочковую фильтрацию в связи с уменьшением сосудосуживающего действия ангиотензина II на эфферентные артериолы почечных клубочков).

При хронической застойной сердечной недостаточности ингибиторы АПФ, расширяя артериальные и венозные сосуды, снижают соответственно постнагрузку и преднагрузку на сердце. При этом недостаточное сердце начинает сокращаться более продуктивно — сердечный выброс увеличивается.

Ингибиторы АПФ оказываются полезными в постинфарктном периоде: улучшают сократительную функцию сердца, снижают смертность.

Каптоприл (капотен, тензиомин) назначают внутрь. Длительность действия 6—8 ч. Для более быстрого снижения артериального давления (при нетяжелом гипертензивном кризе) препарат применяют сублингвально. Помимо артериальной гипертензии, каптоприл применяют при хронической сердечной недостаточности.

Побочные эффекты каптоприла:

- артериальная гипотензия при первом применении, особенно на фоне дегидратации (действие диуретиков, чрезмерное потоотделение);

- сухой кашель; I
- крапивница, кожный зуд; I действие брадикинина
- ангионевротический отек; I

- головная боль, головокружение;
- нарушения вкуса, тошнота, рвота, диарея или констипация;
- гиперкалиемия (уменьшение продукции альдостерона);
- протеинурия (особенно у больных с нарушениями функции почек);
- парестезии;
- нейтропения;
- снижение либидо.

Лизиноприл действует 24 ч; назначается 1 раз в сутки.

Эналаприл (ренитек) — пролекарство; хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; превращается в активный эналаприлат. Длительность действия 24 ч.

Эналаприлат при артериальной гипертензии вводят внутривенно капельно. Сходными с эналаприлом свойствами обладают **периндоприл** (пре-стариум), **раамирил** (тритаце), **трандолаприл** (гоптен), **фозиноприл**, **моксиприл**. Побочные эффекты указанных ингибиторов АПФ сходны с побочными эффектами каптоприла.

17.4.3. Ингибиторы вазопептидаз

К вазопептидазам относят АПФ и нейтральную эндопептидазу, которая инактивирует атриальный натрийуретический пептид. Так как с недостаточностью атриального натрийуретического пептида связаны задержка натрия в организме и повышение артериального давления, для снижения артериального давления были предложены ингибиторы нейтральной эндопептидазы.

Особый интерес представляет **омапатрилат**, который ингибирует и нейтральную эндопептидазу, и АПФ. Препарат назначают внутрь при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

17.4.4. Блокаторы АТ₁-рецепторов

Действие ангиотензина II связано с его влиянием на ангиотен-зиновые рецепторы, которые обозначают как АТ₁-рецепторы и АТ₂-рецепторы.

Лозартан (козаар), **валсартан** препятствуют действию ангиотензина II на АТ₁-рецепторы сосудов, симпатической иннервации и коры надпочечников. При этом увеличивается действие ангиотензина II на АТ₂-рецепторы; с этим связывают способность препаратов уменьшать гипертрофию миокарда и пролиферацию гладких мышц сосудов (табл. 9).

Применяют лозартан и валсартан для систематического лечения артериальной гипертензии, особенно при непереносимости ингибиторов АПФ.

Таблица 9. Эффекты ангиотензина II

АТ₁-рецепторы	АТ₂-рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Стимуляция симпатической нервной системы	Натрийуретическое действие
Стимуляция продукции альдостерона	Уменьшение пролиферации кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов
Гипертрофия кардиомиоцитов	Стимуляция апоптоза
Пролиферация гладких мышц сосудов	

Препараты назначают внутрь 1 раз в день.

Другие препараты этой группы — **кандесартан**, **ирбесартан**, **тел-мисартан** обладают сходными с лозартаном свойствами.

В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы АТ₁-рецепторов не влияют на уровень брадикинина и вызывают меньше побочных эффектов. В частности, эти препараты не вызывают сухой кашель, при их применении ангионевротический отек бывает редко. Так же, как и ингибиторы АПФ, блокаторы АТ₁-рецепторов могут вызывать гиперкалиемию. Возможны нарушения функции печени.

17.5. Диуретики

В качестве антигипертензивных средств применяют салуретики (диуретики, которые выводят избытки Na⁺ и Cl⁻) — гидрохлороти-азид, хлорталидон, фуросемид и др., а также антагонист альдостерона — спиронолактон.

При систематическом назначении больным с артериальной гипертензией мочегонных средств из групп тиазидов, тиазидоподоб-ных диуретиков, петлевых диуретиков в первые дни уменьшается Объем плазмы крови, что ведет к снижению артериального давления. В дальнейшем объем плазмы крови восстанавливается, а артериальное давление остается сниженным за счет расширения кровеносных сосудов. Сосудорасширяющий эффект диуретиков объясняют выведением из организма ионов Na⁺. При сниженном содержании Na⁺ в гладких мышцах кровеносных сосудов ускоряется обмен внеклеточного Na⁺ на внутриклеточные ионы Ca²⁺. Уменьшение уровня Ca²⁺ в цитоплазме гладкомышечных волокон ведет к расслаблению мышц и расширению сосудов.

В качестве антигипертензивных средств диуретики назначают систематически в небольших дозах, обычно 1 раз в сутки, для выведения из организма *избытка* Na⁺. При более высоких дозах уве-

личивается диуретический, но не гипотензивный эффект диуретиков.

Для быстрого снижения артериального давления применяют **фуросемид** (лазикс), для длительного систематического лечения — **гидрохлоротиазид** (дихлотиазид, гипотиазид), **хлорталидон** (оксодолин, гигротон) и др.

При артериальной гипертензии диуретики можно применять в порядке монотерапии. Однако чаще их сочетают с другими средствами, снижающими артериальное давление. При систематическом применении многих гипотензивных средств (гипотензивные средства центрального действия, адrenoблокаторы, симпатолитики, сосудорасширяющие средства миотропного действия) задерживается выведение Na^+ из организма. Это ведет к задержке выведения воды, отекам, а также снижает эффективность гипотензивных средств. Диуретики сочетают со многими гипотензивными средствами для потенцирования их действия и уменьшения побочных эффектов.

17.6. Комбинированное применение антигипертензивных средств

При лечении артериальной гипертензии нередко комбинируют препараты с разными фармакологическими свойствами для увеличения антигипертензивного эффекта и/или для уменьшения побочного действия.

Большинство антигипертензивных средств при систематическом применении вызывают задержку в организме Na^+ и воды; это ограничивает их гипотензивную эффективность. Поэтому такие препараты комбинируют с тиазидами, тиазидоподобными или петлевыми диуретиками. Например, для систематического лечения артериальной гипертензии применяют комбинированный препарат **тенорик**, содержащий длительно действующий β -адrenoблокатор атенолол и длительно действующий диуретик хлорталидон.

Дигидропиридины для уменьшения тахикардии комбинируют с β -адrenoблокаторами, ингибиторы АПФ для уменьшения гиперкалиемии — с тиазидными диуретиками.

В то же время некоторые антигипертензивные средства не следует комбинировать, например, верапамил и β -адrenoблокаторы (увеличение брадикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости), ингибиторы АПФ и калийсберегающие диуретики (увеличение гиперкалиемии), гидралазин и дигидропиридины (увеличение тахикардии).

17.7. Средства, применяемые при гипертензивных кризах

При гипертензивных кризах в связи с опасностью инсульта применяют гипотензивные средства, которые оказывают быстрый гипотензивный эффект. При нетяжелых кризах иногда ограничиваются суб-лингвальным назначением клонидина, каптоприла. При значительном повышении артериального давления растворы гипотензивных средств вводят парентерально, часто внутривенно (диазоксид, клонидин, ла-беталол, нитропруссид натрия, эналаприлат, фуросемид).

Глава 18. Диуретики

Диуретики (мочегонные средства) применяют в основном:

- 1) для уменьшения отеков (при сердечной недостаточности, заболеваниях почек),
- 2) для снижения артериального давления при артериальной гипертензии,
- 3) для выведения токсичных веществ из организма при отравлениях.

Отеки могут развиваться при сердечной недостаточности, заболеваниях почек и ряде других патологических состояний. В большинстве случаев отеки связаны с задержкой в организме натрия. Ионы Na^+ осмотически высокоактивны; осмотическое давление в межклеточной жидкости определяется в основном содержанием ионов Na^+ . Поэтому для уменьшения отеков надо прежде всего выводить из организма избыток Na^+ . Именно так и действуют диуретики, применяемые при отеках.

Артериальная гипертензия также может быть связана с задержкой в организме натрия. При повышении содержания ионов Na^+ в гладких мышцах сосудов нарушается функция $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (вход 3 Na^+ и выход 1 Ca^{2+}): ионы Na^+ не входят в клетку, а ионы Ca^{2+} не выходят из клеток. Содержание Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов повышается; комплекс Ca^{2+} -кальмодулин стимулирует киназу легких цепей миозина; фосфорилированные легкие цепи миозина взаимодействуют с актином; гладкие мышцы сосудов сокращаются; сосуды суживаются. Это ведет к повышению артериального давления.

Диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств, выводят из организма избыток Na^+ ; содержание Na^+ в гладких мышцах сосудов снижается. Это ведет к расширению сосудов и снижению артериального давления.

При отравлении токсичными веществами, которые выводятся почками хотя бы частично в неизменном виде, для ускоренного удаления этих веществ из организма применяют метод форсированного диуреза. Внутривенно вводят 1-2 л изотонического раствора («водная нагрузка»), а затем назначают высокоэффективный диуретик. Измеряют диурез и продолжают введение изотонического раствора с той же скоростью, с которой жидкость удаляется из организма. Вместе с жидкостью из организма выводится токсичное вещество. В этом случае используют способность диуретиков выводить из организма воду.

Таким образом, в медицинской практике используют в основном способность диуретиков выводить из организма Na^+ и воду.

Диуретики увеличивают выведение Na^+ и воды за счет нарушения их обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах. Большинство диуретиков первично нарушает реабсорбцию ионов Na^+ и вторично - реабсорбцию воды. Осмотические диуретики первично нарушают реабсорбцию воды и вторично - реабсорбцию ионов Na^+ .

Основной структурной единицей почек является нефрон (рис. 46). Через межклеточные промежутки эндотелия капилляров клубочков происходит фильтрация плазмы крови. Фильтрат поступает в канальцы нефрона, где 99% фильтрата подвергается обратному всасыванию (реабсорбции).

Для того, чтобы увеличить выведение из организма Na^+ и воды, наиболее целесообразно уменьшить их реабсорбцию.

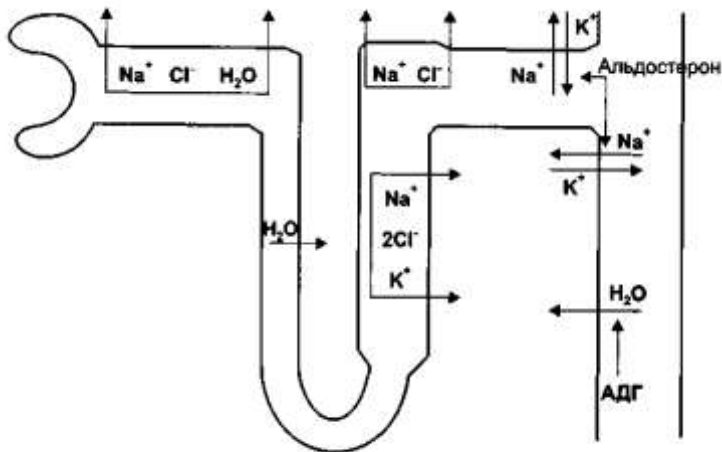


Рис. 46. Схема нефрона.

В проксимальных канальцах реабсорбируются ионы Na^+ , Cl^- и связанная с ними вода; осмотическое давление фильтрата остается таким же, как осмотическое давление плазмы крови. В нисходящей части петли Генле реабсорбируется только вода; осмотическое давление фильтрата повышается. В толстом сегменте восходящей части петли Генле происходит совместная реабсорбция (ко-транспорт) Na^+ , K^+ , 2Cl^- , а также Ca^{2+} и Mg^{2+} ; вода в этом отделе не реабсорбируется и осмотическое давление фильтрата снижается.

В начальном отделе дистальных канальцев реабсорбируются Na^+ и Cl^- ; вода не реабсорбируется, происходит еще большее разведение фильтрата (поэтому этот отдел называют «разводящим сегментом»).

В конечном отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок реабсорбция Na^+ сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) ионов K^+ . Чем больше реабсорбируются ионы Na^+ , тем больше выделяется K^+ (рис. 47). Этот процесс стимулирует гормон коры надпочечников — альдостерон.

В эпителии клеток дистального отдела дистальных канальцев базо-латеральная мембрана непроницаема для ионов Na^+ и ее мембранный потенциал равен примерно -75 мВ . Апикальная мембрана (обращена в просвет канальцев) проницаема для ионов Na^+ ; ионы Na^+ поступают в клетки эпителия и потенциал апикальной мембраны снижается примерно до -60 мВ . Из клетки ионы Na^+ удаляются Na^+ , K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны.

Концентрация ионов K^+ в клетке значительно выше, чем во внеклеточном пространстве. Ионы K^+ выделяются (секретируются) через апикальную мембрану в просвет канальцев по трансэпителиальному потенциалу (разница между потенциалами базолатеральной и апикальной мембран). Чем больше реабсорбируется Na^+ , тем меньше потенциал апикальной мембраны, тем выше трансэпителиальный потенциал, тем больше секреция K^+ . Таким же образом в дистальных канальцах увеличивается секреция Mg^{2+} .

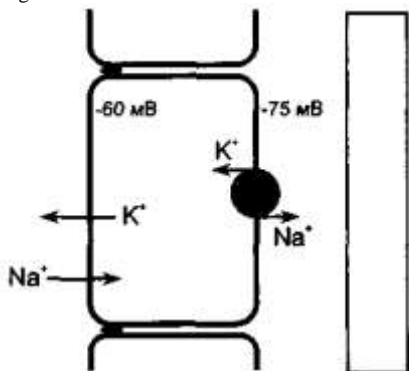


Рис. 47. Реабсорбция натрия и секреция калия в дистальных канальцах.

Апикальная мембрана (в отличие от базальной мембраны) проницаема для Na^+ . При реабсорбции Na^+ потенциал апикальной мембраны снижается и это облегчает выделение K^+ в просвет канальцев. Альдостерон увеличивает количество Na^+ -каналов и стимулирует Na^+ , K^+ -АТФазу базальной мембраны.

Классификация диуретиков

I Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Гидрохлоротиазид	} Производные бензотиадиазина (тиазиды)
Циклометиазид	
Бендрофлуметиазид	
Метиклотиазид	
Хлорталидон	} Тиазидоподобные диуретики
Метолазон	
Клопамид	
Индаламид	
Фуросемид	} «Петлевые диуретики»
Буметанид	
Торасемид	
Этакриновая кислота	
Амилорид	} Калийсберегающие диуретики
Триамтерен	
II. Антагонисты альдостерона	
Спиронолактон	
III. Осмотические диуретики	
Маннитол	

В собирательных трубках под влиянием гормона задней доли гипофиза - вазопрессина (антидиуретический гормон) реабсорбируется вода. При действии антидиуретического гормона увеличивается количество водных каналов (аквапорины) в апикальной мембране клеток эпителия собирательных трубок и вода переходит в окружающую ткань, так как осмотическое давление межклеточной жидкости в окружающей ткани значительно выше, чем осмотическое давление в просвете собирательных трубок (за счет реабсорбции ионов в восходящей части петли Генле).

В проксимальных канальцах реабсорбируется примерно 65% Na^+ фильтрата, в восходящей части петли Генле - 20%, в начале дистальных канальцев - 10%, в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок - 5% Na^+ фильтрата.

По натрийуретическому эффекту диуретики делят на: высокоэффективные (выводят более 15% Na^+ фильтрата), средней эффективности (выводят 5—10% Na^+ фильтрата), малоэффективные (выводят менее 5% Na^+ фильтрата).

Наиболее эффективно выводят из организма ионы Na^+ диуретики, которые нарушают реабсорбцию Na^+ в восходящей части петли Генле («петлевые диуретики»). Диуретики, действующие в начале дистальных канальцев, являются препаратами средней эффективности. Препараты, которые действуют в конечной части дистальных канальцев, - слабые диуретики.

18.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Препараты этой группы угнетают транспортные системы эпителия почечных канальцев, нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и других ионов, и таким образом способствуют их выведению из организма. Вместе с ионами выводится вода.

Производные бензотиадиазина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в начальном отделе дистальных канальцев («разводящий сегмент»). В связи с выведением NaCl такие вещества называют салуретиками (от англ. sal — соль).

При нарушении реабсорбции Na^+ в начале дистальных канальцев больше Na^+ поступает в конечный отдел дистальных канальцев, где происходит обмен Na^+ на K^+ и Mg^{2+} (увеличиваются реабсорбция Na^+ и секреция K^+ и Mg^{2+}). Ионы K^+ и Mg^{2+} выводятся. Вместе с ионами Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} выводится

вода.

Увеличивается реабсорбция ионов Ca^{2+} (механизм недостаточно ясен) и поэтому снижается содержание ионов Ca^{2+} в фильтрате; уменьшается выведение Ca^{2+} .

Задерживается также выведение мочевой кислоты. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики, как и мочевая кислота, путем активного транспорта секретируются в проксимальных канальцах с помощью одних и тех же транспортных систем. При секреции диуретиков секреция мочевой кислоты уменьшается; увеличивается концентрация мочевой кислоты в крови (гиперурикемия); это может приводить к обострению подагры.

Гидрохлоротиазид (дихлортиазид, гипотиазид) — диуретик средней эффективности. Назначают внутрь; длительность действия 8-12 ч.

Применяют гидрохлортиазид для уменьшения отеков при сердечной недостаточности, заболеваниях почек. В этих случаях гидрохлортиазид назначают по 0,025—0,05 г 2 раза в сутки.

Гидрохлортиазид (гипотиазид) особенно часто применяют в качестве антигипертензивного средства. Гидрохлортиазид способствует выведению избыточных количеств Na^+ и поэтому снижает повышенное артериальное давление и усиливает действие других антигипертензивных средств. В этом случае препарат назначают по 0,025 г 1 раз в сутки. При более высоких дозах увеличивается диуретический, но не антигипертензивный эффект.

Кроме того, гидрохлортиазид применяют при несахарном диабете (уменьшает диурез; механизм неясен) и при уrolитиазе (мочекаменная болезнь) — гидрохлортиазид снижает содержание Ca^{2+} в почечном фильтрате и таким образом препятствует образованию нерастворимых кальциевых солей.

Побочные эффекты гидрохлортиазида:

- сонливость, головная боль, слабость;
- сухость во рту, жажда, тошнота, рвота, диарея;
- нарушение ионного баланса - гипокалиемия (аритмии, мышечная слабость), гипомагниемия (аритмии, спазмы скелетных мышц), гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз;
- гиперурикемия (возможно обострение подагры);
- гипергликемия;
- повышение уровня ЛПНП в плазме крови;
- нейтропения;
- снижение сексуальной активности у мужчин;
- аллергические реакции.

Циклометиазид в 50 раз активнее гидрохлортиазида, т.е. применяется в дозах, которые в 50 раз меньше, чем дозы гидрохлортиазида (0,5 мг для циклометиазида и 25 мг для гидрохлортиазида).

Эффективность препаратов примерно одинакова.

Бендрофлуметиазид несколько эффективнее циклометиазида; действует 12 ч.

Метиклотиазид действует 24 ч.

Клопамид (бринальдикс) и **метолазон** действуют 12—24 ч, **хлорта-лидон** (оксодолин, гигротон) — до 3 сут.

Индапамид (арифон) отличается от других диуретиков тем, что, помимо диуретического действия, непосредственно расширяет кровеносные сосуды, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление. Назначают при гипертонической болезни внутрь 1 раз в сутки

«Петлевые диуретики» превосходят по эффективности тиазиды и тиазидоподобные соединения. Действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле, нарушая совместную реабсорбцию (ко-транспорт) Na^+ , K^+ , 2Cl^- , а также реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} . Указанные ионы вместе с водой выводятся из организма. Выведение мочевой кислоты задерживается.

Снижение реабсорбции ионов в толстом сегменте петли Генле уменьшает осмотическое давление в межклеточной жидкости окружающей ткани. В связи с этим уменьшается реабсорбция воды в собирательных трубках. Это также обеспечивает высокую диуретическую эффективность петлевых диуретиков.

Фуросемид (лазикс) — один из наиболее эффективных диуретиков и натри йуретиков быстрого и короткого действия. Выводит около 20% Na^+ фильтрата. При приеме внутрь действует примерно через 30 мин в течение 4—6 ч. При внутривенном введении действие начинается через 10 мин и продолжается 2—3 ч.

Показания к применению:

- 1) острый отек легких при левожелудочковой недостаточности (внутривенное введение);
- 2) периферические отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек; при рези-

стентных отеках фуросемид сочетают с тиазидами (разная локализация действия);

3) артериальная гипертензия;

4) для выведения токсичных веществ из организма (метод форсированного диуреза).

Побочные эффекты фуросемида: учащенное мочеиспускание, слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота, гипокалиемия (меньше, чем при применении тиазидов), гипомагниемия, гипокальциемия, гиперкальциурия (противопоказан при уrolитиазе), гиперурикемия, гипергликемия, снижение слуха (изменяет ионный состав эндолимфы), парестезии, фотосенсибилизация кожи, кожные высыпания.

Буметанид сходен по действию с фуросемидом. Более активен (назначается в меньших дозах).

Торасемид назначают внутрь и внутривенно. Длительность действия 12—24 ч.

Этакриновая кислота (урегит) сходна с фуросемидом по действию и эффективности. Действует несколько продолжительнее (при приеме внутрь 6—8 ч). В большей степени нарушает слух; обладает раздражающими свойствами.

18.2. Калийсберегающие диуретики

Препараты этой группы - амилорид, триамтерен, спиронолактон действуют в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок. Нарушают реабсорбцию ионов Na^+ ; амилорид и триамтерен действуют непосредственно на натриевые каналы; спиронолактон блокирует альдостероновые рецепторы и таким образом нарушает действие альдостерона. При этом нарушается реабсорбция Na^+ в этом отделе канальцев и уменьшается секреция ионов K^+ и Mg^{2+} .

Таким образом, препараты этой группы увеличивают выведение из организма Na^+ и задерживают выведение K^+ и Mg^{2+} .

Амилорид и **триамтерен** — слабые диуретики; назначают внутрь; амилорид действует 24 ч, триамтерен 12 ч. Применяют в комбинациях с диуретиками, которые способствуют выведению K^+ и Mg^{2+} из организма (тиазиды, тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики).

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, гиперкалиемия, гипермагниемия, брадикардия, парестезии, судороги ног.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) препятствует действию альдостерона и таким образом увеличивает выведение Na^+ и задерживает выведение K^+ ; уменьшается также экскреция Mg^{2+} .

Спиронолактон - диуретик умеренной эффективности. Величина диуретического эффекта повышается при повышении уровня альдостерона. В организме спиронолактон превращается в активный метаболит канренон, $t_{1/2}$ которого 18—24 ч. Диуретический эффект спиронолактона развивается в течение 2—3 дней и сохраняется 2—3 дня после прекращения лечения.

Показания к применению: первичный гиперальдостеронизм, отеки, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, а также в качестве корректора диуретиков, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемия.

Побочные эффекты спиронолактона: тошнота, рвота, диарея, головная боль, гиперкалиемия, спазмы скелетных мышц, гирсутизм, импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла, кожные сыпи.

18.3. Осмотические диуретики

Маннитол — соединение, которое почти не проникает через биологические мембраны. Вводится внутривенно в виде инфузии 10—20% раствора. Повышает осмотическое давление плазмы крови, в связи с чем происходит дегидратация тканей мозга, глаз (маннитол не проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры). Таким образом, маннитол оказывает *дегидратирующее* действие. Маннитол снижает внутричерепное давление и внутриглазное давление через 15 мин от начала инфузии; эффект сохраняется 3—6 ч после окончания инфузии.

При проникновении в межклеточное пространство маннитол может вызывать дегидратацию клеток (не проникает внутрь клеток) и увеличение объема межклеточной жидкости. Поэтому введение маннитола может усугубить отек легких при левожелудочковой сердечной недостаточности.

В связи с повышением осмотического давления при действии маннитола увеличиваются объем плазмы крови и нагрузка на сердце (не рекомендуют при сердечной недостаточности).

Маннитол — высокоэффективный диуретик. Не метаболизируется в организме и путем фильтрации выделяется в почечные канальцы. Так как маннитол в почечных канальцах не реабсорбируется, в канальцах повышается осмотическое давление. Это препятствует ре-абсорбции воды в проксимальных

канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках.

Из-за нарушения реабсорбции воды происходит разведение фильтрата, снижается концентрация в фильтрате ионов Na^+ , Cl^- и поэтому нарушается их реабсорбция.

Таким образом, маннитол первично нарушает реабсорбцию воды и вторично — реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- . Маннитол — сильный акваретик и слабый натрийуретик.

В связи с указанным механизмом действия маннитол эффективен при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанной с кровопотерей, травмами, ожогами, когда другие диуретики мало эффективны.

Показания к применению маннитола: отек мозга, тяжелые приступы глаукомы, операции по поводу глаукомы, олигурия при травмах, ожогах.

Маннитол можно использовать при отравлениях веществами, которые выводятся через почки, в качестве препарата для форсированного диуреза. В отличие от фуросемида маннитол относительно мало изменяет ионный баланс. При использовании маннитола для ускоренного выведения токсичных веществ полезным оказывается разведение клубочкового фильтрата: уменьшается концентрация токсичного вещества в фильтрате, снижается повреждающее действие вещества на эпителий канальцев и реабсорбция токсичного вещества. Однако в связи с увеличением объема плазмы крови маннитол повышает нагрузку на сердце. Это ограничивает применение маннитола, так как многие отравления сопровождаются сердечной недостаточностью.

Побочные эффекты маннитола: сухость во рту, жажда, мышечная слабость, судорожные реакции.

Глава 19. Противоатеросклеротические средства

Атеросклероз кровеносных сосудов связывают с повышением в крови уровней холестерина и триглицеридов, а также с повреждением эндотелия сосудов.

Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в составе ли-попротеинов, которые включают также эфиры холестерина, фос-фолипиды и апопротеины.

Основные типы липопротеинов — хиломикроны (ХМ), липо-протеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (рис. 48).

Основные носители холестерина - ЛПНП; они на 55% состоят из холестерина и эфиров холестерина. ЛПНП образуются из ЛППП, а ЛППП - из ЛПОНП.

В норме ЛПНП выполняют полезную роль: являются «разносчиками» холестерина, который необходим всем клеткам для образования клеточных мембран. Кроме того, из холестерина синтезируются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны. В печени из холестерина образуются желчные кислоты.

Для усвоения холестерина в клетках синтезируются рецепторы ЛПНП. Эти рецепторы встраиваются в клеточные мембраны. Циркулирующие ЛПНП соединяются с рецепторами, после чего происходит рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП (поглощение ЛПНП клетками). В клетках из ЛПНП высвобождается холестерин, который используется по назначению. При достаточном поступлении холестерина синтез рецепторов ЛПНП прекращается.

Образование ЛПНП показано на рис. 49. В стенке кишечника пищевые холестерин и триглицериды участвуют в образовании ХМ, которые через лимфатические сосуды попадают в общий кровоток. В жировой ткани под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов ХМ и составляющие их триглицериды расщепляются; высвобождаемые жирные кислоты проникают в жировые клетки и участвуют в образовании триглицеридов. Под влиянием триглицерид-липазы триглицериды расщепляются с образованием жирных кислот, которые выделяются из жировых клеток и в печени участвуют в образовании триглицеридов, входящих в состав ЛПОНП. После высвобождения из печени ЛПОНП под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов превращаются в ЛППП, из которых при участии триглицеридлипазы печени образуются ЛПНП.

Липо- протеины	Диаметр, нМ	Холе- стерин, %	Триглице- риды, %	Атеро- генность
ХМ	80–500	6	90	 Атеро- генность
ЛПОНП	30–80	17	55	
ЛППП	25–35	30	40	
ЛПНП	18–28	55	8	
ЛПВП	5–12	20	5	

Рис. 48. Сравнительные свойства липопротеинов.

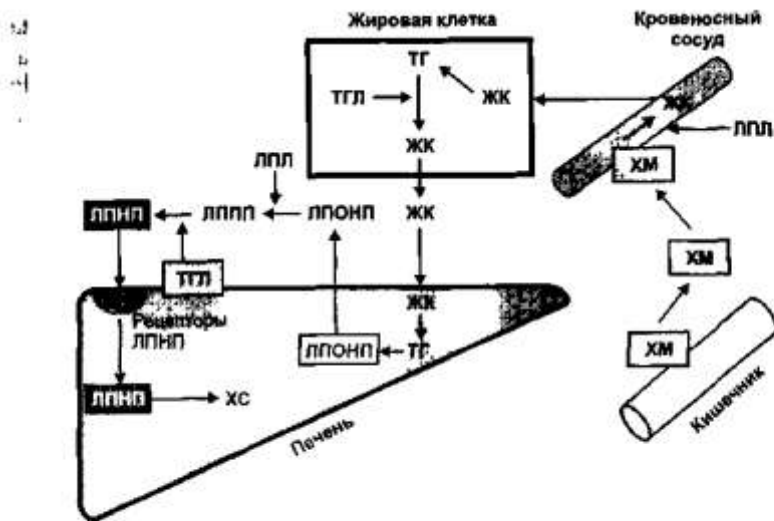


Рис. 49. Метаболизм липопротеинов.

ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ХМ – хиломикроны; ЛПЛ – липопротеинлипаза.

ЖК – жирные кислоты; ТГЛ – триглицеридлипаза.

ЛПНП и их предшественники могут способствовать развитию атеросклероза кровеносных сосудов:

- 1) при повышении их уровня в крови (при гиперлипипротемии),
- 2) при повреждении эндотелия кровеносных сосудов.

ЛПНП проникают в стенку сосудов, задерживаются в интиме сосудов (содержат апопротеин В-100, обладающий аффинитетом к гли-коаминогликанам интимы) и поглощаются макрофагами путем рецептор-зависимого эндоцитоза через рецепторы ЛПНП. Этот процесс ограничен обратной отрицательной связью (прекращение синтеза рецепторов ЛПНП).

При изменении химической структуры ЛПНП, в частности, при их окислении, рецепторы ЛПНП «не узнают» измененные ЛПНП. Однако макрофаги поглощают ЛПНП через сквенжер-рецепторы. В этом случае обратная отрицательная связь отсутствует и макрофаги поглощают ЛПНП без ограничения, увеличиваются в размерах и превращаются в «пенистые клетки», которые в конце концов разрушаются, а высвобождаемые холестерин и триглицериды участвуют в образовании атеросклеротической бляшки.

Особую роль выполняют ЛПВП (синтезируются в печени). Несмотря на то, что они примерно на 20% состоят из холестерина, эти липопротеины препятствуют развитию атеросклероза. В связи с малыми размерами ЛПВП легко проникают через неповрежденный эндотелий, не задерживаются в интиме

сосудов (не содержат апопротеин В-100), поглощают избыток холестерина и удаляют его из интимы сосудов. При участии лецитин:холестеринацилтрансферазы в ЛПВП образуются эфиры холестерина, которые затем в печени с помощью специального белка-переносчика передаются ЛПОНП. В связи с этим при снижении уровня ЛПОНП уровень ЛПВП может повышаться.

Противоатеросклеротические средства делят на:

- 1) средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов в плазме крови,
- 2) антиоксиданты.

19.1. Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (гиполипидемические средства)

Эти средства применяют при повышенном уровне атерогенных

I липопротеинов в плазме крови, т.е. при гиперлиппротеинемиях. Различают первичные и вторичные гиперлиппротеинемии. Первичные гиперлиппротеинемии связаны с генетическими нарушениями и обычно встречаются у всех членов семьи (семейные гиперлиппротеинемии). Одной из самых тяжелых форм является семейная моногенная гиперхолестеринемия, связанная с отсутствием гена, ответственного за синтез рецепторов ЛПНП.

Вторичные гиперлиппротеинемии развиваются при ряде заболеваний (сахарный диабет, нефротический синдром, гипотиреоз и др.), а также при постоянном применении некоторых лекарственных веществ (тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, пероральные контрацептивные средства и др.). В каждом случае спектр атерогенных липопротеинов различен. В то же время для унификации выделяют следующие типы гиперлиппротеинемии:

- I - ХМ
- IIa - ЛПНП
- IIb - ЛПНП + ЛПОНП
- III - ЛППП
- IV - ЛПОНП
- V - ХМ + ЛПОНП

Из средств, снижающих уровень атерогенных липопротеинов, выделяют:

- 1) статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы),
- 2) секвестранты желчных кислот,
- 3) никотиновую кислоту (ниацин),
- 4) фибраты (производные фиброевой кислоты).

1. Статины

Статины — **ловастатин** (мевакор), **симвастатин**, **правастатин**, **флувастатин**, **аторвастатин** нарушают начальный этап синтеза холестерина в печени (ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазу). Это ведет к снижению уровня холестерина в печени.

Для получения необходимого холестерина гепатоциты синтезируют рецепторы ЛПНП, увеличивается рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП, уровень ЛПНП в плазме крови снижается.

При применении статинов могут умеренно снижаться уровни ЛПОНП и ЛППП и несколько повышаться уровень ЛПВП.

Статины — наиболее эффективные гиполипидемические средства. При систематическом применении могут снижать уровень холестерина ЛПНП на 40%. Применяются в основном при IIa типе гиперлиппротеинемии. Назначают их внутрь 1 раз в сутки на ночь, так как ночью активизируется синтез холестерина.

Побочные эффекты статинов: тошнота, диарея, головная боль, нарушения функции печени, кожные высыпания. Характерный побочный эффект — миопатия (связана с повышением в крови креатинфосфокиназы). Миопатия проявляется болями в мышцах конечностей (миалгии), особенно при напряжении мышц. В редких случаях возможен рабдомиолиз. Статины нельзя комбинировать с фибратами, которые также вызывают сходную миопатию.

2. Секвестранты желчных кислот

Колестирамин, **колестипол** — анионообменные смолы, которые при назначении внутрь связывают (секвестрируют) желчные кислоты в кишечнике.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина, выделяются с желчью в двенадцатиперстную кишку, участвуют в эмульгировании липидов, необходимом для их всасывания, а затем 98% желчных кислот реабсорбируются в кишечнике и вновь поступают в печень.

При связывании желчных кислот в кишечнике нарушается их ре-абсорбция. В качестве реакции на это увеличивается образование желчных кислот в печени из холестерина. Кроме того, из-за связывания желчных кислот нарушается всасывание пищевого холестерина (рис. 50).

Все это ведет к снижению уровня холестерина в печени. В ответ на это в гепатоцитах синтезируются рецепторы ЛПНП, увеличивается рецептор-зависимый эндоцитоз циркулирующих ЛПНП, уровень ЛПНП в плазме крови снижается. При этом уровни ЛПОНП и ЛПВП (предшественники ЛПНП) временно повышаются.

Колестирамин и колестипол применяют при IIa типе гиперлипопротеинемии. Назначают внутрь в виде порошка, разведенного в воде или соках, по 4,0-5,0 г 2-3 раза в сутки.

При применении секвестрантов желчных кислот уровень холестерина ЛПНП снижается в среднем на 20%. Так как механизм их действия имеет сходство с действием статинов, эти лекарственные средства часто комбинируют. При комбинировании секвестрантов желчных кислот и статинов уровень холестерина ЛПНП может снижаться на 60%.

Побочные эффекты секвестрантов желчных кислот: тошнота, констипация, метеоризм, нарушение всасывания в кишечнике лекарственных средств (другие препараты следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после секвестрантов желчных кислот).

3. Никотиновая кислота (ниацин)



Рис. 50. Механизм действия секвестрантов желчных кислот.

Никотиновая кислота оказывает выраженное противоатеросклеротическое действие лишь в больших дозах — 1,5—3 г в сутки. Это действие не связано с витаминной активностью никотиновой кислоты (никотинамид не обладает гипополипидемическими свойствами).

Никотиновая кислота ингибирует триглицеридлипазу в жировых клетках и таким образом уменьшает образование жирных кислот из триглицеридов. Уменьшается поступление жирных кислот в печень, снижается образование триглицеридов в печени, нарушается синтез ЛПОНП (на 55% состоят из триглицеридов). Кроме того, никотиновая кислота оказывает непосредственное угнетающее влияние на синтез ЛПОНП и их выход из печени. В связи с этим в плазме крови снижаются уровни ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП. Уровень ЛПВП никотиновая кислота повышает (снижает катаболизм ЛПВП).

Никотиновую кислоту можно применять при II—V типах гиперлипопротеинемии. Однако в связи с выраженными побочными эффектами ее применяют в основном при IIIb типе гиперлипопротеинемии. Побочные эффекты никотиновой кислоты: гиперемия кожи лица, рук (связана с образованием простагландина I_2 ; может быть уменьшена предварительным приемом ацетилсалициловой кислоты), кожный зуд, сердечные аритмии, гипотензия, нарушение целостности эпителия желудка, тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени, миопатия (повышение уровня креатинфосфокиназы), снижение толерантности к глюкозе, гиперурикемия.

Никотиновая кислота противопоказана при сахарном диабете, подагре, язвенной болезни, нарушении

ях функции печени.

Кроме никотиновой кислоты, при гиперлиппротеинемии применяют производное никотиновой кислоты **ацинимокс**, у которого побочные эффекты выражены в меньшей степени.

4. Фибраты

Фибраты (производные фиброевой кислоты) стимулируют липо-протеинлипазу и таким образом ускоряют превращение ЛПОНП в ЛППП; ускоряется также катаболизм ЛППП - содержание ЛПОНП и ЛППП в плазме крови снижается. Уровень ЛПНП может несколько снижаться, но может и повышаться (табл. 10).

Таблица 10. Влияние гиполипидемических средств на уровни липопротеинов

Препараты	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Ловастатин	↓	↓	↓↓↓	↑
Колестирамин	↑	↑	↓↓	-
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑
Гемфиброзил	↓↓	↓↓	↓↑	↑

Первым препаратом этой группы был **клофибрат** (мисклерон). Однако в настоящее время клофибрат применяют редко в связи с побочными эффектами. В частности, возможны образование камней в желчном пузыре, аритмии, диарея, боли в животе.

Гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат назначают внутрь систематически в основном при III и IV типах гиперлиппротеинемии.

Побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем у клофибрат-та. Могут быть тошнота, анорексия (нарушение аппетита), миопатия (повышение уровня креатинфосфокиназы), нарушения функции печени. Фибраты нельзя комбинировать со статинами; при этом усиливаются проявления миопатии и повышается вероятность рабдомиолиза.

19.2. Антиоксиданты

Антиоксиданты препятствуют окислению ЛПНП и таким образом предупреждают образование пенных клеток.

Пробукол умеренно снижает холестерин ЛПНП, но еще в большей степени снижает уровень антиатерогенных ЛПВП. Таким образом, влияние пробукола на уровни липопротеинов не имеет существенной терапевтической ценности. В то же время у пробукола были обнаружены антиоксидантные свойства: препарат препятствует окислению ЛПНП. В связи с этим пробукол — один из немногих препаратов, который оказывает некоторый терапевтический эффект при моногенной семейной гиперхолестеринемии. Применение пробукола ограничено его аритмогенными свойствами.

Из других антиоксидантов при лечении атеросклероза может быть полезен токоферол (витамин E).

Терапевтический эффект антиоксидантов при лечении атеросклероза связан также с уменьшением образования перекисей липидов.

Известно, что перекиси липидов ингибируют простаглицинсинтазу и таким образом снижают уровень простаглицина (простаглицин I_2). При этом повышается уровень тромбоксана A_2 (образуется так же, как и простаглицин из циклических эндопероксидов) и активируется агрегация тромбоцитов. При агрегации тромбоцитов высвобождаются вещества, способствующие образованию атеросклеротических бляшек. В частности, тромбоциты высвобождают тромбоцитарный фактор роста, который способствует пролиферации гладкомышечных клеток и их миграции в атеросклеротические бляшки, где они превращаются в фибробласты и участвуют в образовании бляшек.

Развитию атеросклероза препятствует употребление в пищу мяса северных морей. В организме этих рыб вместо арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновая кислота) функционирует эйкозапентаеновая кислота, из которой образуются простаглицин I_3 и тромбоксан A_3 . Простаглицин I_3 по антиагрегантной активности сходен с простаглицлином, а тромбоксан A_3 значительно слабее тромбоксана A_2 . В результате эйкозапентаеновая кислота препятствует агрегации тромбоцитов и повреждению интимы сосудов. Выпускают лекарственный препарат, содержащий эйкозапентаеновую кислоту, - **эйконал**, который назначают внутрь в капсулах.

Глава 20. Средства, влияющие на функции органов пищеварения

20.1. Средства, влияющие на аппетит

Аппетит, чувство голода, принято связывать с активностью: 1) центра голода (расположен в латеральной гипоталамусе) и 2) центра насыщения (вентромедиальный гипоталамус). В центре голода отмечают высокую плотность норадренергических синапсов; в центре насыщения преобладают серотонинергические синапсы.

20.1.1. Средства, повышающие аппетит

Из лекарственных средств, повышающих аппетит, используют горечи - препараты лекарственных растений, имеющие горький вкус. В качестве горечей применяют настойку полыни, настои травы золототысячника, корня одуванчика, корневища аира, листьев трилистника.

Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15—20 мин до еды. Раздражая вкусовые рецепторы, горечи рефлекторно возбуждают центр голода. Кроме того, горечи увеличивают секрецию желудочного сока в ответ на действие пищевых веществ.

Выраженное возбуждение центра голода развивается в ответ на гипогликемию, которая может быть при введении инсулина.

20.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства (an - отрицание, orexis - голод) применяют при лечении ожирения, связанного с переданием (алиментарное ожирение).

Ожирение - фактор риска в отношении атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, желчнокаменной болезни, мочекаменной болезни, подагры, остеоартрита и ряда других заболеваний. Лучшим терапевтическим средством при алиментарном ожирении остается диета. Однако большинство людей с избыточной массой тела не могут длительно соблюдать диету из-за повышенного аппетита и нарушения механизмов насыщения. В этих случаях применяют анорексигенные средства.

Анорексигенные средства не излечивают ожирения, а лишь помогают соблюдать диету. Длительное применение анорексигенных средств ограничивают их побочные эффекты и возможность привыкания. После отмены анорексигенных средств аппетит значительно увеличивается и без соблюдения диеты масса тела быстро восстанавливается и может превысить исходную. Поэтому анорексигенные средства применяют лишь в тех случаях, когда без них нельзя обойтись.

Одним из первых эффективных анорексигенных средств был амфетамин (фенамин) — фенилалкиламин, сходный по строению с норадреналином. Помимо выраженного психостимулирующего действия, амфетамин эффективно снижает чувство голода, ускоряет насыщение.

Амфетамин стимулирует выделение норадреналина, нарушает обратный нейрональный захват норадреналина в центре голода и поэтому снижает активность этого центра. Однако амфетамин непригоден для систематического применения: вызывает бессонницу, тахикардию, повышение артериального давления. К амфетамину развивается лекарственная зависимость; абстиненцию при отмене амфетамина связывают с временным истощением запасов норадреналина.

Аналог амфетамина **амфепранон** (фепранон) менее эффективен, но и побочное его действие менее выражено.

Фенилпропаноламин стимулирует норадренергические синапсы в ЦНС и таким образом угнетает центр голода.

Побочные эффекты: сухость во рту, бессонница, тахикардия.

Указанные препараты назначают обычно 1 раз в день утром. Во вторую половину дня (когда труднее всего ограничивать себя в еде) препараты не назначают в связи с их способностью вызывать бессонницу.

Некоторое время были популярны фенфлурамин и дексфенфлура-мин (изолипан). Эти препараты действуют в серотонинергических синапсах центра насыщения, стимулируя выделение серотонина и нарушая обратный нейрональный захват серотонина. При этом активность центра насыщения повышается. В целом на ЦНС препараты оказывают угнетающее влияние и обычно не вызывают бессон-

ницы. Однако оказалось, что при применении фенфлурамина и дексфен-флурамина могут развиваться поражения клапанов сердца и легочная гипертензия. Поэтому указанные препараты не используются.

В настоящее время из анорексигенных средств применяют в основном сибутрамин и (реже) флуоксетин.

Сибутрамин (меридиа) и два его активных метаболита стимулируют норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушают обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина, не влияя на их выделение) и таким образом угнетают центр голода и стимулируют центр насыщения. Препарат назначают внутрь 1 раз в день.

При систематическом приеме сибутрамина в течение 1 года масса тела снижается примерно на 10%. Побочные эффекты сибутрамина: умеренное повышение частоты сокращений сердца и артериального давления, головная боль, бессонница, сухость во рту, констипация.

Флуоксетин (прозак) - антидепрессант, избирательно нарушающий обратный нейрональный захват серотонина. Кроме антидепрессивного действия, препарат оказывает умеренное анорексигенное действие, которое связано с нарушением обратного нейронального захвата серотонина в центре насыщения.

•••

Из других лекарственных средств при ожирении применяют орлистат, акарбозу.

Орлистат ингибирует липазы желудка и двенадцатиперстной кишки и таким образом препятствует всасыванию жиров. Капсулы с препаратом назначают внутрь 3 раза в день, особенно перед приемом жирной пищи.

Побочные эффекты орлистата: диарея, метеоризм.

Акарбоза — ингибитор α -глюкозидаз; нарушает расщепление крахмала, дисахаридов и за счет этого снижает всасывание углеводов. Назначают внутрь в основном при сахарном диабете (с. 264). Препарат может быть использован также при лечении ожирения.

20.2. Средства, применяемые при язвенной болезни

При язвенной болезни изъязвления слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки связаны с действием факторов агрессии и/или с недостаточностью защитных факторов.

Факторы агрессии:

- 1) пепсин;
- 2) HCl (способствует образованию и действию пепсина; самостоятельный фактор агрессии);
- 3) *Helicobacter pylori* — бактерия, повреждающая эпителий и защитный слой слизи, покрывающий слизистую оболочку;
- 4) желчные кислоты (при дуоденогастральном рефлюксе желчные кислоты нарушают слой слизи в желудке).

Защитные факторы:

- 1) слой слизи, покрывающий слизистую оболочку;
- 2) HCO_3^- (обеспечивает pH 7,0 на поверхности эпителия желудка под слоем слизи);
- 3) высокая регенеративная способность эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 4) хорошее кровоснабжение слизистой оболочки.

Защитной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки способствуют простагландины E и I₂, которые:

- снижают секрецию HCl,
- увеличивают секрецию слизи,
- увеличивают секрецию HCO_3^- в желудке,
- повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам,
- расширяют кровеносные сосуды и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ульцерогенное действие НПВС и глюкокортикоидов связано с тем, что эти вещества нарушают образование простагландинов E и I₂

С помощью лекарственных средств у большинства больных язвенной болезнью может быть достигнуто рубцевание язвы после курса лечения в течение 4—6 нед. Для этой цели используют:

- 1) средства, уменьшающие секрецию HCl,
- 2) антацидные средства,

- 3) гастропротекторы,
- 4) противомикробные средства, действующие на *Helicobacter pylori*.

20.2.1. Средства, уменьшающие секрецию хлористоводородной кислоты

Хлористоводородная кислота (HCl) секретируется париетальными клетками желудка. Активность париетальных клеток повышается под влиянием:

- 1) гистамина, который выделяется из enteroхромаффиноподобных клеток желудка и стимулирует гистаминовые H_2 -рецепторы париетальных клеток;
- 2) гастрин (выделяется G-клетками пилорического отдела желудка и стимулирует enteroхромаффиноподобные и париетальные клетки),
- 3) ацетилхолина, который выделяется из окончаний парасимпатических волокон и стимулирует париетальные клетки (M_3 -холинорецепторы), enteroхромаффиноподобные клетки (M_1 -холинорецепторы) и G-клетки, клетки, продуцирующие гастрин (M_3 -холинорецепторы) (рис. 51).

При стимуляции париетальных клеток активируется H^+, K^+ -АТ-Фаза (протоновый насос) париетальных клеток, которая стимулирует выделение ионов H^+ . Париетальные клетки выделяют также ионы Cl^- - образуется HCl.

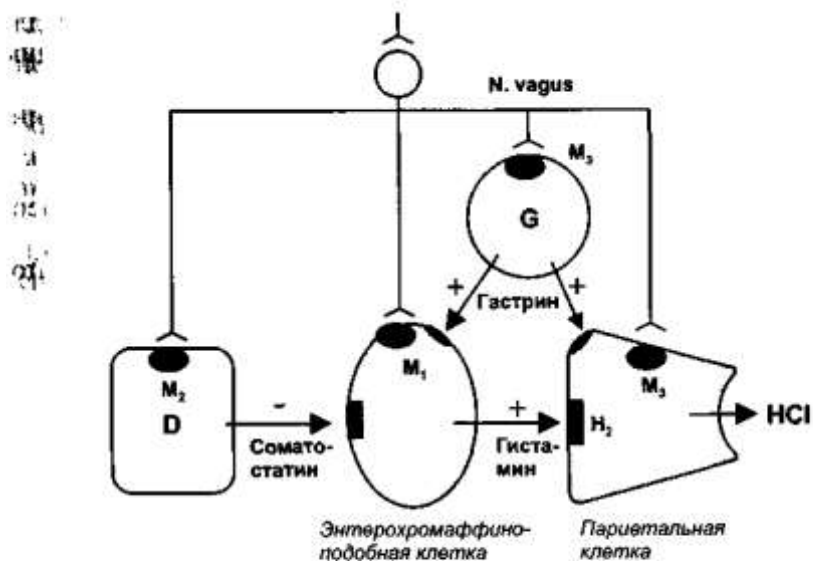


Рис. 51. Регуляция секреции хлористоводородной кислоты.

При активации вагуса увеличивается активность париетальных клеток, enteroхромаффиноподобных клеток, G-клеток (продуцируют гастрин) и снижается активность D-клеток (продуцируют соматостатин, который угнетает enteroхромаффиноподобные клетки).

D-клетки желудка выделяют соматостатин, который оказывает угнетающее влияние на enteroхромаффиноподобные клетки. Ацетил-холин стимулирует M_2 -холинорецепторы D-клеток и таким образом оказывает тормозное влияние на D-клетки - секреция соматостатина уменьшается; повышается активность enteroхромаффиноподобных клеток.

Хлористоводородная кислота:

- 1) способствует образованию пепсина,
- 2) обеспечивает оптимальную среду (pH 2,0) для действия пепсина,
- 3) оказывает противомикробное действие.

Вместе с тем, HCl наряду с пепсином может быть фактором агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому при язвенной болезни применяют средства, снижающие секрецию HCl.

Секрецию НС1 снижают:

- 1) М-холиноблокаторы,
- 2) блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов,
- 3) простагландины группы E,
- 4) ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы.

М-холиноблокаторы были одними из первых средств для снижения секреции НС1. **Атропин** эффективно снижает секрецию НС1, так как:

1) уменьшает стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на:

- париетальные клетки (блок M_3 -холинорецепторов),
- энтерохромаффिनоподобные клетки (блок M_1 -холинорецепторов),
- G-клетки, продуцирующие гастрин (блок M_3 -холинорецепторов);

2) уменьшает угнетающее влияние парасимпатической иннервации на D-клетки, продуцирующие соматостатин (блок M_2 -холинорецепторов); секреция соматостатина увеличивается; соматостатин оказывает угнетающее влияние на энтерохромаффиноподобные клетки.

Однако в дозах, при которых снижается секреция НС1, атропин вызывает такие побочные эффекты, как сухость во рту (ксеросто-мия), мидриаз, паралич аккомодации, тахикардию.

Пирезепин (гастроцепин) преимущественно блокирует M_1 -холинорецепторы, поэтому снижает активность энтерохромаффин-подобных клеток и в средних терапевтических дозах избирательно угнетает секрецию НС1, вызывая лишь небольшую сухость во рту. В более высоких дозах пирезепин вызывает те же побочные эффекты, что и атропин.

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов. В 1976 г. в медицинскую практику был введен циметидин, автор которого J.W. Black (Великобритания) получил Нобелевскую премию.

Циметидин (тагамет) блокирует H_2 -рецепторы париетальных клеток, уменьшая стимулирующее действие гистамина, и эффективно снижает секрецию НС1. При приеме циметидина внутрь 4 раза в день у больных язвенной болезнью быстро прекращаются боли, а после 4-6-недельного курса лечения происходит рубцевание язвы.

Побочные эффекты: циметидин стимулирует секрецию пролактин-тина (пролактин оказывает стимулирующее влияние на молочные железы и подавляет продукцию гонадотропных гормонов - фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) и блокирует андроген-ные рецепторы. С этим связаны галакторея, гинекомастия, аменорея, снижение либидо, импотенция, уменьшение объема спермы. Циметидин может нарушать функции печени. Ингибирует микро-сомальные ферменты печени и поэтому усиливает действие других лекарственных средств. При применении циметидина могут быть головная боль, сонливость, депрессия, тошнота, рвота, диарея, ней-тропения, тромбоцитопения, анемия, кожные сыпи.

В настоящее время циметидин в значительной степени вытеснен более совершенными блокаторами H_2 -рецепторов.

Ранитидин, фамотидин, низатидин по сравнению с циметидином более активны, не влияют существенно на секрецию пролактина, андрогенные рецепторы, микросомальные ферменты печени. Назначают 1—2 раза в сутки.

Блокаторы H_2 -рецепторов применяют, помимо язвенной болезни, при рефлюкс-эзофагите и синдроме Золингера-Эллисона (при этом синдроме препараты не всегда достаточно эффективны).

Существенным недостатком блокаторов H_2 -рецепторов является то, что при прекращении приема этих препаратов секреция НС1 увеличивается (синдром отмены; синдром рикошета) и возникает рецидив язвенной болезни. Поэтому после курса лечения блокаторы H_2 -рецепторов назначают длительное время в порядке поддерживающей терапии.

Простагландины группы E ($ПГЕ_1$, $ПГЕ_2$) стимулируют простагландиновые рецепторы париетальных клеток. При этом через G-белки угнетается аденилатциклаза и снижается активность H^+ , K^+ -АТФазы — секреция НС1 уменьшается.

Препарат аналога простагландина E_1 — **мизопростол** (сайтотек) снижает секрецию НС1, но вызывает диарею, стимулирует сокращения миомерии. В небольших дозах мизопростол назначают вместе с НПВС для уменьшения их ulcerогенного действия. В частности, применяют сочетание диклофенака и мизопростола (комбинированный препарат — артротек).

Ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы (блокаторы протонного насоса) - наиболее эффективные антисекреторные средства. С их помощью можно почти полностью угнетать секрецию НС1. Препараты этой груп-

пы применяют для лечения язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита; они достаточно эффективны при синдроме Золлингера-Эллисона.

Омепразол (омез, лосек), **лансопризол**, **пантопризол** - пролекарства.

В кислой среде канальцев париетальных клеток (рН 1,0) эти соединения превращаются в активные вещества (сульфеновая кислота и сульфенамид), которые необратимо ингибируют H^+ , K^+ -АТФазу. При приеме препаратов в течение нескольких дней секреция HCl может быть угнетена на 95%. После отмены препаратов эффект сохраняется 4—5 дней (время, необходимое для синтеза нового фермента).

Указанные препараты назначаются 1 раз в сутки и при систематическом назначении больным язвенной болезнью способствуют рубцеванию язвы через 4—6 нед.

Побочные эффекты: тошнота, сухость во рту, диарея, слабость, миалгии, артралгии, нарушения функции печени, активация микробной флоры желудочно-кишечного тракта.

20.2.2. Антацидные средства

Антацидные средства — слабые основания, способные нейтрализовать HCl и повышать рН до 4,0–4,5. При таком рН активность пепсина значительно снижается. Антациды применяют при изжоге, гиперацидном гастрите, рефлюкс-эзофагите, язвенной болезни (уменьшают боль, а при систематическом применении могут способствовать рубцеванию язвы).

Наиболее употребительны магния гидроокись, алюминия гидроокись, натрия гидрокарбонат. Действие препаратов кратковременное - 0,5-1 ч натощак и около 2ч — после приема пищи.

Магния гидроокись - $Mg(OH)_2$ нейтрализует HCl . Взаимодействуя с HCl , образует $MgCl_2$, обладающий послабляющими свойствами. Небольшие количества ионов Mg^{2+} могут всасываться и при почечной недостаточности оказывать резорбтивное действие (снижение артериального давления).

Алюминия гидроокись - $Al(OH)_3$ нейтрализует HCl и обладает слабыми адсорбирующими свойствами (адсорбирует пепсин, желчные кислоты). Считают, что $Al(OH)_3$ стимулирует синтез простагландинов E и I_2 и за счет этого оказывает слабое гастропротекторное действие.

Препарат может вызывать констипацию. Связывает фосфаты и препятствует их всасыванию. Небольшое количество Al^{3+} всасывается и при почечной недостаточности может вызывать проявления остео дистрофии, миопатии, энцефалопатии.

В медицинской практике применяют комбинации $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$ — препараты «Алмагель», «Маалокс». При лечении язвенной болезни эти препараты принимают после еды через 1 ч (в первый час буферную роль выполняет пища) и через 3 ч (для нейтрализации вторичной волны секреции); обязательно назначение антацидного препарата на ночь.

Натрия гидрокарбонат - $NaHCO_3$; быстро нейтрализует HCl ; эффективен при изжоге.

Для систематического применения натрия гидрокарбонат мало пригоден, так как при взаимодействии с HCl образует CO_2 , который стимулирует секрецию HCl . Кроме того, натрия гидрокарбонат хорошо всасывается в кишечнике и может вызывать алкалоз.

Хроническое применение натрия гидрокарбоната может способствовать развитию нефролитиаза (при повышении рН мочи образуются фосфатно-кальциевые нерастворимые соединения). Не следует сочетать натрия гидрокарбонат с молочными продуктами: развивается молочно-щелочной синдром (гиперкальциемия, алкалоз, нефрокальциноз).

20.2.3. Гастропротекторы

Гастропротекторами называют вещества, которые механически защищают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки или повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам. При этом секреция HCl не изменяется; соответственно, не нарушается пищеварительное действие пепсина и противомикробное действие HCl .

К гастропротекторам можно отнести вяжущие вещества, назначаемые внутрь, например, **висмута нитрат основной**. При приеме внутрь препарат оказывает вяжущее действие, образуя белковую пленку, которая защищает слизистую оболочку желудка. Препарат назначают иногда при язвенной болезни (входит в состав таблеток «Викалин», «Викаир»).

Висмута трикалия дицитрат (де-нол) применяется при язвенной болезни. В кислой среде (рН < 4) образует клейкую массу, которая взаимодействует с денатурированными белками язвенной поверхности и образует на поверхности язвы плотный слой, который удерживается около 6 ч.

Кроме того, висмута трикалия дицитрат оказывает противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori* — микроорганизма, с активностью которого связывают развитие язвенной болезни.

Препарат назначают внутрь за 1 ч до еды 3 раза в день и на ночь. Не следует применять препарат совместно с антацидами или средствами, снижающими секрецию HCl.

Побочные эффекты висмута трикалия дицитрата: почернение языка, почернение стула (образование сульфата висмута), незначительное повышение уровня В_i в плазме крови; при длительном применении в больших дозах — обратимая энцефалопатия.

Сукралфат - алюминийевая соль сульфатированной сукрозы (сахарозы).



В кислой среде (pH < 4) из сукралфата высвобождается Al₂(OH)₅ (может стимулировать образование гастропротекторных простагландинов). Оставшийся октасульфат сукрозы образует клейкую массу, аффинитет которой к денатурированным белкам примерно в 6 раз выше, чем к клеткам здорового эпителия. В результате на поверхности язвы образуется плотный защитный слой, который удерживается около 6 ч. Препарат назначают 2–4 раза в день (в зависимости от дозы) за 1 ч до еды и на ночь.

Побочные эффекты сукралфата: тошнота, сухость во рту,便秘, бессонница, уртикарии, повышение уровня Al³⁺ в плазме крови.

При систематическом применении указанные гастропротекторы способствуют рубцеванию язв в течение 4-8 нед.

20.2.4. Противомикробные средства, действующие на *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori обнаруживают в желудке большинства больных язвенной болезнью. Полное уничтожение (эрадикация) *H. pylori* обеспечивает ремиссию заболевания в течение 1 года. Для этой цели применяют висмута трикалия дицитрат, метронидазол, тинидазол, ампициллин, амоксициллин, кларитромицин. Так как *H. pylori* быстро приобретает устойчивость к противомикробным средствам, монотерапия такими средствами недостаточно эффективна; обычно назначают одновременно 3 препарата в различных сочетаниях курсом длительностью 7 дней.

Средства, действующие на *Helicobacter pylori*:

1. *Аминопенициллины* — **ампициллин, амоксициллин**;
2. *Макролиды* — **кларитромицин**;
3. *Нитроимидазолы* — **метронидазол, тинидазол**;
4. *Препараты висмута* — **висмута трикалия дицитрат**.

20.3. Гастрокинетики

Гастрокинетики (прокинетики) - домперидон, метоклопрамид, цизаприд - повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулируют моторику желудка, вызывают открытие пилорического сфинктера и таким образом способствуют более быстрой эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку.

Домперидон (мотилиум) оказывает гастрокинетическое действие в связи с блокадой периферических дофаминовых D₂-рецепторов (устраняет тормозное действие дофамина на холинергические нейроны в миентеральном сплетении).

В ЦНС домперидон не проникает, но может блокировать D₂-рецепторы триггер-зоны рвотного центра, которая не защищена гема-гоэнцефалическим барьером. В связи с этим домперидон обладает противорвотными свойствами.

Применяют домперидон при задержке эвакуации содержимого желудка, а также при тошноте, рвоте, рефлюкс-эзофагите.

Метоклопрамид (церукал, реглан) — гастрокинетическое и проти-ворвотное средство. Блокатор центральных и периферических D₂-рецепторов. Центральное действие метоклопрамида выражено умеренно (может оказывать слабое нейролептическое действие, стимулировать секрецию пролактина, вызывать лекарственный паркинсонизм).

В связи с блокадой D_2 -рецепторов триггер-зоны рвотного центра, а также с умеренным угнетающим влиянием на серотониновые $5-HT_3$ -рецепторы, метоклопрамид оказывает противорвотное действие, а в связи с блокадой D_2 -рецепторов миентерального сплетения — гастрокинетическое действие.

Применяют метоклопрамид (назначают внутрь или внутримышечно) при снижении моторики желудка (в частности, при гастро-парезе) и задержке эвакуации содержимого желудка, при гастроэзофагальном рефлюксе, в качестве противорвотного средства.

Побочные эффекты метоклопрамида: головная боль, головокружение, реже - паркинсонизм, повышение продукции пролактина (галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла), лейкопения, аритмии.

Цизаприд (координакс) оказывает гастрокинетическое действие в связи со стимуляцией пресинаптических серотониновых $5-HT_4$ -рецепторов в холинергических окончаниях миентерального сплетения и повышением высвобождения ацетилхолина. Оказывает не только гастрокинетическое действие, но и стимулирует моторику тонкого и толстого кишечника.

Применяется при гастропарезе, задержке эвакуации содержимого желудка, рефлюкс-эзофагите, хронической констипации.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тахикардия, спастические боли в животе, диарея, учащенное мочеиспускание, аллергические реакции; возможны сердечные аритмии, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нарушения функции печени.

20. 4. Противорвотные средства

Рвотный центр (рис. 52) находится в продолговатом мозге. Возбуждается импульсами от коры головного мозга (неприятный вид, запах), при раздражении рецепторов вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки, желудка (серотониновые $5-HT_3$ -рецепторы на окончаниях афферентных волокон вагуса). Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции рецепторов триггер-зоны рвотного центра (расположена в дне IV желудочка мозга; не защищена гематоэнцефалическим барьером).

Рвота вызывается сокращениями брюшных мышц и диафрагмы на фоне расслабления нижнего сфинктера пищевода, мышц желудка и сокращения пилорического сфинктера.

В качестве противорвотных средств применяют действующие на ЦНС М-холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, блокаторы дофаминовых D_2 -рецепторов, блокаторы серотониновых $5-HT_3$ -рецепторов, дронабинол.

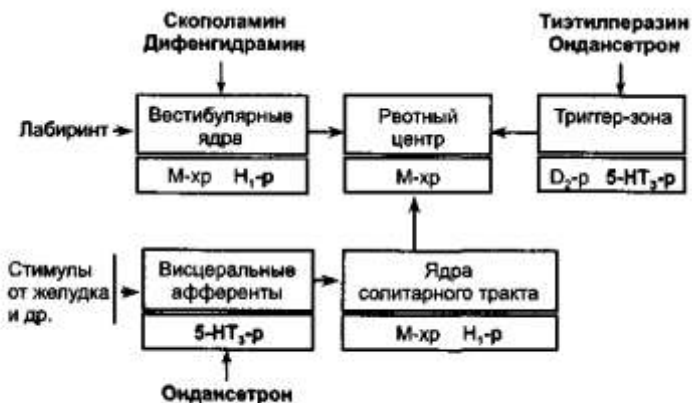


Рис. 52. Локализация действия противорвотных средств.

Из М-холиноблокаторов в качестве противорвотного средства обычно применяют **скополамин**. Препарат эффективен при рвоте, связанной с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата. В частности, его применяют при болезни движения (воздушная болезнь, морская болезнь) в составе таблеток «Аэрон» за 0,5 ч до полета, поездки по морю. Длительность действия около 6 ч.

Для более продолжительного действия используют трансдермальную терапевтическую систему

(пластырь) со скополамином. Пластырь наклеивают на здоровую кожу (обычно за ухом); длительность действия 72 ч.

При болезни движения могут быть эффективными блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов — прометазин, дифенгидрамин.

Прометазин (дипразин, пипольфен) — производное фенотиази-на, эффективный противоаллергический препарат, применяется также в качестве противорвотного средства при болезни движения, лабиринтных нарушениях, после хирургических операций. Препарат назначают внутрь, а также вводят внутримышечно или внутривенно медленно.

Как и другие фенотиазины, прометазин обладает M-холинобло-кирующими и а-адреноблокирующими свойствами; может вызывать сухость во рту, нарушения аккомодации, задержку мочеиспускания, снижение артериального давления. У прометазина выражено седативное действие. При его применении могут быть кожные сыпи, фотосенсибилизация кожи.

Дифенгидрамин (димедрол) — противоаллергическое и снотворное средство. Противорвотное действие дифенгидрамина проявляется в основном при болезни движения.

Блокаторы D₂-рецепторов эффективны при рвоте, связанной с возбуждением ре-цепторов триггер-зоны рвотного центра, в частности, при инфекционных заболеваниях, рвоте беременных, химиотерапии опухолей, при действии веществ, которые стимулируют D₂-рецепторы (апоморфин и др.). В качестве противорвотных средств применяют **тизилперазин** (торекан), **перфеназин** (этаперазин), **галло-перидол**, **метоклопрамид**, **домперидон** и др. Противорвотному действию метоклопрамида и домперидона способствуют и их гастрокинети-ческие свойства (повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, усиление моторики желудка, открытие пилорического сфинктера).

При рвоте, связанной с применением химиотерапевтических (ци-тостатических) противоопухолевых средств (стимулируют выделение из энтерохромаффинных клеток кишечника серотонина, действующего на 5-HT₃-рецепторы окончаний афферентных волокон вагуса), из указанных препаратов эффективным оказался метоклопрамид, который, кроме D₂-рецепторов, умеренно блокирует серотониновые 5-HT₃-рецепторы. Метоклопрамид назначают внутрь, а в более тяжелых случаях вводят внутримышечно или внутривенно медленно при рвоте, связанной с химиотерапией или радиотерапией опухолей, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мигренью.

Более эффективными при рвоте, связанной с применением противоопухолевых средств, радиотерапией опухолей, оказались блокаторы 5-HT₃-рецепторов **ондансетрон**, **трописетрон**, **гранисетрон**. Эти препараты наиболее эффективны также для профилактики и лечения послеоперационной рвоты. Противорвотное действие указанных препаратов связано с блокадой 5-HT₃-рецепторов в триггер-зоне рвотного центра и в окончаниях афферентных волокон вагуса. Препараты назначают внутрь и вводят внутривенно.

Побочные эффекты: головная боль, слабость, констипация или диарея, задержка мочеиспускания.

В тех случаях, когда у больных, получающих противоопухолевые средства, указанные препараты недостаточно эффективны, внутрь назначают **дронабинол** - препарат тетрагидроканнабинола (действующее начало индийской конопли), который, в частности, обладает противорвотными свойствами (табл. 11).

Побочные эффекты дронабинола: эйфория (не всегда приятна онкологическим больным), дисфория, лекарственная зависимость, а-адреноблокирующее действие (снижение артериального давления, тахикардия, ортостатическая гипотензия), снижение уровня тестостерона, снижение количества сперматозоидов, иммунитета.

Таблица 11.

Фармакологические эффекты тетрагидроканнабинола ¹	
- Релаксация	• Вазодилатация
- Обострение сенсорного восприятия	• Тахикардия
- Бронходилатация	• Повышение аппетита
- Противорвотное действие	• Нарушение кратковременной памяти
- Повышение аппетита	• Нарушение координации
- Анальгезия	• Каталептогенное действие
- Снижение внутриглазного давления	• Импотенция
	• Снижение иммунитета

¹ Слева указаны свойства тетрагидроканнабинола, которые могут быть использованы в клинической практике; справа – нежелательные свойства; повышение аппетита может быть желательным и нежелательным.

20.5. Желчегонные средства

При воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих протоков (холециститы, холангиты) применяют средства, увеличивающие секрецию желчи и расслабляющие гладкие мышцы желчевыводящих протоков (увеличивают отток желчи). К таким препаратам относятся **осалмид** (оксафенамид), **гимекромон** (одес-тон), **цикловалон** (циквалон; обладает также противовоспалительными свойствами), **препараты пижмы, куркумы, мяты перечной**.

Секрецию желчи увеличивают **таблетки «Аллохол»** (содержат сухую желчь, экстракты чеснока и крапивы), **препараты кукурузных рылец, бессмертника, шиповника** (холокас).

Желчегонное рефлекторное действие оказывает **магния сульфат** при приеме внутрь и введении через зонд в двенадцатиперстную кишку.

Спазмы желчевыводящих протоков устраняют спазмолитики миотропного действия - **дротаверин** (но-шпа), **папаверин** и др., а также М-холиноблокаторы — **атропин** и др.

20.6. Средства, влияющие на моторику кишечника

20.6.1. Средства, снижающие моторику кишечника

Моторику кишечника снижают М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, спазмолитики миотропного действия и препараты из группы опиоидов.

Из **спазмолитиков миотропного действия** при болезненных спазмах кишечника (кишечных коликах) применяют **дротаверин** (но-шпа) — синтетическое производное папаверина, более эффективное по спазмолитическому действию. Препарат назначают внутрь, а также вводят под кожу и в мышцы. При печеночной и почечной коликах рекомендуют медленное внутривенное введение препарата.

При спазмах гладких мышц органов брюшной полости внутрь или парентерально назначают **папаверин**.

Опиоиды (морфин и др.), стимулируя опиоидные μ -рецепторы кишечника, замедляют перистальтику и повышают тонус сфинктеров кишечника. С этим связан характерный эффект опиоидов — констипация.

При диарее неинфекционного происхождения внутрь назначают агонист μ -рецепторов **лоперамид** (имодиум). Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не влияет на ЦНС.

20.6.2. Средства, стимулирующие моторику кишечника

Моторику кишечника стимулируют М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства. В частности, при послеоперационной атонии кишечника применяют **ацеклидин, бетанехол, нео-стигмин**. Избирательное стимулирующее влияние на моторику кишечника оказывают слабительные средства.

20.6.2.1 Слабительные средства

Слабительные средства назначают при констипации; солевые слабительные, кроме того, — при отравлениях, для уменьшения всасывания токсичных веществ и удаления их из кишечника. Действие большинства слабительных средств связано с их способностью прямо или опосредованно стимулировать рецепторы слизистой оболочки кишечника и вызывать рефлекторное усиление перистальтики.

По локализации действия вещества этой группы делят на:

- 1) слабительные средства, действующие на протяжении всего кишечника — солевые слабительные, касторовое масло; эти препараты применяются в основном при острой констипации;
- 2) слабительные средства, действующие на толстый кишечник — бисакодил, препараты, содержащие антрагликозиды, натрия пикосуль-фат, лактулоза; могут применяться систематически при хронической констипации.

Солевые слабительные магния сульфат ($MgSO_4$), натрия сульфат (Na_2SO_4) плохо всасываются в кишечнике и при приеме внутрь в дозах 15—30 г повышают осмотическое давление в просвете кишечника, вследствие чего задерживается всасывание воды. Объем содержимого кишечника увеличивается; это ведет к раздражению механорецепторов слизистой оболочки и усилению перистальтики тонкого и толстого кишечника. Действие развивается через 4—6 ч, а при приеме вместе с достаточным количеством воды (1—2 стакана) — через 3—4 ч.

Солевые слабительные используют:

- 1) при острой констипации,
- 2) при отравлениях:
 - а) для уменьшения всасывания токсичных веществ,
 - б) для удаления токсичных веществ из кишечника.

Нельзя назначать солевые слабительные систематически: нарушается всасывание питательных веществ в тонком кишечнике.

Магния сульфат нельзя назначать при почечной недостаточности, так как в этом случае ионы Mg^{2+} , которые, хотя и в небольшой степени, всасываются в кишечнике, задерживаются в организме и оказывают резорбтивное действие (снижают артериальное давление, оказывают угнетающее влияние на ЦНС).

Касторовое масло — *Oleum Ricini* (получают из семян клещевины) в отличие от других растительных масел при расщеплении в двенадцатиперстной кишке образует рициноловую кислоту, которая, раздражая рецепторы тонкого и толстого кишечника, усиливает перистальтику.

Считают также, что рициноловая кислота, действуя как поверхностно-стеноактивное вещество, препятствует всасыванию воды в кишечнике и таким образом увеличивает объем содержимого кишечника и рефлекторно усиливает перистальтику.

Действие касторового масла проявляется через 3—6 ч после приема внутрь (назначается обычно в капсулах, так как обладает неприятным вкусом).

Применяют касторовое масло при острой констипации, в частности, в детской практике (5—15 мл на прием).

В акушерстве касторовое масло иногда используют для стимуляции родовой деятельности (рефлекторное действие), назначая внутрь по 40-50 мл.

Систематическое назначение касторового масла не рекомендуется, так как постоянное раздражение слизистой оболочки тонкого кишечника нарушает пищеварение.

К средствам, действующим преимущественно на толстый кишечник, относятся бисакодил, растительные лекарственные средства, содержащие антрагликозиды, натрия пикосульфат, лактулоза.

Бисакодил — синтетическое вещество; при приеме внутрь в кишечнике превращается в активное соединение, которое стимулирует чувствительные рецепторы толстого кишечника и усиливает перистальтику. Действие проявляется через 6—8 ч. При использовании бисакодила в ректальных суппозиториях препарат действует через 15—30 мин.

Препараты листьев сенны (александрийский лист), корня ревеня, коры крушины содержат антрагликозиды, которые расщепляются микрофлорой толстого кишечника с образованием соединений, раздражающих рецепторы толстого кишечника. Настой листьев сенны, сеннозиды А+В (сенналакс), экстракты крушины жидкий и сухой, таблетки ревеня назначают при хронической констипации внутрь на ночь; действие наступает через 8—10 ч.

При применении указанных препаратов могут быть боли в животе, метеоризм, при длительном при-

менении — колит. Препараты сенны вызывают окрашивание мочи в красный или коричневый цвет. Сходными свойствами обладает **натрия пикосульфат** (гутталакс, лаксигал), который под влиянием микрофлоры толстого кишечника расщепляется с образованием дифенола, раздражающего чувствительные нервные окончания. Действует через 6—12 ч; назначают обычно на ночь.

Лактулоза (дюфалак) — полусинтетический дисахарид, не всасывается в желудочно-кишечном тракте и расщепляется микрофлорой толстого кишечника. При этом образуются низкомолекулярные органические кислоты, которые повышают осмотическое давление в кишечнике и за счет этого увеличивают объем содержимого толстого кишечника — перистальтика кишечника усиливается. Слабительный эффект развивается в течение 48 ч. Препарат назначают при хронических запорах внутрь в порошках или в сиропе 1 раз в день утром во время еды.

•••

Из других слабительных средств применяют макрогол 4000, суппозитории ректальные с глицерином, жидкий парафин (вазелиновое масло).

Макрогол 4000 (форлакс) — полиэтиленгликоль 4000 (мол. масса 4000). Не всасывается в желудочно-кишечном тракте, повышает осмотическое давление, задерживает всасывание воды и таким образом увеличивает объем содержимого кишечника. Слабительный эффект наступает через 24—48 ч. Назначают внутрь 1 раз в день утром по 10—20 г в 200 мл воды для симптоматического лечения конституции.

Осмотическое действие оказывает при ректальном введении глицерин. В качестве слабительного средства применяют **суппозитории ректальные с глицерином**.

Жидкий парафин (вазелиновое масло) — бесцветная жидкость, которая не всасывается в желудочно-кишечном тракте и при приеме внутрь в количестве 20—40 мл оказывает выраженное слабительное действие. Препарат не рекомендуют назначать на ночь. При попадании в дыхательные пути возможно развитие химической пневмонии.

Глава 21. Средства, влияющие на миометрий

В дне матки имеются пейсмейкерные клетки, генерирующие импульсы, которые вызывают постоянные ритмические сокращения миометрия. Эти сокращения становятся более интенсивными во вторую половину менструального цикла и особенно усиливаются во время менструаций. При сокращении миометрия сжимаются кровеносные сосуды и периодически возникает ишемия миометрия, которая может проявляться болью.

Во время беременности сократительная активность миометрия снижается прогестероном (выделяется желтым телом), а затем гормоном плаценты, обладающим сходными свойствами.

Перед родами под влиянием эстрогенов в миометрий увеличивается количество рецепторов окситоцина (гормон задней доли гипофиза). В плодной жидкости повышается уровень фактора активации тромбоцитов (ФАТ), который стимулирует фосфолипазу и таким образом повышает уровень простагландинов E_2 и F_{2a} . Указанные простагландины и окситоцин вызывают начало родов, стимулируют родовую деятельность, а после родов повышают тонус миометрия, в связи с чем сдавливаются сосуды миометрия и прекращается послеродовое маточное кровотечение.

Существуют лекарственные препараты окситоцина и простагландинов E_2 и F_{2a} . Их можно использовать для вызывания и стимулирования родовой деятельности. Однако препараты простагландинов при внутривенном введении вызывают рвоту, диарею; простагландин F_{2a} повышает артериальное давление и может вызвать бронхоспазм. Поэтому в акушерской практике при родовспоможении обычно используют окситоцин.

Нервная регуляция сократительной активности миометрия осуществляется влиянием парасимпатической и симпатической иннервации. При активации парасимпатической иннервации сокращения миометрия усиливаются. Аналогичный эффект возникает при активации симпатических влияний через α_1 -адренорецепторы. В то же время при стимуляции β_2 -адренорецепторов адреналином тонус и сократительная активность миометрия снижаются.

21.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия

К этой группе относятся окситоцин и препараты простагландинов. **Окситоцин** - гормон задней доли гипофиза. Стимулирует ритмические сокращения, а в более высоких дозах повышает тонус миометрия. Небеременная матка и матка в начале беременности мало чувствительны к действию окситоцина. Во время беременности чувствительность миометрия к окситоцину постепенно повышается и наиболее выражена перед родами, во время родов и в 1-е сутки после родов.

В период кормления ребенка окситоцин способствует лактации, усиливая сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез.

Окситоцин (синтетический препарат гормона) вводят внутривенно капельно или внутримышечно для вызывания родов и при слабости родовой деятельности. Стимуляция родовой деятельности с помощью окситоцина противопоказана при несоответствии размеров таза и плода, поперечном или косом положении плода, рубцах на матке после кесарева сечения.

В связи со стимулирующим влиянием на тонус миометрия окситоцин применяют для остановки послеродовых гипотонических кровотечений после отделения плаценты.

Побочные эффекты окситоцина: тахикардия, артериальная ги-потензия, повышение тонуса бронхов.

Демокситоцин (дезаминooksитоцин) — синтетическое соединение, сходное по строению с окситоцином; устойчиво к окситоци-назам и потому действует дольше. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта и применяется в виде таблеток для трансбуккального (за щеку) введения по тем же показаниям, что и окситоцин.

Препараты простагландинов. Простагландины - биогенные вещества из класса ненасыщенных жирных кислот. Впервые простагландины были выделены из секрета предстательной железы (простаты). Простагландин E₂ и простагландин F_{2α} оказывают выраженное стимулирующее влияние на миометрий.

В отличие от окситоцина простагландины E₂ и F_{2α}:

- 1) эффективны на всем протяжении беременности (к концу беременности чувствительность миометрия к простагландинам повышается),
- 2) способствуют раскрытию шейки матки.

Препараты простагландина F_{2α} **динопрост** и препарат простаглан-дина E₂ **динопростон** применяют для возбуждения родовой деятельности (вводят внутривенно капельно). Эти препараты эффективно стимулируют ослабленную родовую деятельность, но при системном действии могут вызывать рвоту, диарею. Динопрост может вызывать повышение артериального давления и бронхоспазм.

Препараты простагландинов E₂ и F_{2α} оказались особенно полезными для прерывания беременности во II триместре. С этой целью их вводят экстраамниально (до 15-й недели беременности) или интраамниально (после 15-й недели беременности).

В сочетании с мифепристоном (антигестагенное средство) аналоги простагландина E₁ (действуют аналогично простагландину E₂) **гемепрост** (вагинальные суппозитории) или **мизопростол** (назначается внутрь) используют для прерывания беременности в I триместре (8—12 нед).

21. 2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

Преимущественно тонус миометрия повышают препараты алкалоидов спорыньи (гриб, паразитирующий на злаковых растениях) **эр-гометрин**, **эрготамин**. Эти лекарственные средства применяют для остановки маточных кровотечений, в частности, кровотечений в послеродовом периоде (вводят внутримышечно, внутривенно или назначают внутрь). При беременности эти средства противопоказаны.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, повышение артериального давления, сердечные аритмии.

21.3. Средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия

Лекарственные средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия, применяют для прекращения преждевременной родовой деятельности и в связи с этим называются *токолитическими средствами* (греч. tokos — роды).

В качестве токолитиков используют β₂-адреномиметики — **сальбутамол**, **тербуталин**, **фенотерол** (партусистен), **ритодрин**, **гексопре-налин** (гинипрал). Для прекращения преждевременной родовой деятельности указанные препараты вводят внутривенно, а по достижении эффекта продолжают назначать внутрь. Кроме того, их применяют при угрожающем аборте, для подавления сокращений

матки при оперативных вмешательствах, при чрезмерно сильной родовой деятельности. Токोलитическое действие оказывают **магния сульфат** при внутримышечном или внутривенном введении, а также **спирт этиловый**. Средства, ослабляющие сокращения миометрия, могут быть полезными при альгодисменорее. Для уменьшения боли применяют спазмолитик миотропного действия **дротаверин** (но-шпа), а также НПВС, которые оказывают не только анальгетическое действие, но и ослабляют сокращения миометрия за счет нарушения синтеза простагландина F_{2α}. Из НПВС при альгодисменорее рекомендуют **ибупрофен** (бруфен) как один из наименее токсичных НПВС.

Глава 22. Средства, влияющие на систему крови

22.1. Средства, влияющие на кроветворение

22.1.1. Стимуляторы эритропоэза

К стимуляторам эритропоэза относятся эпоэтины, цианокобал-амин, фолиевая кислота, препараты железа.

Эпоэтин альфа и **эпоэтин бета** — рекомбинантные препараты эрит-ропоэтина человека. Применяют при анемиях, связанных с поражением костного мозга, хронической почечной недостаточностью. Вводят под кожу или внутривенно.

Цианокобаламин (витамин B₁₂) применяют при пернициозной (злокачественной) анемии, связанной с отсутствием в желудке внутреннего фактора Касла, который способствует всасыванию цианокобаламина. Препарат вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно.

Фолиевая кислота (витамин B_c) эффективна при макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии.

Препараты железа применяют для лечения железодефицитных гипохромных анемий, т.е. анемий, при которых в эритроцитах снижено содержание гемоглобина. Гипохромные анемии обычно связаны с недостаточным усвоением железа, которое входит в состав гемоглобина.

Железа глюконат, железа хлорид, железа сульфат, железа фумарат назначают внутрь. Побочные эффекты: констипация или диарея, темный стул, тошнота, боли в эпигастрии.

Железа декстран вводят внутримышечно при непереносимости энтерального применения препаратов железа.

22.1.2. Стимуляторы лейкопоэза

Среди биогенных стимуляторов лейкопоэза выделяют 4 колони-естимулирующих фактора (КСФ): гранулоцитарный КСФ (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов), макрофагальный КСФ (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги), гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, интерлейкин-3 (универсальный КСФ).

Молграмостим (лейкомакс) — рекомбинантный препарат гранулоцитарно-макрофагального КСФ. Применяют при лейкопении, вызываемой противоопухолевыми средствами (вводят под кожу), а также при временной лейкопении после пересадки костного мозга (внутривенное капельное введение).

Филграстим — рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ. Применяют при лейкопении, связанной с химиотерапией опухолей. Вводят внутривенно капельно.

22.1.3. Средства, угнетающие лейкопоэз

Препараты этой группы применяют при лейкозах, лимфогранулематозе.

22.2. Средства, влияющие на тромбообразование

Образование тромба в артериальных сосудах начинается с агрегации тромбоцитов, которая возникает при повреждении эндотелия сосудов. К агрегации присоединяется свертывание крови — образование нитей фибрина, которые делают тромб более прочным.

Агрегации тромбоцитов препятствует простаглицлин (простагландин I₂), выделяемый эндотелием.

Свертыванию крови препятствуют антитромбин III и гепарин. Образовавшийся тромб может растворяться под действием фибринолизина (плазмин).

Лекарственные средства, влияющие на тромбообразование, делят на:

- 1) средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов;
- 2) средства, влияющие на свертывание крови;
- 3) средства, влияющие на фибринолиз.

22.2.1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов

Агрегация тромбоцитов — начальный этап образования тромба. При поверхностном повреждении эндотелия артериальных сосудов происходит адгезия тромбоцитов, которые в виде монослоя защищают место повреждения. При более глубоком повреждении интимы сосудов коллаген стенки сосудов и тромбин начинают агрегацию тромбоцитов. Из тромбоцитов выделяются значительно более эффективные агреганты — АДФ и тромбоксан A_2 .

АДФ, стимулируя один из подтипов пуринергических P_{2U} -рецепторов мембраны тромбоцитов, через G_i -белки угнетает аденилатциклазу. Снижаются уровень цАМФ и соответственно активность протеинкиназы. При снижении активности протеинкиназы уменьшается транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы во внутриклеточные плотные

трубки (аналог эндоплазматического ретикулума). Уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается.

Тромбоксан A_2 , действуя на $TP\alpha$ -рецепторы, через выделку активирует фосфолипазу C, которая способствует образованию инозитол-1,4,5-трифосфата, высвобождающего Ca^{2+} , депонированный во внутриклеточных плотных трубках. Уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается.

Повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов ведет к изменению конформации гликопротеинов $IIb/IIIa$ мембраны тромбоцитов и повышению аффинитета этих гликопротеинов к фибриногену — происходит объединение тромбоцитов (1 молекула фибриногена соединяет 2 тромбоцита; рис. 53).

Эндогенный антиагрегант простаглицлин (простаглицлин I_2) действует на IP -рецепторы мембраны тромбоцитов и через G_s -белки активирует аденилатциклазу. При этом повышается уровень цАМФ, который стимулирует протеинкиназу. Под влиянием протеинкиназы активируется транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы в плотные трубки. Уровень цитоплазматического Ca^{2+} снижается; это препятствует агрегации тромбоцитов.

В системе каскада арахидоновой кислоты тромбоксан A_2 и простаглицлин образуются из одних и тех же предшественников — из циклических эндопероксидов. Тромбоксан A_2 под влиянием тромбоксансинтазы образуется в тромбоцитах, а простаглицлин под влиянием простаглицлинсинтазы — в эндотелии сосудов (рис. 54).

22.2.1.1. Антиагреганты

Антиагреганты предупреждают агрегацию тромбоцитов, т.е. начальный этап образования тромба. Используются для профилактики тромбообразования, в частности, у больных с коронарной недостаточностью (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), при ишемическом инсульте.

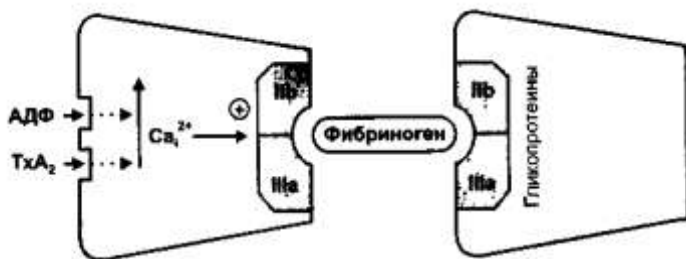


Рис. 53. Факторы агрегации тромбоцитов.



Рис. 54. Влияние тромбоксана A₂ и простаглицина на агрегацию тромбоцитов. Тромбоксан A₂ и простаглицин образуются из одних и тех же предшественников – циклических эндопероксидов (тромбоксан A₂ в тромбоцитах, а простаглицин в эндотелии), но противоположным образом влияют на агрегацию тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) необратимо ингибирует (ко-валентное ацетилирование) циклооксигеназу в тромбоцитах и эндотелии сосудов и таким образом нарушает образование тромбосана и простагличлина (рис. 55).

Преобладает угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбосана A_2 . Во-первых, при приеме внутрь ацетилсалициловая кислота начинает действовать на тромбоциты еще в системе воротной вены, до достижения системного эндотелия. Так как биодоступность ацетилсалициловой кислоты 70%, ее концентрация в крови воротной вены выше, чем в общем кровотоке.

Во-вторых, тромбоциты — безъядерные клетки, в них отсутствует система ресинтеза циклооксигеназы. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и синтез тромбосана A_2 в тромбоцитах нарушается на все время их существования — 7—10 дней (можно было предположить, что ацетилсалициловая кислота будет действовать как антиагрегант 7—10 дней, но препарат действует 2 дня, так как через 2 дня образуется полный пул новых тромбоцитов). В то же время в эндотелии сосудов при необратимом ингибировании циклооксигеназы уже через несколько часов происходит синтез нового фермента.

Считают, что полное ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой вызывает в дозе 160 мг. По данным разных авторов, выраженное снижение агрегации происходит при приеме ацетилсалициловой кислоты в дозах 75—320 мг 1 раз в сутки (чаще назначают 100 мг 1 раз в сутки). При увеличении дозы антиагрегантное действие не повышается и может даже снижаться, так как в этом случае сказывается угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез простагличлина.

В качестве антиагреганта ацетилсалициловую кислоту применяют с первых же часов при остром инфаркте миокарда, для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, после коронарной ангиопластики или стентирования, при нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу, для профилактики тромбообразования при мерцательной аритмии предсердий в случае противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

Индобуфен - ингибитор циклооксигеназы и тромбосансинтазы. Назначают внутрь для профилактики тромбоза сосудов сердца и мозга.

Клопидогрел и **тиклопидин** — соединения из группы тиаенопири-динов. Ослабляют действие АДФ (блокируют P_{2U} -рецепторы АДФ на мембране тромбоцитов). Действие этих соединений необратимо; антиагрегантный эффект развивается в течение 3—10 дней и сохраняется несколько дней после отмены препарата.

Назначают клопидогрел или тиклопидин внутрь 1-2 раза в день для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта у больных атеросклерозом, после стентирования или баллонной ангиопластики коронарных сосудов. При применении тиклопидина возможно развитие нейтропении (снижается сопротивляемость инфекциям).

Дипиридамол (курантил) — антиагрегант и коронарорасширяющее средство. Препятствует агрегации тромбоцитов, так как:

- 1) ингибирует фосфодиэстеразу, инактивирующую цАМФ, и в связи с этим повышает уровень цАМФ (уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов снижается);
- 2) повышает уровень аденозина (препятствует захвату аденозина эритроцитами и клетками эндотелия; ингибирует аденозиндезаминазу), который через A_2 -рецепторы активизирует аденилатциклазу и поэтому обладает антиагрегантными свойствами (рис. 56).

Применяют дипиридамол для профилактики коронарной недостаточности и ишемических инсультов. Назначают внутрь 3-4 раза в день.

Абциксимаб (реопро) - препарат моноклональных антител к гликопротеинам Пб/Ша. Вводят внутривенно капельно для профилактики инфаркта миокарда, тромбоза при ангиопластике коронарных сосудов, при нестабильной стенокардии.

Эптифибатид (интегрилин) — пептидный блокатор гликопротеинов Пб/Ша. Применяют внутривенно при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных сосудов.

Тирофибан - непептидный блокатор гликопротеинов Пб/Ша. Вводят внутривенно капельно для предупреждения инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии.

В качестве антиагреганта используют также **пентоксифиллин** (ага-пурин, трентал) - ингибитор фосфодиэстеразы, обладающий также сосудорасширяющими свойствами. Препарат применяют при ише-

мическом инсульте, нарушениях периферического кровообращения.

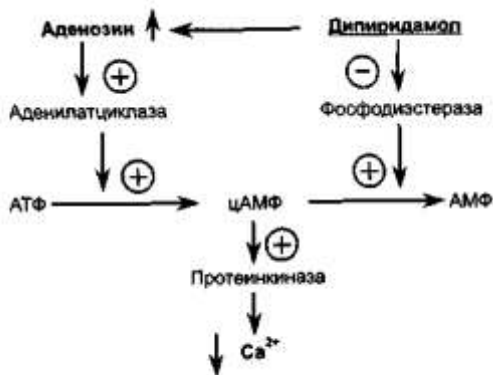


Рис. 56. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола.

Эпопростенол - препарат простаглицлина. Действует несколько минут. Вводят внутривенно капельно при экстракорпоральном кровообращении для предупреждения оседания тромбоцитов на поверхности аппарата, а также при легочной гипертензии.

22.2.2. Средства, влияющие на свертывание крови

При участии витамина К в печени образуется протромбин, который под влиянием активаторов протромбина, в частности, фактора Ха, и при участии Ca^{2+} превращается в тромбин.

Тромбин способствует образованию из фибриногена нерастворимых нитей фибрина (рис. 57).

Антитромбин III ослабляет действие тромбина и фактора Ха; активность антитромбина III повышается при взаимодействии с гепарином.

22.2.2.1. Средства, повышающие свертывание крови

Синтез в печени факторов свертывания - II (протромбин), VII, IX и X зависит от витамина К. Различают витамин К₁ - филлохинон (содержится в растениях), витамин К₂-менахинон (вырабатывается микрофлорой кишечника) и витамин К₃ - менадион (предшественник витамина К₂).

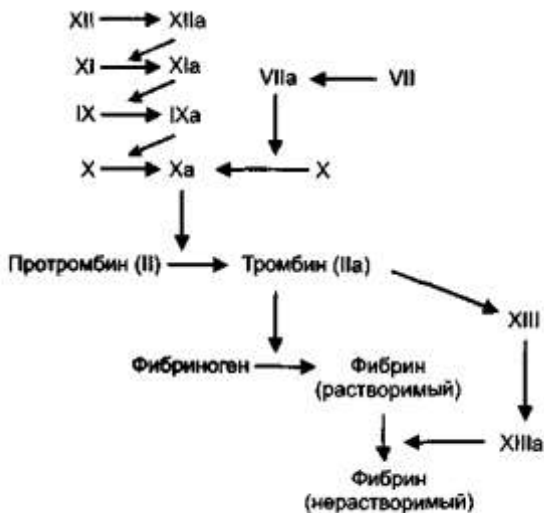


Рис. 57. Факторы свертывания крови.

В медицинской практике применяют препарат витамина К₁ **фитоменадион** и водорастворимое про-

изводное менадиона **викасол**. Эти препараты способствуют образованию протромбина. Назначаются при кровотечениях, связанных с гипопротромбинемией. Фитоме-надион назначают внутрь, викасол — внутрь и внутримышечно. Фитоменадион применяют также при передозировке непрямых антикоагулянтов в качестве их антагониста (викасол в этом случае малоактивен).

Антигемофильный фактор VIII — препарат фактора **VIII**, с недостатком которого связывают гемофилию А. Применяют при гемофилии А; вводят внутривенно.

Этамзилат (дицинон) стимулирует превращение протромбина в тромбин, а также увеличивает образование тромбоцитов. Применяют при parenхиматозных и капиллярных кровотечениях, тромбоцитопении. Назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Гемостатическая коллагеновая губка применяется местно при капиллярных кровотечениях (носовые, стоматологические кровотечения и др.)

22.2.2.2. Средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Различают:

- 1) антикоагулянты прямого действия (действуют **на** факторы свертывания в крови),
- 2) антикоагулянты непрямого действия (нарушают образование протромбина в печени).

К **антикоагулянтам прямого действия** относятся гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды, антитромбин **III**, препарат гирудина лепирудин, натрия цитрат.

Гепарин — естественный антикоагулянт, который получают из тканей животных; дозируют в ЕД.

Гепарин в комплексе с антитромбином **III** ингибирует факторы свертывания крови Па (тромбин), ГХа, Ха, XIa, XIIa. Таким образом, при действии гепарина снижается активность тромбина и нарушается образование тромбина из протромбина.

Лекарственный препарат гепарина вводят обычно внутривенно капельно, реже — под кожу (при внутримышечном введении могут быть гематомы). Длительность действия после однократного введения 4—12 ч (в зависимости от дозы и пути введения). После прекращения действия гепарина свертываемость крови повышается. Под кожу гепарин следует вводить каждые 8-12 ч.

Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбозов глубоких вен, тромбозов легочной артерии, при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, для предупреждения тромбозов периферических артерий.

Побочные эффекты гепарина: геморрагии, реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия), тромбоцитопения, гиперкальемия (не следует применять совместно с ингибиторами АПФ); при длительном применении — остеопороз.

Гепарин противопоказан при нарушениях свертывания крови, геморрагических диатезах, язвенной болезни, мочекаменной болезни, маточных и геморроидальных кровотечениях, после оперативных вмешательств.

Низкомолекулярные гепарины (низкомолекулярные фрагменты гепарина) — **надропарин** (фраксипарин), **дальтепарин**, **эноксапарин** (клексан) снижают активность фактора Ха (нарушают превращение протромбина в тромбин) и мало влияют на активность тромбина. По сравнению с гепарином действуют более продолжительно и в меньшей степени вызывают тромбоцитопению и геморрагии.

Препараты вводят под кожу 1—2 раза в сутки при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозах вен, для профилактики тромбозов после хирургических операций.

При передозировке гепарина и низкомолекулярных гепаринов в качестве их антагониста внутривенно вводят протамина сульфат (1 мг протамина сульфата нейтрализует 80—100 ЕД гепарина).

Гепариноиды (сульфатированные глюкозаминогликаны) **данапарин**, **сулодексид** сходны по действию с гепарином (активируют действие антитромбина **III**). Препараты вводят под кожу для профилактики послеоперационного тромбоза глубоких вен.

Антитромбин III ингибирует тромбин и в меньшей степени факторы IXa, Ха, XIa, XIIa. Лекарственный препарат **антитромбин III** дозируют в МЕ и вводят внутривенно для лечения и профилактики тромбозов, связанных с недостатком антитромбина **III**.

Гирудин выделен из секрета желез медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*). Оказывает прямое ингибирующее действие на тромбин. Не вызывает тромбоцитопении. Рекомбинантный препарат гирудина **лепирудин** (рефлюдан) назначают для профилактики и лечения тромбозов и тромбозов, в частности, пациентам, у которых гепарин вызывает тромбоцитопению. Вводят внутривенно или под кожу.

Натрия цитрат связывает ионы Ca^{2+} (образуется кальция цитрат). Применяют для предупреждения

свертывания крови при ее консервации.

Антикоагулянты непрямого действия. Выделяют *производные кумарина* — **аценокумарол** (синкумар), **этил бискумацетат** (неодикумарин), **варфарин** и *производные индандиола* — **фениндион** (фенилин). Эти препараты действуют как антагонисты витамина К и в связи с этим нарушают образование в печени факторов свертывания крови — II (протромбин), VII, IX, X. Препараты назначают внутрь; действие развивается через 24—48 ч. При резком прекращении лечения возможно повышение свертываемости крови.

Применяют указанные препараты для длительной профилактики и лечения тромбозов глубоких вен, тромбозов легочной артерии, тромбозов легочных артерий при мерцательной аритмии предсердий.

Побочные эффекты непрямых антикоагулянтов: кровотечения, нарушения функции печени, аллергические реакции. В качестве антагониста применяют фитоменадион.

Препараты противопоказаны при геморрагических диатезах, язвенной болезни, беременности, нарушениях функции почек, печени.

22.2.3. Средства, влияющие на фибринолиз

22.2.3.1. Фибринолитические средства

Естественным фибринолитиком является фибринолизин (плазмин) - фермент, разрушающий нити фибрина.

Фибринолизин образуется из профибринолизина (плазминогена) под влиянием тканевого активатора профибринолизина, активность которого повышается в присутствии фибрина (рис. 58).

В качестве фибринолитических средств используются вещества, стимулирующие превращение профибринолизина в фибринолизин — алтеплаза, стрептокиназа, анistreплаза, урокиназа. Вводятся внутривенно.

Алтеплаза (активаза, актилизе) - рекомбинантный препарат тканевого активатора профибринолизина. Действует только в области тромба (в присутствии фибрина); способствует растворению тромба.

Алтеплазу вводят внутривенно в первые часы при инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, при острой тромбозии легочной артерии.

При применении препарата возможны кровотечения, связанные с растворением физиологических тромбов.

Стрептокиназа - фибринолитик, выделенный из культуры гемолитического стрептококка. С профибринолизином образует комплекс, который способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови. Фибринолизин, образованный в плазме крови, разрушает фибриноген, поэтому уменьшается агрегация тромбоцитов. Продукты превращения фибриногена снижают свертываемость крови.

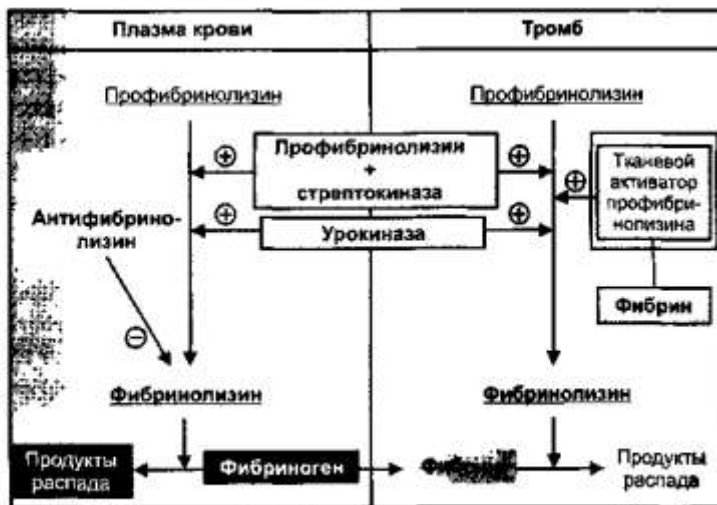


Рис. 58. Механизмы действия фибринолитических средств.

Стрептокиназу вводят внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, тромбозе глубоких вен.

Побочные эффекты: кровотечения, реакции гиперчувствительности (крапивница; иногда анафилактический шок), брадикардия, снижение артериального давления, нейропатия.

Анистреплаза - комплекс стрептокиназы с профибринолизиним. Вводят внутривенно. Длительность действия 4—6 ч.

Урокиназа - препарат естественного фибринолитика, получаемый из культуры клеток почек человека. Способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови. Вводят внутривенно капельно при тромбоэмболии легочной артерии, остром инфаркте миокарда (при инфаркте миокарда более эффективно внутрикoronарное введение), тромбозе периферических артерий.

Основные побочные эффекты фибринолитических средств - кровотечения. Препараты противопоказаны при геморрагических диатезах, язвенной болезни, опухолях мозга, тяжелых заболеваниях печени, при недавних травмах, в течение 10 дней после хирургических операций.

22.2.3.2. Антифибринолитические средства

Транексамовая кислота и **аминокапроновая кислота** ингибируют тканевой активатор профибринолизина и препятствуют превращению профибринолизина в фибринолизин. Вводятся внутривенно при кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом, после экстракции зуба, при простатэктомии, операциях на печени, при желудочно-кишечных кровотечениях, при передозировке фибринолитиков.

Апротинин (контрикал) ингибирует фибринолизин. Применяют при кровотечениях, связанных с гиперфибринолизом. Вводят внутривенно.

Глава 23. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

По химической структуре гормоны делят на:

- 1) *гормоны пептидной структуры* — гормоны гипофиза, гипоталамуса, парафолликулярных клеток щитовидной железы, паращитовидных желез, поджелудочной железы;
- 2) *производные аминокислот* — гормоны фолликулов щитовидной железы;
- 3) *гормоны стероидной структуры* — кортикостероиды и половые гормоны.

Лекарственные препараты гормонов и их синтетических заменителей получили название гормональных препаратов. Их назначают в порядке заместительной терапии, т.е. при недостатке соответствующих гормонов.

Некоторые гормональные препараты применяют при заболеваниях, не связанных с недостатком гормонов (например, глюкокортикоиды при воспалительных заболеваниях).

В медицинской практике используют также препараты, которые уменьшают продукцию определенных гормонов или препятствуют их действию. Эти лекарственные средства применяют при чрезмерной продукции соответствующих гормонов.

23.1. Препараты гормонов гипофиза и гипоталамуса

Гормоны гипофиза и гипоталамуса имеют пептидную структуру. Выделяют препараты гормонов передней доли гипофиза, гипоталамуса, а также препараты гормонов задней доли гипофиза.

23.1.1. Препараты гормонов передней доли гипофиза

Передняя доля гипофиза выделяет:

- 1) соматотропный гормон (гормон роста);
- 2) пролактин (лактогенный гормон); стимулирует секрецию молочных желез; угнетает продукцию гонадотропных гормонов;
- 3) фолликулостимулирующий гормон (у женщин стимулирует развитие фолликулов яичников, у мужчин — сперматогенез);
- 4) лютеинизирующий гормон (гормон, стимулирующий интерстициальные клетки семенников); у женщин вызывает овуляцию, у мужчин стимулирует продукцию тестостерона;
- 5) тиреотропный гормон (тиротропин); стимулирует образование и выделение гормонов щитовидной железы;
- 6) аденокортикотропный гормон (АКТГ); стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников.

Соматропин (генотропин) - рекомбинантный препарат гормона роста человека. Применяют при задержке роста у детей. Вводят под кожу.

Фоллитропин бета (пурегон) - рекомбинантный препарат фолликулостимулирующего гормона. Дозировку в МЕ. Применяют для стимуляции развития фолликулов яичников при ановуляторном бесплодии. Вводят внутримышечно или под кожу.

Сходен по действию и применению **урофоллитропин**, получаемый из мочи женщин в менопаузе. Вводят внутримышечно.

Гонадотропин хорионический (прегнил, хорагон) — препарат соответствующего гормона плаценты (получают из мочи беременных женщин). По действию сходен с лютеинизирующим гормоном. Применяют у женщин при бесплодии, связанном с отсутствием овуляции (ановуляторный цикл) и у мужчин при недостаточной продукции тестостерона (гипогонадизм, крипторхизм). Вводят внутримышечно.

Тетракозактвд (синактен-депо) — синтетический аналог АКТГ (содержит меньшее количество аминокислот; действует более продолжительно). Стимулирует продукцию кортикостероидов, в основном глюкокортикоидов. Применяют с диагностическими целями (при первичной недостаточности надпочечников малоэффективен), а также при болезнях соединительной ткани у больных, которым нельзя назначать глюкокортикоиды. Вводят внутримышечно.

23.1.2. Препараты гормонов гипоталамуса

В гипоталамусе синтезируются гормоны, одни из которых (ри-лизинг гормоны; рилизинг факторы)

стимулируют, а другие угнетают секрецию гормонов передней доли гипофиза.

Препараты рилизинг гормонов

Протирелин - синтетический аналог рилизинг гормона, стимулирующего высвобождение тиреотропного гормона гипофиза. Применяют с диагностическими целями. Вводят внутримышечно.

Гозерелин (золадекс) - синтетический препарат гонадорелина, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов гипофиза — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Естественная секреция гонадорелина имеет пульсирующий характер (периоды повышенной секреции, между которыми уровень гормона незначителен).

При непрерывном действии лекарственный препарат гонадорелина гозерелин, наоборот, угнетает продукцию гонадотропных гормонов.

Гозерелин и аналогично действующий **трипторелин** применяют для подавления секреции гонадотропных гормонов, в частности, при раке предстательной железы. Гозерелин вводят в капсуле под кожу, а трипторелин — внутримышечно 1 раз в 28 дней.

К гормонам гипоталамуса, угнетающим продукцию гормонов передней доли гипофиза, относят соматостатин, дофамин и др.

Соматостатин угнетает секрецию гормона роста и тиреотропного гормона. На периферии соматостатин секретируется D-клетками желудка и поджелудочной железы. Снижает секрецию HCl и ферментов поджелудочной железы. Оказывает сосудосуживающее действие. Лекарственный препарат **соматостатин** вводят внутривенно при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода или кровотечениях при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Октреотид и ланреотид — синтетические аналоги соматостатина.

Октреотид вводят под кожу при остром панкреатите, кровотечениях из вен пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Ланреотид применяют при акромегалии; вводят внутримышечно.

Бромокриптин (парлодел) — синтетический препарат, стимулирующий дофаминовые рецепторы. Так же, как дофамин, который выполняет роль гипоталамического угнетающего фактора и снижает продукцию пролактина передней долей гипофиза (пролактоста-тин), бромокриптин тормозит секрецию пролактина. Кроме того, бромокриптин уменьшает чрезмерную продукцию гормона роста.

Назначают внутрь для прекращения лактации, при бесплодии, связанном с повышенным уровнем пролактина (пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов), а также при акромегалии.

В связи с активацией D₂-рецепторов в neostriatum бромокриптин эффективен при паркинсонизме.

Каберголин (достинекс) — синтетический агонист D₂-рецепторов. Назначают внутрь для подавления лактации, при гиперпролактинемии, паркинсонизме.

Даназол - синтетическое соединение стероидной структуры. Уменьшает секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. В результате снижает продукцию мужских и женских половых гормонов. Назначают внутрь при преждевременном половом созревании, гинекомастии, эндометриозе, метроррагиях.

23.1.3. Препараты гормонов задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза выделяет окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон).

Окситоцин стимулирует ритмическую сократительную активность и тонус миометрия. На небеременную матку окситоцин практически не действует. В начале беременности матка малочувствительна к окситоцину. Чувствительность миометрия к окситоцину значительно повышается перед родами, во время родов и сохраняется в 1-е сутки после родов.

В послеродовом периоде окситоцин стимулирует миоэпителиальные клетки протоков молочных желез и таким образом увеличивает лактацию.

Окситоцин — синтетический препарат гормона, имеющего то же название. Способствует началу родовой деятельности, стимулирует ритмические сокращения миометрия во время родов, повышает тонус миометрия и после родов способствует быстрому уменьшению размеров матки и прекращению послеродового маточного кровотечения.

Окситоцин усиливает сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез и таким образом увеличивает лактацию.

Дозируют окситоцин в МЕ. Вводят внутривенно капельно или внутримышечно для возбуждения и стимуляции родовой деятельности, а также внутривенно или в шейку матки для остановки послеродовых маточных кровотечений.

Для стимуляции лактации окситоцин вводят внутримышечно или интраназально.

Демокситоцин (дезаминоокситоцин) сходен по свойствам и применению с окситоцином. Назначают в таблетках для трансбуккального (за щеку) введения.

Вазопрессин (антидиуретический гормон) стимулирует V_1 -рецепторы и вызывает сужение кровеносных сосудов. Стимулируя V_2 -рецепторы, увеличивает количество водных каналов в апикальной мембране эпителии собирательных трубок и в результате увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубках (вода переходит в межклеточную жидкость окружающей ткани, которая имеет высокое осмотическое давление). При недостаточности гормона развивается несахарный диабет.

Терлипрессин (реместил) — синтетический аналог вазопрессина; действует в основном на V_1 -рецепторы. Суживает кровеносные сосуды; применяется при кровотечениях, связанных с расширением вен пищевода, поражением слизистой оболочки желудка, уrogenитального тракта. Вводят внутривенно.

Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина; действует преимущественно на V_2 -рецепторы. Выпускается в виде капель для интраназального введения и в растворе для внутривенных или подкожных инъекций. Применяют при несахарном диабете.

23.2. Препараты гормонов щитовидной железы Антитиреоидные средства

23.2.1. Препараты фолликулярных гормонов щитовидной железы

Фолликулы щитовидной железы образованы слоем эпителиальных клеток и заполнены коллоидом, содержащим тироглобулин. Гормоны фолликулов щитовидной железы — трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) образуются путем йодирования тирозиновых остатков тироглобулина.

Йодид (I) путем активного транспорта проникает из плазмы крови в эпителиальные клетки, образующие фолликул. Под влиянием тиропероксидазы эпителиальных клеток йодид превращается в более активный атомарный йод, который присоединяется к тирозиновым остаткам тироглобулина. При йодировании тирозина образуются T_3 и T_4 . Путем эндоцитоза эпителиальные клетки поглощают тироглобулин. Отщепление T_3 и T_4 от тироглобулина происходит под влиянием лизосомальных ферментов эпителиальных клеток фолликула.

T_3 и T_4 секретируются в кровь; на периферии значительная часть T_4 под влиянием дейодиназы превращается в T_3 , который примерно в 5 раз активнее, чем T_4 .

Тиреоидные гормоны (в основном T_3) действуют на мембранные, митохондриальные и ядерные рецепторы клеток различных тканей. При этом активируется углеводный, белковый, жировой обмен; повышаются частота и сила сокращений сердца, увеличивается теплопродукция.

Лекарственные препараты T_3 и T_4 лиотиронин (трийодтиронин) и левотироксин (L-тироксин) назначают внутрь при гипотиреозе (микседема, кретинизм). Действие левотироксина проявляется через 1—2 нед и после отмены препарата сохраняется несколько недель. Лиотиронин действует быстрее и короче, чем левотироксин.

Побочные эффекты: головная боль, беспокойство, бессонница, тахикардия, аритмии, ухудшение стенокардии, тремор, снижение массы тела

При эндемическом зобе назначают препараты йода — калия йодид или **натрия йодид** (40 мг 1 раз в неделю). Для профилактики эндемического зоба 1 раз в неделю применяют таблетки «Антиструмин» (содержат 1 мг калия йодида).

23.2.2. Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства применяют при гиперфункции щитовидной железы (тиреотоксикоз, базедова болезнь). В настоящее время из антитиреоидных средств применяют в основном *производные тиомочевины* **пропилтиоурацил** и тиамазол (мерказолил), которые ингибируют тиропероксидазу и таким образом препятствуют йодированию тирозиновых остатков тироглобулина и нарушают синтез T_3 и T_4 . Пропилтиоурацил, кроме того, нарушает превращение T_4 в T_3 на периферии. Оба препарата назначают внутрь.

При применении этих препаратов возможны лейкопения, кожные сыпи.

В качестве антитиреоидных средств внутрь назначают йодиды — калия йодид или **натрия йодид** в достаточно высоких дозах (160—180 мг).

В этом случае йодиды снижают синтез и выделение T_3 и T_4 (снижается йодирование и протеолиз тироглобулина).

Побочные эффекты: головная боль, слезотечение, конъюнктивит, боль в области слюнных желез, ла-

рингит, кожные сыпи.

23.2.3. Препараты гормона парафолликулярных клеток щитовидной железы

Парафолликулярные клетки щитовидной железы секретируют кальцитонин, который препятствует декальцификации костной ткани, снижая активность остеокластов.

Препарат кальцитонина лосося миакальцик применяют в виде интраназального аэрозоля при остеопорозе.

23.3. Препарат гормона паращитовидных желез

Полипептидный гормон паращитовидных желез паратгормон влияет на обмен кальция и фосфора. Вызывает декальцификацию костной ткани. Увеличивает реабсорбцию кальция и снижает реабсорбцию фосфата в почечных канальцах. В связи с этим при действии паратгормона повышается уровень Ca^{2+} в плазме крови. Лекарственный препарат из паращитовидных желез убойного скота **пара-тиреоидин** вводят под кожу или внутримышечно при гипопаратиреозе, спазмофилии.

23.4. Препараты гормонов поджелудочной железы

Поджелудочная железа является железой внешней и внутренней секреции. β -Клетки островков Лангерганса продуцируют инсулин, α -клетки - глюкагон. Указанные гормоны противоположным образом влияют на уровень глюкозы в крови: инсулин его снижает, а глюкагон повышает.

23.4.1. Препараты инсулина и синтетические гипогликемические средства

Инсулин стимулирует рецепторы клеточных мембран, сопряженные с тирозинкиназой. В связи с этим инсулин:

- 1) способствует усвоению глюкозы клетками тканей (за исключением ЦНС), облегчая транспорт глюкозы через клеточные мембраны (активируется транслокация транспортных систем для глюкозы);
- 2) снижает глюконеогенез в печени;
- 3) стимулирует образование гликогена и его отложение в печени;
- 4) способствует синтезу белков и жиров и препятствует их катаболизму.

При недостаточной продукции инсулина развивается сахарный диабет (сахарное мочеизнурение), при котором нарушается углеводный, жировой и белковый обмен.

Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) связан с разрушением β -клеток островков Лангерганса. Основные симптомы сахарного диабета I типа: гипергликемия, глюкозурия, полиурия, жажда, полидипсия (повышенное потребление жидкости), кетонемия, кетонурия, кетацитоз. Тяжелые формы сахарного диабета без лечения заканчиваются летально; смерть наступает в состоянии гипергликемической комы (значительная гипергликемия, ацидоз, бессознательное состояние, запах ацетона изо рта, появление ацетона в моче и др.).

При сахарном диабете I типа единственными эффективными средствами являются препараты инсулина, которые вводят парентерально.

Сахарный диабет II типа (инсулинонезависимый) связан с уменьшением секреции инсулина (снижение активности β -клеток) или с развитием резистентности тканей к инсулину. Резистентность к инсулину может быть связана с уменьшением количества или чувствительности инсулиновых рецепторов. В этом случае уровень инсулина может быть нормальным или даже повышенным. Повышенный уровень инсулина способствует ожирению (анаболический гормон), поэтому сахарный диабет II типа иногда называют диабетом тучных. При сахарном диабете II типа применяют пероральные гипогликемические средства, которые при недостаточной их эффективности комбинируют с препаратами инсулина.

23.4.1.1. Препараты инсулина

Впервые препарат, содержащий инсулин (вытяжка из поджелудочной железы собак) был получен канадским хирургом F.G. Banting и студентом IV курса С.Н. Best в университете г. Торонто в лаборатории профессора физиологии J.J.R. Macleod и в 1922 г. применен при сахарном диабете. За введение инсулина в медицинскую практику Banting и Macleod получили Нобелевскую премию.

В настоящее время лучшими препаратами инсулина являются рекомбинантные препараты инсулина человека. Кроме них используют препараты инсулина, полученного из поджелудочных желез свиней (свиной инсулин).

Препараты инсулина человека получают методами генной инженерии и дозируют в ЕД.

Инсулин человеческий растворимый (Актрапид НМ, Инсуман рапид ГТ) выпускают во флаконах по 5 и 10 мл с содержанием 40 или 80 ЕД в 1 мл, а также в картриджах по 1,5 и 3 мл для шприц-ручек.

Препарат обычно вводят под кожу за 15—20 мин до приема пищи 1—3 раза в день. Дозу подбирают индивидуально в зависимости от выраженности гипергликемии или глюкозурии. Эффект развивается через 30 мин и продолжается 6—8 ч. В местах подкожных инъекций инсулина может развиваться липодистрофия, поэтому рекомендуют постоянно менять место инъекций.

При диабетической коме инсулин может быть введен внутривенно.

В случае передозировки инсулина развивается гипогликемия. Появляются бледность, потливость, сильное чувство голода, дрожь, сердцебиение, раздражительность, тремор. Может развиваться гипогликемический шок (потеря сознания, судороги, нарушение деятельности сердца). При первых признаках гипогликемии больному следует съесть сахар, печенье или другие продукты, богатые сахаром. В случае гипогликемического шока внутримышечно вводят глюкагон или внутривенно 40% раствор глюкозы.

Инсулин лиспро — препарат человеческого инсулина с обратным положением лизина и пролина в 28—29-м положениях β -цепи. Отличается быстрым и коротким действием. После введения под кожу эффект развивается через 15 мин и продолжается 3—4 ч. Препарат можно вводить внутривенно.

Цинк-суспензию кристаллическую человеческого инсулина (ульт-ратард НМ) вводят только под кожу. Инсулин медленно всасывается из подкожной клетчатки; эффект развивается через 4 ч; максимум эффекта через 8—12 ч; длительность действия 24 ч. Препарат можно использовать в качестве базисного средства в сочетании с препаратами быстрого и короткого действия.

Препараты свиного инсулина сходны по действию с препаратами инсулина человека. Однако при их применении возможны аллергические реакции.

Инсулин растворимый нейтральный выпускается во флаконах по 10 мл с содержанием 40 или 80 ЕД в 1 мл. Вводят под кожу за 15 мин до еды 1—3 раза в день. Возможно внутримышечное и внутривенное введение.

Инсулин-цинк суспензия аморфная вводится только под кожу, обеспечивая медленное всасывание инсулина из места введения и соответственно более длительное действие. Начало действия через 1,5 ч; пик действия через 5—10 ч; длительность действия — 12—16 ч.

Инсулин-цинк суспензия кристаллическая вводится только под кожу. Начало действия через 3—4 ч; пик действия через 10—30 ч; длительность действия 28—36 ч.

23.4.1.2. Синтетические гипогликемические средства

Выделяют следующие группы синтетических гипогликемических средств:

- 1) производные сульфонилмочевины;
- 2) производные бензойной кислоты (меглитиниды);
- 3) бигуаниды;
- 4) тиазолидиндионы;
- 5) ингибиторы α -глюкозидаз.

1. **Производные сульфонилмочевины** — **глибенкламид**, **глипизид**, **гликлазид**, **гликвидон**, **глимепирид** назначают внутрь 1 раз в сутки во время завтрака. Эти препараты стимулируют секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса.

Механизм действия производных сульфонилмочевины связан с блокадой АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток и деполаризацией клеточной мембраны. При этом активируются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы; вход Ca^{2+} стимулирует секрецию инсулина.

Кроме того, эти вещества повышают чувствительность инсулиновых рецепторов к действию инсулина.

Производные сульфонилмочевины применяют при сахарном диабете II типа. При сахарном диабете I типа неэффективны.

Побочные эффекты: тошнота, металлический вкус во рту, боли в области желудка, лейкопения, аллергические реакции. При передозировке производных сульфонилмочевины возможна гипогликемия. Препараты противопоказаны при нарушениях функции печени, почек, системы крови.

2. **Производные бензойной кислоты (меглитиниды)**. **Репаглинид** (новонорм) сходен по действию и применению с производными сульфонилмочевины.

3. **Бигуаниды**. Применяют в основном **метформин**; назначают внутрь. Метформин:

- 1) увеличивает захват глюкозы периферическими тканями,
- 2) снижает глюконеогенез в печени,
- 3) снижает всасывание глюкозы в кишечнике.

Кроме того, метформин снижает аппетит, стимулирует липолиз и угнетает липогенез. В результате снижается масса тела и вследствие этого увеличиваются количество инсулиновых рецепторов и связывание инсулина с рецепторами. Назначают внутрь при сахарном диабете II типа.

Побочные эффекты метформина: лактацидоз (повышение уровня молочной кислоты в плазме крови), боли в области сердца и в мышцах, одышка, а также металлический вкус во рту, тошнота, рвота, диарея.

4. **Тиазолидиндионы** повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают глюконеогенез в печени, не влияя на высвобождение инсулина. **Пиоглитазон** назначают внутрь 1 раз в сутки при сахарном диабете II типа.

5. **Ингибиторы α-глюкозидазы**. Из препаратов этой группы применяется **акарбоза** (глюкобай), обладающая высоким сродством к α-глюкозидазам кишечника, которые расщепляют крахмал и дисахариды и способствуют их всасыванию. Акарбоза ингибирует α-глюкозидазы и препятствует всасыванию углеводов.

Назначают акарбозу внутрь в начале еды 2 раза в день. Акарбоза ингибирует α-глюкозидазы и таким образом препятствует всасыванию крахмала и дисахаридов в кишечнике. Акарбозу применяют также при алиментарном ожирении.

Побочные эффекты акарбозы: метеоризм, диарея, спазмы кишечника.

23.4.2. Глюкагон

Глюкагон — гормон, который вырабатывается α-клетками островков Лангерганса, стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез (табл. 12) в печени и в связи с этим повышает уровень глюкозы в плазме крови. После внутримышечной инъекции уровень глюкозы в крови повышается через 10 мин и достигает максимума через 30 мин; длительность действия препарата около 90 мин.

В связи со стимуляцией глюкагоновых рецепторов сердца глюкагон активирует аденилатциклазу и повышает силу и частоту сокращений сердца; облегчает атриовентрикулярную проводимость.

Расслабляет гладкие мышцы желудка и кишечника.

Рекомбинантный препарат гормона - **глюкагон** вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при гипогликемии, в частности при передозировке инсулина. Препарат можно использовать для замедления моторики желудка и кишечника при их рентгеновском исследовании.

Таблица 12. Средства, влияющие на углеводный обмен

Препараты	Захват глюкозы клетками тканей	Глюконеогенез	Синтез гликогена	Гликогенолиз
Инсулин	↑	↓	↑	↓
Глюкагон		↑		↑
Адреналин	↓			↑
Гидрокортизон	↓	↑		

23.5. Препараты стероидных гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Стероидные гормоны - кортикостероиды и половые гормоны образуются из холестерина. Синтез стероидных гормонов взаимосвязан (рис. 59). В связи с этим возможно воздействовать одновременно на синтез различных стероидных гормонов. Так, **аминоглютетимид** нарушает превращение холестерина в прегненолон и таким образом препятствует образованию всех стероидных гормонов. Аминоглютетимид можно применять при синдроме Иценко—Кушинга (снижает уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов), при раке молочной железы (снижает уровень эстрогенов), при раке предста-

тельной железы (снижает уровень андрогенов). Препарат назначают внутрь.

Метирапон нарушает образование глюкокортикоидов и минералокортикоидов; применяется при синдроме Иценко—Кушинга.

23.5.1. Препараты гормонов коры надпочечников

Кора надпочечников секретирует минералокортикоиды, глюкокортикоиды и небольшое количество мужских и женских половых гормонов.

23.5.1.1. Минералокортикоиды

Минералокортикоиды — гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен, главным образом на обмен натрия и калия. Эти гормоны способствуют реабсорбции ионов Na^+ и секреции ионов K^+ в дистальных отделах дистальных почечных канальцев. Таким образом, под влиянием минералокортикоидов в организме задерживается Na^+ и увеличивается выведение из организма ионов K^+ . При избыточной продукции минералокортикоидов возникают:

- 1) отеки, связанные с увеличением в организме количества натрия и задержкой воды,
- 2) повышение артериального давления,
- 3) гипокалиемия, которая обычно сопровождается сердечными аритмиями и слабостью.

При недостатке минералокортикоидов (например, при болезни Аддисона) увеличивается выделение натрия и воды почками, что приводит к обезвоживанию организма.

Основным минералокортикоидом является альдостерон, его предшественником — дезоксикортикостерон. Лекарственный препарат дезоксикортикостерона **дезоксикортгон** назначают при болезни Аддисона (обычно в сочетании с глюкокортикоидами), а также при миастении. Применяют сублингвально или вводят внутримышечно.

В качестве препарата с минералокортикоидной активностью в порядке заместительной терапии внутрь назначают **флудрокортизон** (кортинефф).

Антагонистом минералокортикоидов является **спиронолактон** (верошпирон), который блокирует рецепторы альдостерона.

Применяется при первичном гиперальдостеронизме, в качестве диуретика (с. 214) и гипотензивного средства.



Рис. 59. Влияние аминоклутетимида и метирапона на синтез стероидных гормонов.

23.5.1.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды - высоколипофильные вещества; легко проникают через клеточную мембрану и в цитоплазме клеток связываются с глюкокортикоидными рецепторами. Комплекс глюкокортикоид-рецептор транспортируется в ядро клетки, где глюкокортикоиды влияют на экспрессию различных

генов, стимулируя образование одних белков и нарушая образование других.

Наибольший уровень глюкокортикоидов в плазме крови отмечают в 8 ч утра.

Истинным глюкокортикоидом считают гидрокортизон, синтетический препарат которого применяют в медицинской практике. Синтезированы производные гидрокортизона, в частности, преднизолон (дегидрогидрокортизон), который в несколько раз превосходит гидрокортизон по активности. Значительную активность проявляют фторированные глюкокортикоиды дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон, флуметазон.

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови (способствуют образованию глюкозы в печени и уменьшают захват глюкозы тканями).

Глюкокортикоиды вызывают перераспределение жира: увеличивается отложение жира на лице, шее, верхней части спины, груди, животе и уменьшается жировой слой на конечностях. Это связано с тем, что в качестве реакции на гипергликемию повышается уровень инсулина, который стимулирует липогенез и угнетает липо-лиз. Вместе с тем глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие адреналина.

Глюкокортикоиды угнетают синтез белков и способствуют их распаду (катаболическое действие).

Глюкокортикоиды могут оказывать умеренное минералокортикоидное действие: задерживают в организме натрий и увеличивают выведение из организма калия. По выраженности минералокортикоидного действия препараты располагаются: гидрокортизон преднизолон дексаметазон. Глюкокортикоиды увеличивают почечную экскрецию Ca^{2+} .

В медицинской практике препараты глюкокортикоидов совместно с минералокортикоидами используют в порядке заместительной терапии при болезни Аддисона.

Значительно чаще глюкокортикоиды применяют в качестве противовоспалительных, иммуносупрессивных, противоаллергических и противошоковых средств.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с угнетением фосфолипазы A_2 . При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и продуктов ее превращения. В частности, уменьшается образование веществ, которые способствуют развитию воспаления — простагландинов E_2 и I_2 , лейкотриенов, ФАТ.

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов связано с их способностью ингибировать экспрессию генов, ответственных за синтез цитокинов, в частности, интерлейкинов-1,2,4 и др., и таким образом снижать клеточный и гуморальный иммунитет.

Противоаллергическое действие глюкокортикоидов связано с тем, что глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и выделению из тучных клеток медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и др.).

Противошоковое действие глюкокортикоидов обусловлено их стимулирующим влиянием на сократимость сердца и способностью повышать артериальное давление.

Применение глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды применяют при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, которые сопровождаются выраженными воспалительными проявлениями. В частности, их используют при поражениях соединительной ткани — коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и др.), а также при ревматоидном артрите, бронхиальной астме, иритах и иридоциклитах, экземах, язвенном колите и др. Глюкокортикоиды применяют при лейкозах и лимфомах. В качестве противошоковых средств глюкокортикоиды применяют при анафилактическом, ожоговом, травматическом шоке.

Препараты глюкокортикоидов рекомендуют назначать в 8 ч утра, при этом в меньшей степени угнетается продукция АКГГ. После окончания курса лечения глюкокортикоиды отменяют поэтапно, постепенно уменьшая дозу.

Препараты глюкокортикоидов. **Гидрокортизона ацетат** идентичен по свойствам естественному гидрокортизону. Препарат назначают внутрь, вводят внутривенно, при артритах — в полость сустава. В офтальмологии гидрокортизон применяют в виде глазных капель.

Преднизолон - производное гидрокортизона; отличается большей противовоспалительной активностью и менее выраженными минералокортикоидными свойствами. Препарат назначают внутрь, вводят внутримышечно, в полость сустава.

Дексаметазон активнее преднизолона, минералокортикоидные свойства мало выражены. Препарат назначают внутрь, вводят внутримышечно, внутривенно, применяют в виде глазных капель.

Беклометазон, флутиказон, **будезонид** применяют ингаляционно при бронхиальной астме. При этом препараты всасываются лишь частично и их действие проявляется в основном в отношении бронхов. Кроме того, беклометазон и будезонид в виде назальных спреев применяют при аллергическом рини-

те. Флуоцинолон и флуметазон применяют в виде мазей, кремов при воспалительных заболеваниях кожи. Эти вещества плохо всасываются через кожу и их системное действие незначительно.

Побочные эффекты глюкокортикоидов:

- остеопороз (глюкокортикоиды угнетают активность остеобластов; нарушается образование белкового матрикса костной ткани); возможны переломы бедренной кости, деформации позвоночника;
- изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (нарушение продукции гастропротекторных простагландинов E₂ и I₂; катаболическое действие);
- снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям (иммуносупрессорное действие);
- гипергликемия;
- глюкозурия (стероидный диабет);
- отеки (минералокортикоидное действие);
- повышение артериального давления;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- нарушение жирового обмена («лунообразное лицо», «горб бизона»);
- уменьшение мышечной массы конечностей;
- расстройства высшей нервной деятельности (эйфория, паранойя, депрессии с суицидальными попытками).

Кроме того, глюкокортикоиды повышают аппетит, повышают внутриглазное и внутричерепное давление, вызывают гипокалиемию, повышают свертываемость крови, снижают содержание в крови лимфоцитов, эозинофилов, но повышают уровень нейтрофилов, нарушают рост у детей (ускоряют закрытие эпифизов).

Глюкокортикоиды подавляют секрецию АКТГ и при длительном применении могут вызывать атрофию надпочечников. В этом случае при резкой отмене глюкокортикоидов возникает выраженный синдром отмены в форме недостаточности гормонов коры надпочечников; недостаточность надпочечников может провоцироваться травмами, стрессом (повышается потребность в глюкокортикоидах). Атрофия надпочечников может сохраняться до 1 года и более и требует длительного систематического лечения.

Глюкокортикоиды противопоказаны при тяжелых формах гипертонической болезни, беременности, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, психозах.

23.5.2. Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

23.5.2.1. Препараты женских половых гормонов

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками. Фолликулы яичников продуцируют эстрогенные гормоны, с активностью которых связаны развитие вторичных половых признаков и пролиферативная фаза в первой половине менструального цикла. Развитие фолликулов и секреция эстрогенов стимулируются фол-ликулостимулирующим гормоном передней доли гипофиза. По принципу обратной отрицательной связи эстрогены угнетают продукцию фолликулостимулирующего гормона и гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса.

В середине цикла регистрируют повышение уровня лютеинизирующего гормона, под влиянием которого происходит овуляция: из созревшего фолликула выделяется яйцеклетка и через маточные (фаллопиевы) трубы попадает в полость матки.

На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагенные гормоны. При этом выработка эстрогенов резко уменьшается; развивается секреторная фаза цикла. Начало секреторной фазы можно определить по повышению ректальной температуры на 0,5⁰C.

Если происходит оплодотворение яйцеклетки и возникает беременность, желтое тело развивается и продолжает выделять в кровь гестагенные гормоны, способствующие сохранению беременности. По принципу обратной отрицательной связи гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза и гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса.

Если оплодотворения яйцеклетки не произошло, желтое тело атрофируется и уровень гестагенов в крови снижается. В конце цикла повышается уровень эстрогенов, что способствует началу менструации.

Соответственно эстрогенным и гестагенным гормонам различают эстрогенные и гестагенные лекарственные препараты.

Эстрогенные препараты. Истинным эстрогенным гормоном считают эстрадиол. Существуют лекарственные препараты эстрадиола, в частности, **эстрадиола дипропионат**; вводится внутримышечно. Синтетический аналог эстрадиола **этинилэстрадиол** назначают внутрь. Парентерально и внутрь назначают нестероидное соединение с эстрогенной активностью **гексэстрол** (синэстрол). Применяют эстрогенные препараты в порядке заместительной терапии при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушениях (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и т.п.).

Эстрогенные препараты применяют при бесплодии, нарушениях менструального цикла, обычно в сочетании с гестагенными препаратами. В первой половине цикла назначают эстроген, во второй — гестаген, имитируя таким образом естественный гормональный фон. Эстрогены препятствуют развитию остеопороза (препятствуют резорбции костной ткани); оказывают благоприятное влияние на липидный состав крови: повышают уровень ЛПВП и снижают ЛПНП. Комбинированные препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами (**климен, климонорм, трисеквен**) назначают женщинам при климактерических расстройствах (приливы, потливость, сердцебиение, парестезии, атрофический вагинит, остеопороз). Назначение в этот период только эстрогенов может стимулировать развитие опухоли молочной железы.

Гексэстрол применяют при раке предстательной железы.

Побочные эффекты эстрогенных препаратов: тошнота, рвота, ано-рексия, нагрубание молочных желез, отеки (задержка Na^+ и воды), нарушения функции печени, повышение свертываемости крови (повышение уровней факторов свертывания крови II, IX, X и фибриногена, снижение уровня антитромбина III); возможны тромбозы.

Антиэстрогенные препараты блокируют рецепторы эстрогенных гормонов, в частности, в гипоталамусе и гипофизе. При этом ослабляется тормозное влияние эстрогенов на продукцию фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов и секреция этих гормонов увеличивается. Антиэстрогенные препараты **кломифен** и **тамоксифен** используют в качестве индукторов овуляции для лечения бесплодия, связанного с нарушением овуляции (ановуляторный цикл).

У женщин в постменопаузе из тестостерона образуется эстрадиол, который может быть причиной развития эстроген-зависимой опухоли молочной железы. В связи с этим антиэстрогенные препараты **тамоксифен, торемифен** (фарестон) назначают в постменопаузном периоде при раке молочной железы.

Существуют лекарственные препараты, которые препятствуют образованию эстрогенов. К таким препаратам относятся **ингибиторы ароматазы** (способствует образованию эстрона из андростендиола и эстрадиола из тестостерона; рис. 61); **анастрозол** и **летрозол** (фемара), применяемые при раке молочной железы в постменопаузном периоде.

Гестагенные препараты. Истинным гестагенным гормоном (гормон желтого тела) является прогестерон. Лекарственный препарат прогестерона имеет то же название. **Прогестерон** вводят внутримышечно 1 раз в день. Гестагенный препарат длительного действия **ок-сипрогестерона капронат** вводят внутримышечно 1 раз в неделю. Для назначения внутрь применяют **аллилэстренол** (туринал). При приеме внутрь эффективны **левоноргестрел, линестренол, норэтистерон**, которые применяют обычно в составе противозачаточных средств.

Гестагенные препараты снижают возбудимость миометрия во время беременности и поэтому применяются при угрожающих и начинающихся выкидышах. Кроме того, гестагенные препараты в сочетании с эстрогенными назначают при бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Гестагены входят в состав противозачаточных средств для приема внутрь.

Побочные эффекты гестагенов: акне, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, бессонница, депрессии, гирсутизм, нарушения менструального цикла.

Антигестагенный препарат мифепристон (частичный агонист гестагенных рецепторов; препятствует действию прогестерона) применяют для прерывания беременности в I триместре. Для этой цели мифепристон назначают однократно внутрь, а через 48 ч применяют один из препаратов простагландина E_2 — мизопростол (внутри) или гемепрост (в виде пессария).

Мифепристон нарушает овуляцию и может быть использован в качестве посткоитального противозачаточного средства.

23.5.2.2. Пероральные контрацептивные средства (противозачаточные средства для назначения внутрь)

При назначении эстрогенов и гестагенов по типу обратной отрицательной связи угнетается продукция фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов передней доли гипофиза. Соответ-

ственно замедляется рост фолликулов яичников и предупреждается овуляция. Кроме того, под влиянием гестагенов повышается вязкость слизи в канале шейки матки (затрудняется проникновение сперматозоидов в полость матки), замедляется продвижение яйцеклетки по маточным трубам, нарушается имплантация яйцеклетки в эндометрии. Указанное действие эстрогенов и гестагенов используют для предупреждения беременности. После отмены пероральных контрацептивных средств овуляция восстанавливается обычно после 1—3 циклов.

Различают: 1) эстрогенгестагенные препараты, 2) гестагенные препараты, 3) посткоитальные контрацептивные средства.

Эстроген-гестагенные препараты - таблетки, содержащие эстроген и гестаген. В качестве эстрогена чаще всего используют эти-нилэстрадиол, в качестве гестагена - гестоден, норэтистерон или левоноргестрел.

После того, как обнаружили, что систематический прием эстрогенов может способствовать развитию тромбозов (эстрогены повышают свертываемость крови), содержание эстрогенов в таблетках было снижено до минимального — 20—30 мкг. В результате применяемые в настоящее время эстроген-гестагенные препараты предупреждают овуляцию только в 25% случаев; в основном противозачаточное действие связано с изменением состояния шеечной слизи, нарушением моторики маточных труб и нарушением имплантации яйцеклетки.

Монофазные препараты **логест, ригевидон, марвелон** выпускаются в виде таблеток, которые содержат эстроген и гестаген. При 28-дневном цикле ежедневно в одно и то же время принимают внутрь по 1 таблетке, начиная с 1-го дня менструации в течение 21 дня; затем следует 7-дневный перерыв. При пропуске приема таблетки или увеличении интервала между приемами контрацептивная эффективность препаратов снижается.

В связи с циклической продукцией женских половых гормонов (в первую половину цикла — эстрогены, во вторую — гестагены) применяют *двухфазные препараты*, в частности, **антеовин**. Препарат выпускается в виде белых таблеток (содержат равные количества эстрогена и гестагена) и розовых таблеток (содержат то же количество эстрогена и увеличенное в 2,5 раза количество гестагена). Первые 11 дней принимают белые таблетки, а следующие 10 дней — розовые таблетки.

С учетом того, что в середине цикла регистрируют пики лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (рис. 60), выпускают *трехфазные препараты* **тризистон, триквилар, три-регол** в виде таблеток 3 цветов. В частности, три-регол — 6 таблеток желтого цвета (содержат минимальные количества эстрогена и гестагена), 5 таблеток красного цвета (более высокое содержание эстрогена и гестагена) и 10 таблеток белого цвета (минимальное количество эстрогена и высокое — гестагена). Таблетки принимают последовательно в течение 21 дня.

Побочные эффекты эстроген-гестагенных препаратов: тошнота, рвота, головная боль, гиперемия лица, головокружение, нагубание молочных желез, задержка жидкости, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, депрессия, раздражительность, снижение либидо, незначительные маточные кровотечения, акне, пигментация кожи, грибковые инфекции влагалища. Возможны повышение свертываемости крови, образование тромбов. Опасность тромбозомболии повышается у женщин старше 40 лет, особенно у тех, кто курит.

Гестагенные препараты. В связи с данными о способности эстрогенов повышать свертываемость крови в качестве противозачаточных средств были предложены таблетки, содержащие только гестаген, в частности, **экслютон** (содержит линестренол). Препарат принимают ежедневно в течение 28 дней. При этом у большинства женщин овуляция сохраняется; противозачаточное действие связано с изменением состава цервикальной слизи (затрудняется проникновение сперматозоидов в матку), нарушением координированных сокращений маточных труб, нарушением имплантации яйцеклетки.

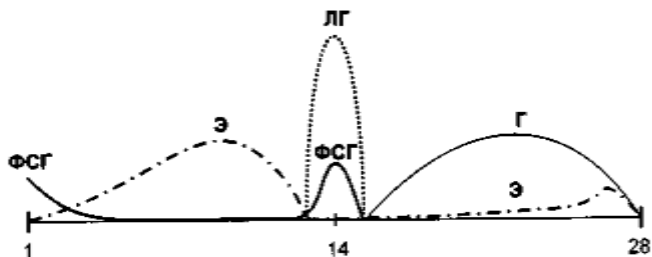


Рис. 60. Изменения уровней гормонов в течение менструального цикла. Показано изменение уровней гормонов в течение 28-дневного цикла. ФГС – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Э – эстрогены; Г – гестагены.

Побочное действие экзюстона: маточные кровотечения, олиго-менорея, акне, гирсутизм (андрогенное действие), депрессия, увеличение массы тела.

К посткоитальным контрацептивным средствам, т.е. средствам, применяемым после полового акта, относится **постинор** — таблетки с высокой дозой гестагена (левоноргестрел).

23.5.2.3. Препараты мужских половых гормонов (андрогенные препараты)

Мужской половой гормон тестостерон образуется в семенниках. Под влиянием 5 α -редуктазы тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон и в период полового созревания способствует развитию первичных и вторичных мужских половых признаков, оказывает анаболическое действие, в частности, стимулирует увеличение мышечной массы.

В качестве лекарственных препаратов применяют синтетические аналоги тестостерона — **тестостерона пропионат** (вводят внутримышечно 1 раз в день), **метилтестостерон** (назначают в таблетках под язык).

Андрогенные препараты применяют в порядке заместительной терапии при недостаточном половом развитии, при импотенции, связанной с недостаточной продукцией андрогенов. Препараты назначают строго по показаниям, так как их применение ведет к уменьшению продукции естественного андрогенного гормона. При длительном применении андрогенов наступает атрофия клеток, которые вырабатывают тестостерон.

Андрогенные препараты назначают также женщинам при раке молочной железы.

Андрогенные препараты стимулируют синтез белков в организме, что проявляется увеличением массы скелетных мышц. Кроме того, они способствуют кальцификации костной ткани.

Побочные эффекты андрогенных препаратов: задержка натрия и воды, отеки, гиперкальциемия, тошнота, холестатическая желтуха, депрессия, парестезии; у женщин - маскулинизация (рост волос на лице, огрубение голоса). При назначении андрогенных препаратов мальчикам с недостаточным половым развитием ускоряется закрытие эпифизов длинных костей и замедляется рост.

Андрогенные препараты противопоказаны при раке предстательной железы.

К антиандрогенным препаратам относятся **ципротерон**, **флутамид** (блокируют рецепторы андрогенов). Применяют при раке предстательной железы.

Финастерид (проскар) ингибирует 5 α -редуктазу (рис. 61). Применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы; назначают внутрь.

23.5.2.4. Анаболические стероиды

Анаболические стероиды — соединения, сходные по химической структуре с андрогенами. Так же, как андрогены, стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани. В то же время специфическое андрогенное действие у этих веществ выражено в меньшей степени.

Надролон (ретаболил) вводят внутримышечно 1 раз в 3—4 нед при мышечной дистрофии, остеопорозе.

Побочные эффекты анаболических стероидов:

- у детей — ускорение зарастания эпифизарных пластин, преждевременная оссификация, задержка роста, раннее половое созревание, вирилизация;
- у женщин — маскулинизация, понижение голоса, нарушения овуляции, гирсутизм, алоpecia по

мужскому типу, акне; при беременности — тератогенное действие;
 - у мужчин — раздражительность, повышение агрессивности, колебания настроения, депрессия, повышение, а затем снижение либидо, снижение продукции тестостерона, атрофия яичек, стерильность (угнетение сперматогенеза; восстановление через несколько месяцев),
 При применении анаболических стероидов возможны повышение артериального давления (задержка натрия), нарушения функции печени, повышение риска коронарной недостаточности.

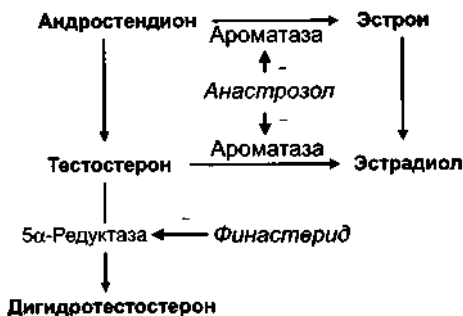


Рис. 61. Действие финастерида и анастрозола

Глава 24. Витаминные препараты

Витамины являются коферментами или входят в их состав. Большинство витаминов не синтезируются в организме человека и поступают с пищей. При недостаточном содержании витаминов в пище развивается *гиповитаминоз* или *авитаминоз*. В этих случаях назначают витаминные препараты.

Витамины — высокоактивные вещества и при избыточном поступлении в организм могут вызывать *гипервитаминоз*.

Витаминные препараты делят на:

- 1) препараты водорастворимых витаминов,
- 2) препараты жирорастворимых витаминов.

24.1. Препараты водорастворимых витаминов

К водорастворимым витаминам относятся тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), никотиновая кислота (витамин РР), пан-тотеновая кислота (витамин В₅), пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂), фолиевая кислота (витамин В₉), аскорбиновая кислота (витамин С).

Тиамин — препарат витамина В₁, который в организме превращается в тиаминпирофосфат и в качестве кофермента участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот. При недостатке витамина В₁ развиваются полиневриты, мышечная слабость. Авитаминоз проявляется в виде заболевания бери-бери с тяжелыми нарушениями функций нервной и сердечно-сосудистой систем.

Тиамин применяют при невритах, невралгиях, радикулите, парезах, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, кожи. Назначают внутримышечно и внутрь.

Рибофлавин — препарат витамина В₂, который после фосфорилирования превращается в флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавинмононуклеотид (ФМН), участвующие в окислительно-восстановительных процессах. При недостаточности рибофлавина развиваются гемералопия (снижение сумеречного зрения; «куриная слепота»), кератит, глоссит; характерен хейлоз (трещины в углах рта).

Применяют рибофлавин при гемералопии, конъюнктивитах, кератитах, иритах, поражениях кожи, кишечника, гепатитах, лучевой болезни. Препарат назначается местно (в глазных каплях) и внутрь.

Никотиновая кислота (витамин РР) в организме превращается в **никотинамид**, который входит в состав НАД и НАДФ и таким образом участвует в окислительных процессах.

При недостаточности никотиновой кислоты развивается пеллагра — заболевание, которое сопровождается диареей, дерматитом, деменцией.

Применяют никотиновую кислоту и никотинамид при пеллагре, заболеваниях печени, гастритах с пониженной кислотностью, колитах, плохо заживающих язвах, ранах.

Никотиновая кислота в отличие от никотинамида оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, а в больших дозах применяется в качестве противоатеросклеротического средства (с. 220). В связи с этим никотиновую кислоту применяют при спазмах кровеносных сосудов и атеросклерозе. Препарат назначают внутрь и вводят внутривенно. **Кальция пантотенат** — кальциевая соль пантотеновой кислоты (витамин В₅), которая входит в состав кофермента А, принимающего участие в окислении жирных кислот, декарбоксилировании кетокислот, образовании ацетилхолина, процессах регенерации.

Применяют препарат при полиневритах, невралгиях, хроническом гепатите, панкреатите, трофических язвах, ожогах, послеоперационной атонии кишечника.

Пиридоксин — препарат витамина В₆, который превращается в пиридоксальфосфат, участвующий в декарбоксилировании и пере-аминировании аминокислот.

Применяют пиридоксин при заболеваниях ЦНС, невритах, невралгиях, кожных болезнях. Препарат назначают внутрь, под кожу, внутримышечно, внутривенно.

Пиридоксин активирует ДОФА-декарбоксилазу и поэтому ослабляет действие леводопы (с. 122). На действие комбинированных препаратов леводопы с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы пиридоксин не влияет.

В тех же случаях, что и пиридоксин, применяют препарат его ко-ферментной формы — **пиридоксальфосфат** (внутри и парентерально). **Цианкобаламин** (витамин В₁₂) участвует в обмене белков и нуклеиновых кислот, способствует созреванию эритроцитов, образованию эпителиальных клеток, миелина нервных волокон, благоприятно влияет на функции ЦНС, печени.

Для всасывания цианкобаламина (внешний фактор Касла) в кишечнике необходим гликопротеин (внутренний фактор Касла), который вырабатывается в слизистой оболочке желудка. При заболеваниях желудка возможны недостаточность внутреннего фактора Касла и нарушение всасывания цианкобаламина. При этом развивается гиперхромная пернициозная (злокачественная) анемия (анемия Аддисона-Бирмера).

Применяют цианкобаламин (вводят под кожу или внутримышечно) при пернициозной анемии. При заболеваниях ЦНС, полиневритах, болезнях кожи (псориаз, нейродермиты и др.) цианкобаламин назначают не только парентерально, но и внутрь.

Гидроксикобаламин - метаболит цианкобаламина; быстрее превращается в кофермент и действует более продолжительно. Применяют при неврологических заболеваниях, диабетической нейропатии, В₁₂-дефицитной анемии, кожных заболеваниях, передозировке нитропруссиды натрия.

Фолиевая кислота (витамин В₉) восстанавливается до дигидро-фолиевой кислоты, а затем до тетрагидрофолиевой кислоты, которая участвует в образовании нуклеиновых кислот и некоторых аминокислот. Недостаток фолиевой кислоты проявляется в форме гиперхромной макроцитарной (фолиево-дефицитной) анемии.

Применяют фолиевую кислоту при макроцитарной и мегало-бластической анемиях (при пернициозной анемии - вместе с цианкобаламином). Препарат назначают внутрь.

Аскорбиновая кислота (витамин С) участвует в окислительно-восстановительных реакциях, углеводном обмене, синтезе кортикостероидов, коллагена. Уменьшает проницаемость кровеносных сосудов. При авитаминозе развивается цинга, снижается сопротивляемость инфекциям.

Применяют аскорбиновую кислоту при гипо- и авитаминозе С, в периоде выздоровления после заболеваний, при переломах костей, незаживающих ранах, кровотечениях, заболеваниях печени, болезни Аддисона, повышенных физических и психических нагрузках. Препарат назначают внутрь, вводят внутримышечно, внутривенно.

При длительном применении в больших дозах аскорбиновая кислота может вызывать нарушения функции почек и поджелудочной) железы, способствует развитию уrolитиаза и гипергликемии.

24.2. Препараты жирорастворимых витаминов

Ретинол — препарат витамина А, который участвует в окислительно-восстановительных реакциях.

При недостатке витамина А развиваются гемералопия, ксерофтальмия (сухость роговицы); в тяжелых случаях возможна кератомалия (некротические изменения роговицы); поражаются слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожные покровы.

Применяют ретинол при гемералопии, ксерофтальмии, при кожных заболеваниях, ожогах, ранах, эрозиях, язвах, болезнях легких и желудочно-кишечного тракта. Препарат назначают внутрь, внутримышечно или наружно в виде масляных растворов.

При передозировке препарата возможно развитие гипervитаминоза — вялость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, шелушение кожи, выпадение волос.

Эргокальциферол - препарат витамина D₂, который участвует в обмене кальция и фосфата; способствует всасыванию кальция и фосфата в кишечнике, кальцификации костной ткани. При недостатке витамина D₂ у детей развивается рахит.

Препараты эргокальциферола (драже, масляный раствор, спиртовой раствор) назначают внутрь для профилактики и лечения рахита.

При передозировке эргокальциферола возможно развитие гипervитаминоза - отсутствие аппетита, тошнота, слабость, лихорадка, отложение кальция в почках, легких, кровеносных сосудах.

Колекальциферол - препарат витамина D₃ применяют для профилактики и лечения рахита, при спазмофилии, тетании, остеомаляции, в комбинированной терапии остеопороза. Препарат назначают внутрь в каплях.

В качестве препарата, содержащего витамины А и D, применяют **рыбий жир**; назначают внутрь чайными или столовыми ложками.

Токоферол - препарат витамина E, который обладает антиоксидантными свойствами. При недостаточности витамина E нарушаются половые функции, возможна дистрофия миокарда и скелетных мышц.

Препарат назначают внутрь или вводят внутримышечно в виде масляного раствора при заболеваниях нервно-мышечной системы, миокардиодистрофии, нарушениях сперматогенеза и потенции, угрозе выкидыша.

При передозировке токоферола возможны тошнота, рвота, диарея, боли в животе (кишечная колика), миалгии, артралгии, депрессия, атаксия, гиперкальциемия, нарушения функции почек.

•••

Для профилактики гиповитаминозов широко применяют поливитаминные препараты, которые содержат комплексы витаминов в различных сочетаниях и дозах - драже «Ревит», «Ундевит», «Гендевит», таблетки «Гептавит», «Декамевит» и др.

Подобного рода препараты используют с учетом различных показаний. Так, «Гептавит» рекомендуют при глазных и кожных заболеваниях, «Декамевит», «Ундевит» - в пожилом возрасте, «Гендевит» — в периоды беременности и кормления.

Глава 25. Противовоспалительные средства

Острое воспаление - защитная реакция организма. Однако если эта реакция чрезмерна и нарушает какие-либо функции, или если воспаление принимает хронический характер, применяют противовоспалительные средства.

В воспалении выделяют сосудистую и клеточную фазы.

В *сосудистую фазу* происходит расширение артериол и возникает гиперемия; повышается проницаемость посткапиллярных венул, развиваются экссудация и отек.

В *клеточную фазу* нейтрофилы, а затем моноциты, благодаря взаимодействию молекул адгезии соединяются с эндотелием и через межклеточные промежутки проникают в очаг поражения, где моноциты превращаются в макрофаги.

Макрофаги и нейтрофилы выделяют лизосомальные ферменты (протеиназы) и токсичные кислородные радикалы (супероксидный анион и др.), которые действуют на чужеродные частицы и на клетки окружающей ткани. При этом клетки тканей, в частности, тучные клетки, выделяют медиаторы воспаления.

Основные медиаторы воспаления - гистамин, брадикинин, про-стагландины E и I лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Гистамин и брадикинин расширяют мелкие артериолы и повышают проницаемость посткапиллярных венул. Брадикинин, кроме того, стимулирует чувствительные нервные окончания (медиатор боли). Простагландины E_2 и I_2 расширяют артериолы и усиливают влияние гистамина и брадикинина на проницаемость посткапиллярных венул, а также действие брадикинина на чувствительные нервные окончания.

Простагландин E_2 , кроме того, вызывает повышение температуры (действует на центры терморегуляции в гипоталамусе) и стимулирует сокращения миомерия.

Простагландин I_2 (простациклин) препятствует агрегации тромбоцитов.

Простагландины E_2 и I_2 оказывают гастропротекторное действие: уменьшают секрецию HCl, увеличивают секрецию слизи и HCO₃, повышают устойчивость клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам, улучшают кровообращение слизистой оболочки.

Лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 (цистеиниловые лейкотриены) расширяют кровеносные сосуды, повышают их проницаемость, снижают артериальное давление и повышают тонус бронхов.

ФАТ расширяет кровеносные сосуды, повышает проницаемость сосудов, снижает артериальное давление, повышает агрегацию тромбоцитов и тонус бронхов.

Выделяют 4 группы противовоспалительных средств:

- 1) нестероидные противовоспалительные средства,
- 2) препараты 5-аминосалициловой кислоты,
- 3) глюкокортикоиды,
- 4) медленно действующие противоревматоидные средства.

25.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Салицилаты Ацетилсалициловая кислота Метилсалицилат > Производные уксусной кислоты Индометацин

Диклофенак-натрий Производные пропионовой кислоты Ибупрофен Напроксен Оксикам Пироксикам Мелоксикам Все перечисленные средства обладают в основном тремя свойствами: противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим. Механизм *противовоспалительного действия* этих веществ связан с угнетением циклооксигеназы (рис. 62). При этом нарушается образование провоспалительных простагландинов E и I

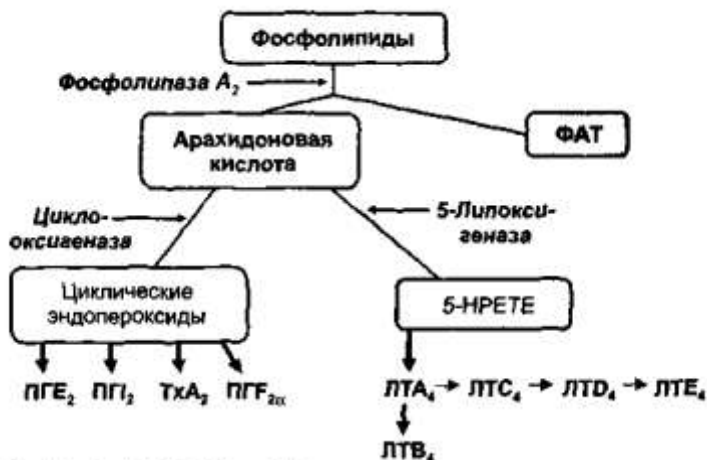


Рис. 62. Каскад арахидоновой кислоты.

5-HPETE – 5-гидропероксизикозатетраеновая кислота; PGE₂, PGI₂, PGF_{2α} – простагландины; TxA₂ – тромбоксан A₂; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ – лейкотриены; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Известны 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является постоянной (базовой) циклооксигеназой; уровень ЦОГ-2 значительно повышается только при воспалении.

Альгетический эффект НПВС также связан с нарушением образования простагландинов E_2 и I_2 , которые повышают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину. НПВС эффективны в основном при болях, связанных с воспалением (зубная боль, боль при артритах, миозитах, невралгиях), а также при головной боли, послеоперационных болях, болях при метастазах опухолей в костной ткани. При альгодисменорее НПВС уменьшают боль 1) за счет аналгетических свойств, 2) в связи с ослаблением сокращений миометрия (ослабление утеротонического действия простагландина- F_{2a}).

Жаропонижающий эффект НПВС связан с уменьшением продукции простагландина E_2 (при инфекциях интерлейкин-1, выделяемый макрофагами, стимулирует образование простагландина E_2 , который активирует центры терморегуляции в гипоталамусе). Нормальную температуру НПВС не снижают и действуют как жаропонижающие средства только при лихорадке.

Салицилаты. Ацетилсалициловую кислоту (аспирин) применяют в качестве противовоспалительно-го, аналгетического и жаропонижающего средства. Препарат назначают при ревматоидном артрите, невралгиях, миалгиях, головной боли, для снижения высокой температуры при инфекционных заболеваниях.

В малых дозах ацетилсалициловая кислота препятствует агрегации тромбоцитов (с. 246). В качестве антиагреганта препарат назначают при инфаркте миокарда, ишемическом инсульте.

Так как ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу, активизируется липоксигеназный путь превращения арахидоно-вой кислоты — образование лейкотриенов, которые, в частности, повышают тонус бронхов. Поэтому у больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота (аспирин) может провоцировать бронхоспазм («аспириновая астма»).

Метилсалицилат — жидкость с характерным запахом, которая при местном применении оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие. Входит в состав линиментов, применяемых для растираний при артрите, миозитах.

Производные уксусной кислоты. Индометацин (метиндол) - производное индолуксусной кислоты, высокоэффективное противовоспалительное средство, которое, однако, обладает значительной токсичностью (помимо влияния на желудочно-кишечный тракт и почки, может оказывать гепатотоксическое действие, вызывать лейкопению и другие нарушения системы крови). Поэтому в качестве противовоспалительного средства индометацин назначают внутрь только в тяжелых случаях, в частности, при остеоартрите, анкилозирующем спондилите, подагре. Наружно индометацин применяют в мазях и геле при миозитах, артритах, спондилите; в офтальмологии — в виде глазной суспензии.

Индометацин иногда применяют при незаращении боталлова протока (в связи с сосудорасширяющим действием простагландинов).

Диклофенак (вольтарен, ортофен) — производное фенилуксусной кислоты, эффективное противовоспалительное средство, несколько менее токсичное, чем индометацин. Применяется при воспалительных заболеваниях суставов, позвоночника (спондилиты), миозитах, невралгиях, приступах мигрени, альгодисменорее, подагре. Препарат назначают внутрь, ректально (в суппозиториях), а также вводят внутримышечно и внутривенно. При аллергических конъюнктивитах препарат применяют в виде глазных капель. При посттравматическом воспалении мышц, связок, суставов, при артритах, бурситах наружно применяют гель, содержащий диклофенак.

Производные пропионовой кислоты. Ибупрофен (бруфен, нуро-фен) — одно из наименее токсичных НПВС. Применяется при головной и зубной боли, высокой температуре у детей, приступах мигрени, невралгиях, миалгиях, артритах, спондилитах, а также при альгодисменорее. Назначают внутрь 3—4 раза в день.

Фенопрофен, флурбипрофен сходны с ибупрофеном по свойствам и применению. **Напроксен** (напросин) назначают 2 раза в день. **Кетопрофен** (кетонал) назначают внутрь, вводят внутримышечно, внутривенно капельно при воспалительных заболеваниях суставов, для уменьшения боли после операций и при костных метастазах опухолей.

Оксикамы. Пироксикам и мелоксикам (мовалис) — эффективные противовоспалительные средства длительного действия, назначают 1 раз в день при ревматоидном артрите, спондилите, острых приступах подагры. Из других оксикамов применяют **лорноксикам** и **теноксикам**.

Побочные эффекты НПВС

Желудочно-кишечный тракт. В связи с угнетением продукции простагландинов E_2 и I_2 , которые обладают гастропротекторными свойствами, все НПВС в разной степени нарушают целостность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Особенно выражено ulcerогенное действие при ингибировании ЦОГ-1. Индометацин и ацетилсалициловая кислота ингибируют ЦОГ-1 в большей степени, чем ЦОГ-2, и оказывают выраженное ulcerогенное действие. Ибупрофен, который в

равной степени ингибирует оба изоэнзима, в этом отношении менее опасен.

При применении НПВС возможны тошнота, чувство дискомфорта в области желудка. Примерно у 10% больных, принимающих НПВС, обнаруживают повреждения эпителия желудка - эрозии, язвы (ульцерогенное действие). Особенность этих язв — их бессимптомность; случайно обнаруживают при гастроскопии, рентгеноскопии.

Эрозии и язвы сопровождаются кровотечениями, которые усугубляются в связи с антиагрегантными свойствами НПВС; возможна перфорация желудка.

Для уменьшения ульцерогенного действия НПВС их комбинируют с препаратами гастропротекторных простагландинов (например, в состав препарата «Артротек» входят диклофенак и мизопростол — аналог простагландина E₁).

Существуют НПВС, которые угнетают преимущественно ЦОГ-2 — целекоксиб, рофекоксиб. Ульцерогенное действие этих препаратов существенно меньше по сравнению с неизбирательными ингибиторами ЦОГ. Целекоксиб назначают 1—2 раза в день при ревматоидном артрите и остеоартрите. Рофекоксиб применяют 1 раз в день по тем же показаниям, а также при зубной боли, болях после операций, при альгодисменорее.

Почки. НПВС уменьшают сосудорасширяющее действие простагландинов E₂ и I₂ и поэтому ухудшают фильтрацию в почечных клубочках.

Бронхи. В связи с тем, что НПВС ингибируют циклооксигеназу, активируется липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты (см. рис. 62); увеличивается образование лейкотриенов C₄, D₄ и E₄, которые повышают тонус бронхов. У больных бронхиальной астмой НПВС могут провоцировать бронхоспазм. Для профилактики бронхоспазма рекомендуют назначать внутрь ингибитор 5-липоксигеназы zileuton или блокаторы лейкотриеновых рецепторов зафирлукаст (аколат), монтелукаст (зингулар).

Миометрий. При действии НПВС уменьшается образование простагландинов E₂ и F_{2α}, которые стимулируют сокращения миометрия и участвуют в возбуждении родовой деятельности. Поэтому НПВС снижают сократительную активность миометрия и могут замедлять наступление родов.

Сперматогенез. Простагландин F_{2α} стимулирует сперматогенез и повышает активность сперматозоидов. Нарушая образование простагландина F_{2α}, НПВС могут угнетать сперматогенез.

25.2. Препараты 5-аминосалициловой кислоты

Месалазин (салофальк) — 5-аминосалициловая кислота. Ингибирует циклооксигеназный и 5-липоксигеназный пути превращения арахидоновой кислоты и соответственно нарушает синтез простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, при действии месалазина снижается продукция интерлейкина-1 и иммуноглобулинов, уменьшается образование свободных кислородных радикалов, снижается миграция ней-трофилов. В связи с этим месалазин обладает не только противовоспалительными, но и иммуносупрессорными свойствами.

Препарат применяют при неспецифическом язвенном колите. Назначают в таблетках, которые высвобождают 5-аминосалициловую кислоту только в толстом кишечнике.

Сульфасалазин — комбинированный препарат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина. Расщепляется в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты. Препарат применяют при неспецифическом язвенном колите, а также при ревматоидном артрите.

25.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды — высокоэффективные противовоспалительные средства. Механизм их противовоспалительного действия связан со стимуляцией экспрессии гена, ответственного за образование липокортина-1, который снижает активность фосфолипазы A₂. При этом нарушается образование простагландинов E₂ и I₂, лейкотриенов и ФАТ.

Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают образование гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Глюкокортикоиды угнетают экспрессию молекул адгезии, затрудняют проникновение моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, а также снижают способность макрофагов и нейтрофилов выделять лизосомальные ферменты и токсические кислородные радикалы.

Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток, выделению гистамина и других медиаторов воспаления.

Глюкокортикоиды обладают также иммуносупрессивными свойствами. Поэтому их особенно часто

применяют при аутоиммунных заболеваниях, которые сопровождаются воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, экземы и др.).

Для системного действия используют преднизолон, дексаметазон, триамцинолон. При бронхиальной астме ингаляционно применяют препараты глюкокортикоидов, которые относительно мало всасываются в легких и в основном оказывают местное противовоспалительное действие — беклометазон, будезонид, **флутиказон**, **флунизо-лид**. При экземах используют в мазях глюкокортикоиды, которые плохо всасываются через кожу — **флуоцинолон**, **флуметазон** (мази «Синалар», «Локакортен» и др.). Глюкокортикоиды оказывают выраженное побочное действие. Основные побочные эффекты: ulcerогенное действие, остеопороз, снижение сопротивляемости к инфекциям.

25.4. Медленно действующие противоревматоидные средства (противоревматоидные средства, модифицирующие заболевание; базисные средства)

Ревматоидный артрит — аутоиммунное заболевание; развивается в течение нескольких лет и приводит к остеоартрозу, при котором поражается не только хрящевая, но и костная ткань суставов. Характерной патогенетической особенностью заболевания является повышение уровней интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α). Интерлейкин-1 стимулирует продукцию коллагеназы, стромелизинов; снижает образование коллагена и синтез протеогликана. Специфическим «маркером» заболевания считают аутоиммунные антитела IgM (ревматоидный фактор).

Глюкокортикоиды и НПВС улучшают состояние больных, но не замедляют развитие ревматоидного артрита. НПВС при систематическом применении даже ускоряют развитие ревматоидного артрита (угнетают продукцию простагландинов E и I₂, которые снижают образование ИЛ-1).

Развитие ревматоидного артрита замедляют препараты золота, D-пеницилламин и в меньшей степени — 4-аминохинолины. Поэтому их называют средствами, модифицирующими заболевание.

Действие указанных средств развивается постепенно — в течение нескольких месяцев.

Эти средства вызывают серьезные побочные эффекты, в связи с чем примерно 1/3 больных преждевременно прекращают лечение. У тех больных, которые проводят полный курс лечения, обычно наступает значительное и длительное улучшение.

Препараты золота. **Натрия ауртоиомалат** вводят внутримышечно сначала ежедневно, затем каждую неделю, позже каждый месяц. Существенное улучшение наступает через 4—5 мес.

Ауранофин назначают внутрь.

Препараты золота депонируются в синовиальной ткани и захватываются макрофагами. Механизм действия препаратов золота связывают со снижением активности макрофагов (способности презентировать антиген, продукции ИЛ-1, ФНО-α, выделения лизосо-мальных ферментов и токсичных кислородных радикалов). При применении препаратов золота снижается уровень ревматоидного фактора (IgM).

Побочные эффекты препаратов золота:

- поражения эпителия - язвенный стоматит, трахеит, бронхит, гастрит, колит, вагинит;
- нарушения функции почек (протеинурия);
- гепатотоксическое действие;
- нейропатии;
- энцефалопатия;
- нарушения кроветворения (возможны агранулоцитоз, апластическая анемия).

D-Пеницилламин — диметилцистеин (один из продуктов гидролиза пенициллина). Образует хелатные соединения с Cu, Hg, Pb.

В связи со способностью связывать Си применяется при болезни Вильсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия). Применяется также в качестве антидота при отравлениях соединениями Hg, Pb.

При ревматоидном артрите D-пеницилламин при систематическом назначении внутрь оказывает выраженный терапевтический эффект через 3—4 мес лечения. Механизм действия неясен.

В связи с побочными эффектами D-пеницилламина примерно 40% больных преждевременно прекращают лечение. D-Пеницил-ламин вызывает тошноту, язвы рта, алопецию, дерматиты, нарушения функции почек (протеинурия), угнетение костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения); возможны пневмонит и фиброз легких.

4-Аминохинолины — **хлорохин** (хингамин, делагил) и **гидроксид-хлорохин** (плаквенил) - противо-

малярийные средства. Хлорохин применяют также при амебиазе.

Помимо противопротозойного действия эти препараты оказывают противовоспалительный эффект (механизм не ясен).

У больных ревматоидным артритом при систематическом приеме внутрь эти препараты начинают оказывать терапевтическое действие примерно через 1 мес.

Хлорохин и гидроксихлорохин по сравнению с препаратами золота и D-пеницилламином менее эффективны, но и менее токсичны. В то же время, при их применении возможны тошнота, головная боль, нарушения зрения (ретинопатия), протеинурия, дерматиты.

При ревматоидном артрите применяют также цитостатик из группы антиметаболитов - **метотрексат**. Противовоспалительный эффект метотрексата связывают с высвобождением в очаге воспаления аденозина, который уменьшает уровни ИЛ-1 и ФНО- α , снижением продукции коллагеназы, стромелизина и кислородных токсических радикалов. Действие метотрексата развивается через несколько недель после начала лечения.

Противоревматоидными свойствами обладают **сульфасалазин**, **азатиоприн**, лефлуномид и антагонисты ФНО- α - инфликсимаб и этанерцепт.

Лефлуномид, ингибируя дигидрооротатдегидрогеназу, нарушает синтез пиримидинов и таким образом снижает пролиферацию ThC D4⁺ лимфоцитов, активированную при ревматоидном артрите. Препарат назначают внутрь.

Инфликсимаб (ремикейд) - препарат химерных мышино-человеческих моноклональных антител по отношению к ФНО- α , участвующему в аутоиммунных процессах. Помимо ревматоидного артрита, препарат применяют при системной красной волчанке и болезни Бехтерева; вводят внутривенно.

Этанерцепт — комплексный препарат фрагментов рекомбинантных рецепторов ФНО- α и IgG человека. Блокирует рецепторы ФНО- α и таким образом препятствует действию ФНО- α . Препарат вводят под кожу.

По данным доказательной медицины при ревматоидном артрите:

- несомненно эффективны метотрексат, 4-аминохинолины, сульфасалазин, препараты золота для парентерального введения, глюкокортикоиды при кратковременном применении;

- по-видимому эффективны ауранофин, лефлуномид, антагонисты ФНО- α ;

- эффективны, но имеют серьезные недостатки D-пеницилламин, азатиоприн, глюкокортикоиды при длительном применении.

25.5. Противоподагрические средства

При подагре кристаллы мочевой кислоты депонируются в синовиальной ткани. Макрофаги и нейтрофилы фагоцитируют кристаллы мочевой кислоты и выделяют гликопротеин, вызывающий воспаление суставов. Острые приступы подагры сопровождаются сильными болями в области суставов.

Специфическим противоподагрическим средством является **колхицин**. Препарат связывается с внутриклеточным белком тубулином в макрофагах и нейтрофилах, нарушает функции микротрубок и в связи с этим снижает миграцию макрофагов и нейтрофилов в область отложения мочевой кислоты, их фагоцитарную активность и выделение противовоспалительного гликопротеина.

При остром приступе подагры колхицин через 12 ч после приема внутрь значительно уменьшает воспаление и боль. Колхицин можно назначать и для профилактики приступов подагры. При артритах другой этиологии колхицин не проявляет анальгетических свойств.

Для уменьшения болей при острых приступах подагры используют также НПВС (диклофенак, ибупрофен), которые в данном случае оказывают неспецифическое противовоспалительное и анальгетическое действие.

Для профилактики приступов подагры применяют **аллопуринол**, нарушающий синтез мочевой кислоты, и урикозурическое средство -**сульфинпиразон** (антуран), который способствует выведению мочевой кислоты (нарушает реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах). При острых приступах подагры эти препараты не рекомендуют, так как они могут вначале вызывать обострение подагры.

Глава 26. Противоаллергические средства

При действии на организм антигенов активируется система гуморального иммунитета и образуются антитела класса E, которые фиксируются на тучных клетках.

При повторном поступлении в организм антиген взаимодействует с антителами. Это ведет к дегрануляции тучных клеток, выделению из них медиаторов аллергии (гистамин и др.) и развитию аллергических реакций.

По тяжести течения аллергические реакции делят на:

- 1) легкие - крапивница, зуд, сенная лихорадка;
- 2) средней тяжести - ангионевротический отек, сывороточная болезнь;
- 3) тяжелые - анафилактический шок.

В качестве противоаллергических средств используют:

- 1) антигистаминные средства, блокирующие H_1 -рецепторы;
- 2) средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток;
- 3) глюкокортикоиды;
- 4) симптоматические средства.

26.1. Антигистаминные средства, блокирующие H_1 -рецепторы

Гистамин - биогенное вещество, которое принимает участие в развитии аллергии, воспаления; стимулирует секрецию HCl.

Гистамин расширяет кровеносные сосуды, повышает их проницаемость, снижает артериальное давление, повышает тонус бронхов. Эти эффекты связаны в основном с возбуждением гистаминовых H_1 -рецепторов.

Лекарственные средства, блокирующие H_1 -рецепторы, применяют при аллергических реакциях — крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, ангионевротическом отеке (отек Квинке), вазомоторном рините и др. Блокаторы H_1 -рецепторов, проникающие в ЦНС, оказывают седативное действие.

Дифенгидрамин (димедрол) блокирует центральные и периферические H_1 -рецепторы; эффективно ослабляет аллергические реакции. Действует 4—6 ч. В качестве противоаллергического средства дифенгидрамин назначают чаще всего внутрь 1—3 раза в день. Возможно внутримышечное или внутривенное капельное введение препарата. Под кожу дифенгидрамин не вводят в связи с раздражающим действием.

В связи с блокадой центральных H_1 -рецепторов дифенгидрамин оказывает седативное, снотворное действие, снижает возбудимость центральных звеньев вестибулярного аппарата. Препарат применяют в качестве снотворного средства, а также для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезни).

Побочные эффекты дифенгидрамина: кратковременное онемение слизистой оболочки рта, сонливость, слабость.

При аллергических реакциях применяют **клемастин** (тавегил), который отличается от дифенгидрамина более продолжительным действием (около 12 ч).

Прометазин (дипразин, пипольфен) - производное фенотиази-на (с. 140). Высокоэффективное противоаллергическое средство. Оказывает также седативное, противорвотное действие; потенцирует действие средств для наркоза, снотворных и анальгетических веществ. Как и другие фенотиазины, обладает M-холино-блокирующими и α -адреноблокирующими свойствами. Действует 4-5 ч.

Применяют прометазин при аллергических реакциях (в том числе при контактном дерматите, нейродермите), при нарушениях вестибулярного аппарата, при подготовке к хирургическим операциям.

Препарат назначают внутрь 3—4 раза в день, а также вводят внутримышечно или внутривенно.

Побочные эффекты прометазина: онемение слизистой оболочки рта, сухость во рту, сонливость, артериальная гипотензия, констатация; при внутримышечном введении возможны инфильтраты.

Хлоропирамин (супрастин) помимо противоаллергических свойств, обладает M-холиноблокирующими, спазмолитическими свойствами. Оказывает умеренное угнетающее влияние на ЦНС. Длительность действия 4—6 ч.

В связи с тем, что седативное и снотворное действие указанных препаратов не всегда желательно, были синтезированы антигистаминные средства II поколения — **астемизол**, **терфенадин**, а затем —

III поколения — **азеластин, лоратадин** (кларитин). В отличие от антигистаминных средств I поколения эти препараты практически не угнетают ЦНС и отличаются более продолжительным противоаллергическим действием. Так, астемизол и лоратадин назначают 1 раз в сутки.

26.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток)

Препараты этой группы препятствуют высвобождению из тучных клеток медиаторов аллергии и применяются *для предупреждения приступов* бронхиальной астмы.

Недокромил применяют ингаляционно в виде дозированного аэрозоля по 2 дозы (4 мг) 2-4 раза в сутки.

Кромоглициевая кислота (кромолин, интал) назначают ингаляционно в виде аэрозоля или порошка для ингаляций 4—6 раз в сутки.

Кетотифен стабилизирует мембраны тучных клеток и блокирует ги-стаминовые H_1 -рецепторы. Назначают внутрь 2 раза в день.

26.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (с. 266) обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. Угнетают продукцию антител. Кроме того, глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток.

В связи с этим глюкокортикоиды эффективны при различных аллергических реакциях. Применяют глюкокортикоиды в основном при тяжелых и средней тяжести проявлениях аллергии (анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь и др.). В дерматологической практике глюкокортикоиды используют при аллергических поражениях кожи.

26.4. Симптоматические противоаллергические средства

Адреналин — средство выбора для купирования анафилактического шока (смертельно опасная аллергическая реакция, которая сопровождается падением артериального давления, бронхоспазмом, отеком гортани).

В связи со стимуляцией β_2 -адренорецепторов адреналин расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм; в связи с активацией α -адренорецепторов — повышает артериальное давление.

Адреналин вводят внутримышечно (0,5 мл 0,1% раствора), а в тяжелых случаях — внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида (5 мл 0,01% раствора в течение 5 мин). Кроме адреналина, при анафилактическом шоке проводят ингаляцию кислорода, внутривенно вводят глюкокортикоиды. Для купирования бронхоспазма ингаляционно применяют β_2 -адреномиметики - **сальбутамол, тербуталин, фенотерол**, а также внутривенно вводят **аминофиллин** (эуфиллин). Действующее начало аминофиллина — теofilлин относится к диметилксантинам и обладает миотропными спазмолитическими свойствами.

Помимо симптоматического эффекта, средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы, и ксантины могут оказывать и этиотропное действие. Вещества этих групп повышают уровень цАМФ в цитоплазме тучных клеток (β_2 -адреномиметики активируют аденилатциклазу; ксантины ингибируют фосфодиэстеразу). В связи с этим Ca^{2+} депонируется в эндоплазматическом ретикулуме, уменьшается содержание Ca^{2+} в цитоплазме, поэтому уменьшается выделение медиаторов аллергии.

Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы

27.1. Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты)

Иммуносупрессоры применяют:

- 1) при аутоиммунных заболеваниях,
- 2)) для предупреждения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей.

Выделяют следующие группы иммуносупрессоров:

- 1) цитостатики;
- 2) глюкокортикоиды;
- 3) средства, ингибирующие образование или действие ИЛ-2;
- 4) препараты поликлональных антител;
- 5) препараты моноклональных антител.

27.1.1. Цитостатики

Цитостатики особенно эффективно подавляют деление быстро-делящихся клеток: клеток костного мозга, эпителия ЖКТ, клеток половых желез, опухолевых клеток. Применяют цитостатики в основном при опухолевых заболеваниях (с. 347), некоторые — в качестве иммуносупрессоров.

Цитостатики, применяемые в качестве иммуносупрессоров, представлены 1) алкилирующими средствами и 2) антимаетаболитами.

Алкилирующие средства образуют ковалентную алкильную связь (шивку) между нитями ДНК и таким образом нарушают деление клеток.

Из препаратов этой группы в качестве иммуносупрессора применяют **циклофосфамид** (циклофосфан). Препарат назначают внутривенно. Активный метаболит циклофосфамида угнетает лимфоидное и миелоидное кроветворение. Подавляется пролиферация В- и Т-лимфоцитов и их предшественников.

Применяют циклофосфамид при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.).

За счет угнетения клеточного иммунитета циклофосфамид эффективно предупреждает реакцию отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей. Однако, подавляя миелоидное кроветворение и гуморальный иммунитет, циклофосфамид может вызывать лейкопению, анемию, тромбоцитопению. Значительно снижает сопротивляемость организма к инфекциям.

В качестве противоопухолевого средства циклофосфамид применяют при раке легких, молочной железы, лимфогранулематозе, лимфоцитарных лейкозах.

Побочные эффекты циклофосфамида: угнетение костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), интерстициальный фиброз легких, геморрагический цистит, аменорея, азооспермия, тошнота, рвота, алопеция.

К антиметаболитам относятся азатиоприн и метотрексат. **Азатиоприн** в организме превращается в 6-меркаптопурин, который нарушает обмен пуринов и таким образом препятствует синтезу ДНК. Так как это превращение происходит в значительной степени в лимфоидной системе, препарат больше угнетает лимфоидное кроветворение и меньше миелоидное. При действии азатиоприна клеточный иммунитет угнетается в большей степени, чем гуморальный. Помимо иммуносупрессорных свойств, азатиоприн обладает противовоспалительными свойствами.

Для профилактики реакции отторжения трансплантата препарат вводят внутривенно, а затем продолжают назначать внутрь. Азатиоприн применяют также при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, миастения).

Побочные эффекты азатиоприна: лейкопения, тромбоцитопения, снижение сопротивляемости к инфекциям, диспепсия, нарушения функции печени, кожные высыпания.

Метотрексат вмешивается в обмен фолиевой кислоты (ингибирует дигидрофолатредуктазу) и нарушает образование пуриновых и пиримидиновых оснований и соответственно синтез ДНК. Обладает иммуносупрессорными, противовоспалительными и противовла-стотными свойствами. Применяется при ревматоидном артрите и опухолевых заболеваниях.

27.1.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды — гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и др. ингибируют экспрессию генов цитокинов. Основная «мишень» иммуносупрессорного действия глюкокортикоидов — макрофаги. Глюкокортикоиды снижают фагоцитарную активность макрофагов, их способность обрабатывать и презентировать антиген, продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО- α , интерферона- γ , снижают активность Th, нарушают пролиферацию T- и B-лимфоцитов (рис. 63).

В качестве иммуносупрессоров глюкокортикоиды применяют при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, болезнь Бехтерева, экзема), а также как вспомогательные средства при пересадке органов и тканей.

Основные побочные эффекты глюкокортикоидов: язвенно-некротическое действие, остеопороз, вторичные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), катаракта и др.

27.1.3. Средства, ингибирующие экспрессию или действие интерлейкина-2

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) продуцируется Th1 и стимулирует пролиферацию и дифференцировку T-лимфоцитов. Увеличивается образование T_c-лимфоцитов, которые подавляют жизнедеятельность клеток, зараженных вирусами, опухолевых клеток и клеток пересаженной чужеродной ткани. Угнетение образования или действия ИЛ-2 снижает клеточный иммунитет и, в частности, препятствует реакции отторжения пересаженной ткани. При этом миелоидное кроветворение практически не изменяется, гуморальный иммунитет угнетается мало и не возникает проблем со вторичными инфекциями.

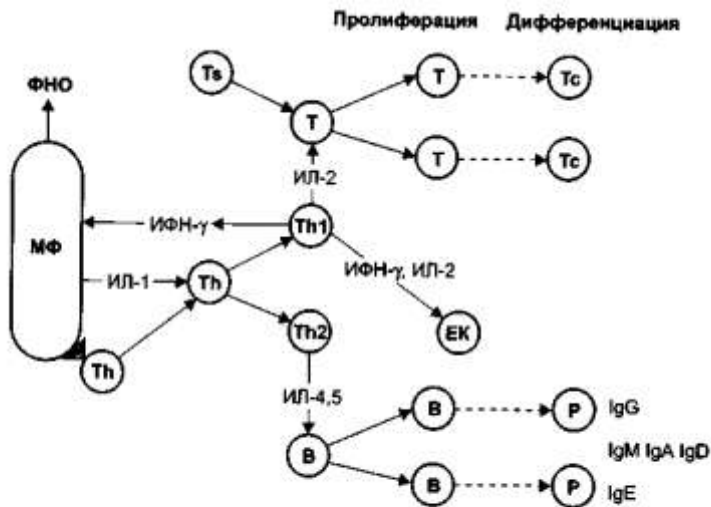


Рис. 63. Основные процессы клеточного и гуморального иммунитета. МФ – макрофаг, ФНО – фактор некроза опухолей; ИЛ-1,2,4,5 – интерлейкины 1,2,4,5; ИФН- γ – гамма-интерферон; EK – естественные киллеры; В – В-лимфоциты; P – плазматические клетки; T – T-лимфоциты; T_c – цитотоксические T-лимфоциты.

Циклоспорин (сандимун) взаимодействует с внутриклеточным белком Th1 циклофиллином. Комплекс циклоспорин-циклофиллин ингибирует фермент кальцинейрин, активирующий продукцию ИЛ-2. В результате угнетается пролиферация T-лимфоцитов и образование T_c-лимфоцитов.

Препарат вводят внутривенно, а затем назначают внутрь для профилактики реакции отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени. Кроме того, циклоспорин применяют при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз, миастения, язвенный колит и др.).

Побочные эффекты циклоспорина: выраженные нарушения функции почек при незначительном превышении терапевтической концентрации циклоспорина в плазме крови (необходим постоянный мониторинг концентрации препарата), нарушения функции печени, повышение артериального давления, гиперкалиемия, гиперурикемия, диспепсия, анорексия и др.

Такролимус (FK-506) взаимодействует с FK-связывающим белком Th1 и снижает активность кальцинейрина. В результате уменьшается образование ИЛ-2 и соответственно пролиферация Т-лимфоцитов.

Препарат применяют при трансплантации печени, сердца, почек. Побочные эффекты сходны с побочными эффектами циклоспорина.

Рапамицин (сиролимус) нарушает действие ИЛ-2. Относительно мало влияет на функцию почек и артериальное давление. Применяется при трансплантации органов и тканей.

27.1.4. Препараты поликлональных антител Антитимоцитарные иммуноглобулины (IgG) получают путем иммунизации лошадей или кроликов Т-лимфоцитами человека. При действии таких препаратов снижается активность Т-лимфоцитов и таким образом избирательно угнетается клеточный иммунитет. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно для профилактики реакции отторжения при трансплантации сердца, почек, печени. Побочные эффекты: аллергические реакции, нейтропения, тромбоцитопения.

27.1.5. Препараты моноклональных антител

Муромонаб CD3 — препарат мышинных моноклональных антител по отношению к комплексу CD3, ответственному за взаимодействие макрофага, антигена и ThCD4+.

Муромонаб CD3 вводят внутривенно для профилактики реакции отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени. Через 10—14 дней применения активность препарата значительно снижается, так как образуются Ig по отношению к моноклональным антителам.

Побочные эффекты муромонаба CD3: анафилактические реакции, тремор, нефропатия, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, рвота, диарея.

Базиликсимаб (симулект) и **даклизумаб** — препараты химерных мышино-человеческих моноклональных антител по отношению к рецепторам ИЛ-2. Вводят внутривенно для профилактики острого отторжения трансплантата.

27.2. Иммуностимуляторы

Иммуностимуляторы применяют: 1) при иммунодефицитах,

2) для активации иммунной системы при хронических рецидивирующих инфекциях (в дополнение к противомикробным средствам),

3) при опухолевых заболеваниях. Иммуностимуляторы можно разделить на:

1) естественные иммуностимуляторы экзогенного происхождения,

2) препараты эндогенных иммуностимуляторов,

3) синтетические иммуностимуляторы.

1. Естественные иммуностимуляторы экзогенного происхождения

К этой группе лекарственных средств относятся вакцины, препараты лизатов бактерий, препараты рибосом бактерий, иммуностимуляторы растительного происхождения.

Для профилактики и лечения инфекционных заболеваний применяют вакцины (ослабленные, убитые, рекомбинантные).

Устойчивость к инфекционным заболеваниям повышают также препараты лизатов бактерий, в частности, ИРС-19 и бронхо-мунал.

ИРС-19 - суспензия, содержащая лизаты бактерий, которые особенно часто вызывают поражения дыхательных путей — пневмококков, стрептококков, стафилококков, гемофильной палочки, клебсиелл, моракселл.

Применяют ИРС-19 путем интраназального впрыскивания для профилактики и лечения инфекционных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания (ринит, фарингит, ларингит, тонзиллит, бронхит).

Бронхо-мунал выпускается в капсулах. По составу и применению сходен с ИРС-19. Назначают внутрь по 1 капсуле в день.

Препараты рибосом бактерий. По сравнению с целыми микробными клетками рибосомы более иммуногенны. **Рибомунил** содержит рибосомы возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (клебсиеллы, гемофильная палочка, пневмококки, стрептококки).

Рибомунил назначают внутрь для профилактики и лечения хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, отит, ринит) и дыхательных путей (хронический бронхит, трахеит).

Из иммуностимуляторов растительного происхождения используют **препараты эхинацеи**, которые обладают иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами. При приеме внутрь эти препараты повышают фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, стимулируют продукцию интерлейкина-1, активность Т-хелперов, дифференцировку В-лимфоцитов.

Применяют препараты эхинацеи при иммунодефицитах и хронических воспалительных заболеваниях. В частности, **иммунал** назначают внутрь в каплях для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, а также совместно с антибактериальными средствами при инфекциях кожи, дыхательных и мочевыводящих путей.

2. Препараты эндогенных иммуностимуляторов

К этой группе относятся препараты тимических пептидов, цито-кинов, иммуноглобулинов.

Препараты тимических пептидов. Пептидные соединения, вырабатываемые вилочковой железой, стимулируют созревание Т-лимфоцитов.

Препараты пептидов из тимуса крупного рогатого скота **тима-лин**, **тимостимулин** вводят внутримышечно, а **тактивин**, **тимоптин** — под кожу в основном при недостаточности клеточного иммунитета: при Т-иммунодефицитах, вирусных инфекциях, для профилактики инфекций при лучевой терапии и химиотерапии опухолей.

Препараты цитокинов. Получены рекомбинантные препараты ряда цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей, интерфероны); некоторые из них применяют в клинике.

Рекомбинантный препарат интерлейкина-1 β **беталейкин** вводят под кожу или внутривенно при гнойных процессах с иммунодефицитом, при лейкопении в результате химиотерапии.

Ронколейкин — рекомбинантный препарат интерлейкина-2 — вводят внутривенно при сепсисе с иммунодефицитом, а также при раке почки.

Альдезлейкин — рекомбинантный препарат интерлейкина-2 применяют при метастазирующей карциноме почки (с. 350).

Интерфероны. Различают α -, β - и γ -интерфероны. Все они обладают противовирусными, противоопухолевыми и иммуностимулирующими свойствами. Наиболее выражено иммуностимулирующее действие у γ -интерферона.

Рекомбинантный препарат - **интерферон гамма** активизирует макрофаги, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Препарат вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при некоторых инфекционных заболеваниях (лейшманиоз, лепра), ревматоидном артрите, псориазе, экземах.

Побочные эффекты интерферона гамма: повышение температуры, озноб, миалгия, артралгия, нарушения функции печени, нейтропения.

Существуют лекарственные препараты, стимулирующие образование интерферонов — *индукторы интерферонов*. **Тилорон** (амиксин) стимулирует образование α -, β - и γ -интерферонов. Применяют при герпесных инфекциях, вирусных гепатитах А, В и С, гриппе, респираторном и урогенитальном хламидиозе. Назначают внутрь в таблетках 1 раз в день.

Препараты иммуноглобулинов. **Нормальный иммуноглобулин человека** (сандоглобулин) получают из крови доноров. Содержит в основном (95%) IgG. Вводят внутривенно капельно при иммунодефицитах, связанных с недостатком IgG, при тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях, для профилактики инфекций при терапии иммуносупрессорами.

Благодаря содержанию антител к аутоиммунным Ig препарат может быть эффективен при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, дерматомиозит, миастения и др.).

Побочные эффекты препарата: повышение температуры, озноб, тошнота, рвота, снижение артериального давления, чувство сдавления в груди (особенно выражены при первом введении препарата).

3. Синтетические иммуностимуляторы

Левамизол (декарис) применяют в качестве иммуностимулятора, а также в качестве противоглистного средства при аскаридозе. Иммуностимулирующие свойства левамизола связывают с повышением активности макрофагов и Т-лимфоцитов.

Левамизол назначают внутрь при рецидивирующих герпетических инфекциях, хроническом вирусном гепатите, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона). Препарат применяют также при опухолях толстого кишечника после хирургической, лучевой или лекарственной терапии опухолей.

Изопринозин — препарат, содержащий инозин. Стимулирует активность макрофагов, продукцию интерлейкинов, пролиферацию Т-лимфоцитов.

Назначают внутрь при вирусных инфекциях, хронических инфекциях дыхательных и мочевыводя-

щих путей, иммунодефицитах.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Противомикробные средства используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Выделяют:

- 1) *антисептики* — противомикробные средства неизбирательного действия, применяемые в основном для обеззараживания кожи и слизистых оболочек;
- 2) *химиотерапевтические средства* — противомикробные средства избирательного действия (противобактериальные, противогрибковые, противовирусные средства), применяемые чаще всего в расчете на резорбтивное действие.

Глава 28. Антисептики

Антисептики — противомикробные средства широкого спектра действия. Обладают относительно высокой токсичностью для человека; применяются в основном местно.

Аналогичные препараты, используемые для обеззараживания предметов внешней среды (помещение, предметы ухода за больными, медицинский инструментарий и др.), называют *дезинфицирующими средствами*.

Выделяют 9 групп антисептиков:

- 1) галогенсодержащие соединения,
- 2) соединения ароматического ряда,
- 3) соединения алифатического ряда,
- 4) красители,
- 5) окислители,
- 6) производные нитрофурана,
- 7) кислоты и щелочи,
- 8) соли металлов,
- 9) детергенты.

28.1. Галогенсодержащие соединения

В качестве антисептиков применяют препараты хлора и йода. **Хлорамин Б** содержит активный хлор. Обладает антисептическими и дезодорирующими свойствами (устраняет неприятные запахи). Растворы хлорамина Б применяют для лечения инфицированных ран (1—2%), для обеззараживания кожи рук (0,25—0,5%) и предметов ухода за больными (1—3%).

Хлоргексидин действует на бактерии, грибы рода *Candida*, трихо-монады. Не действует на споры. Применяют в растворах для обработки рук хирурга и операционного поля — 0,5% спиртовой раствор; при гингивитах, стоматитах, раневых инфекциях, в гинекологической практике — 0,05% водный раствор; для промывания мочевого пузыря - 0,02% водный раствор.

Раствор йода спиртовой 5% применяется в качестве антисептика при обработке ссадин, царапин.

Повидон-йод (бетадин) - комплекс йода с поливинилпирролидоном. Оказывает противобактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие, связанное с высвобождением свободного йода. Применяется для обработки кожи пациентов до и после операций. В виде 0,5—1% растворов используют для лечения ран, ожогов, при инфекционных поражениях кожи. В вагинальных суппозиториях назначают при острых и хронических вагинитах (трихомониаз, кандидоз).

Йодионол — водный раствор, содержащий йод, калия йодид и поливиниловый спирт. Применяется наружно при хронических Тонзиллитах, гнойном отите, трофических язвах.

28.2. Соединения ароматического ряда (группа фенола)

Карболовая кислота (фенол) действует в основном на вегетативные формы бактерий, грибов и мало — на споры.

Используется в виде 1—3% растворов для дезинфекции белья, предметов ухода за больными. Оказывает выраженное раздражающее и прижигающее действие. Всасываясь через кожу, может вызывать головокружение, угнетение дыхания, судороги, сосудистый коллапс.

Резорцин действует на вегетативные формы бактерий и грибов. Применяется при бактериальных и грибковых поражениях кожи в виде 2—5% растворов и 5—10% мазей.

Деготь березовый содержит фенол и его производные. Оказывает антисептическое и инсектицидное действие. В сочетании с ксероформом и касторовым маслом входит в состав **линимента бальзамического по А.В. Вишневскому** (мазь Вишневского), который применяют для лечения ран, язв.

28.3. Соединения алифатического ряда

Спирт этиловый 70—95% денатурирует белки и оказывает бактерицидное действие. В концентрации 70% применяют для обработки рук хирурга и кожи пациента. В этой концентрации спирт этиловый оказывает на кожу более глубокое антисептическое действие (проникает в протоки сальных и потовых желез).

В концентрациях 90—95% спирт этиловый применяют для дезинфекции — обеззараживания хирургических инструментов, катетеров и др.

Формальдегид действует на бактерии, грибы, вирусы. Растворы формальдегида 0,5—1% применяют в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего средства для обработки кожи ног, а также для дезинфекции инструментов.

Метенамин (уротропин) в кислой среде мочевыводящих путей высвобождает формальдегид. Применяют внутрь в таблетках при инфекциях мочевыводящих путей.

28.4. Красители

Бриллиантовый зеленый применяют наружно в виде 1—2% водных или спиртовых растворов для смазывания кожи **при** пиодермии и краев век при блефарите.

Метилтиониния хлорид (метиленовый синий) по сравнению с бриллиантовым зеленым менее эффективен. Применяется в виде 1% спиртового раствора при пиодермиях, а также в концентрации 0,02% для промывания уретры, мочевого пузыря.

Этакридин (риванол) используют в растворах 0,05—0,1% для лечения ран, промывания полостей при гнойных процессах. Для лечения кожных заболеваний применяют 3% мазь.

28.5. Окислители

Калия перманганат оказывает выраженное противомикробное действие за счет выделения атомарного кислорода. Обладает также дезодорирующими свойствами. Растворы препарата 0,01—0,05% используют для промывания ран, полоскания рта и горла, для спринцевания, промывания мочеиспускательного канала.

В более высоких концентрациях (2—5%) калия перманганат оказывает вяжущее и прижигающее действие, которое может быть использовано при лечении язв, ожогов.

Раствор перекиси водорода (3%) при контакте с тканями под влиянием каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода, который по сравнению с атомарным кислородом оказывает значительно более слабое антисептическое действие.

Вследствие интенсивного выделения кислорода раствор перекиси водорода сильно вспенивается. Образующаяся пена уносит с поверхности кожи и из раневых полостей частички инородных тел и омертвевших тканей, сгустки крови, гной и таким образом способствует очищению ран.

Препарат применяют для обработки загрязненных и гнойных ран, для полоскания рта при стоматитах, ангинах.

28.6. Производные нитрофурана

Из производных нитрофурана в качестве антисептика используют **нитрофура**л (фурацилин), эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Водный раствор нитрофурана 0,02% используют для полоскания рта и горла при стоматитах, ангинах, для промывания гнойных ран.

28.7. Кислоты и щелочи

Борная кислота в виде 2% раствора применяется в глазной практике, а 3% — при дерматитах, пиодермиях.

Раствор аммиака (нашатырный спирт) содержит 9,5—10,5% аммиака. Обладает антисептическими и моющими свойствами. Используется для мытья рук медицинского персонала перед хирургическими операциями (25 мл на 5 л воды).

28.8. Соли металлов

Соли Hg, Ag, Zn, Bi связывают сульфгидрильные группы (SH-группы) ферментов микроорганизмов и оказывают бактерицидное действие. В более высоких концентрациях эти соединения проявляют вяжущие и прижигающие свойства.

Ртутный дихлорид (сулема) в растворах 1:1000-1:500 применяют для дезинфекции белья, предметов ухода за больными.

Ртутный дихлорид обладает высокой токсичностью; легко всасывается через кожу. Может вызывать тяжелые отравления. Для лечения отравлений соединениями ртути используют унитиол, натрия тиосульфат (с. 359).

Другие соли Hg — **ртутный оксицианид**, **ртутный оксид желтый** менее токсичны и применяются в качестве антисептиков при конъюнктивитах, блефаритах, а **ртутный амидохлорид** - при инфекциях кожи.

Серебра нитрат (ляпис) в концентрациях до 2% оказывает противомикробное действие, а в более высоких концентрациях действует как прижигающее средство.

В малых концентрациях (0,5—1%) серебра нитрат применяют при инфекционных заболеваниях глаз (трахома, конъюнктивиты), а в более высоких — при лечении кожных язв, эрозий, трещин, а также для удаления избыточных грануляций, бородавок.

Серебро коллоидное (колларгол) в виде 2% глазных капель применяют при гнойном конъюнктивите; в концентрации 1% — для промывания мочевого пузыря при хроническом цистите, для обработки гнойных ран.

Серебра протениат (протаргол) применяют в растворах как антисептическое и вяжущее средство в глазной практике (1—2%) и при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (для смазывания слизистых оболочек 1—3%).

Цинка сульфат как антисептическое и вяжущее средство используют в растворах 0,1—0,25% при конъюнктивитах, ларингитах, уретритах.

Ксероформ - соединение висмута. Обладает вяжущими и слабыми антисептическими свойствами. Входит в состав линимента бальзамического по А.В. Вишневскому.

28.9. Детергенты

Детергенты — вещества с высокой поверхностной активностью. В связи с этим могут оказывать антисептическое и моющее действие. Различают анионные и катионные детергенты. К анионным детергентам относятся обычные мыла (натриевые или калиевые соли жирных кислот). В качестве антисептиков используют в основном катионные детергенты, в частности, бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, мирамистин.

Бензалкония хлорид оказывает противобактериальное, противопрозоидное и спермицидное действие. Применяется для обработки кожи, слизистых оболочек, ран, промывания мочевого пузыря, уретры, а также с целью контрацепции у женщин.

Цетилпиридиний хлорид в составе препарата «Церигель» применяется для обработки рук перед операциями.

Мирамистин используют в виде 0,01% раствора в качестве антисептика в стоматологической практике, для лечения инфицированных ран, ожогов, при инфекционных заболеваниях ЛОР-органов, мочеполовой системы. Не следует допускать попадания раствора в глаза.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Выделяют противобактериальные, противогрибковые, противовирусные и противопротозойные средства. К химиотерапевтическим средствам относят также противогельминтные (противоглистные) средства.

Существуют общие правила назначения химиотерапевтических средств — основные принципы химиотерапии:

- 1) определение возбудителя инфекционного заболевания;
- 2) определение чувствительности данного возбудителя к химиотерапевтическим средствам и выбор наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов;
- 3) возможно более раннее начало лечения (при угрожающем состоянии больного, не дожидаясь определения возбудителя, назначают химиотерапевтические средства широкого спектра действия);
- 4) применение достаточно высоких доз химиотерапевтических средств (первая доза, как правило, удваивается — ударная доза);
- 5) проведение полного курса лечения (преждевременное прекращение лечения способствует образованию устойчивых форм возбудителя);
- 6) при необходимости — комбинированное применение химиотерапевтических средств для повышения их эффективности и предупреждения развития устойчивых форм возбудителя.

Глава 29. Противобактериальные средства

Химиотерапевтические противобактериальные средства отличаются от антисептиков:

- 1) большей избирательностью действия (каждый препарат имеет определенный спектр противобактериального действия),
- 2) меньшей токсичностью.

Выделяют антибиотики и синтетические противобактериальные средства. В отношении конкретных возбудителей выделяют наиболее эффективные и менее токсичные противомикробные средства - *препараты выбора* (препараты 1-го ряда; табл. 13) и вещества, более токсичные или менее эффективные, но применяемые при данной инфекции - *препараты резерва* (препараты 2-го ряда).

29.1. Антибиотики

К этой группе лекарственных средств относят продукты жизнедеятельности микроорганизмов (чаще всего грибов) и их синтетические производные.

По *характеру противобактериального действия* различают бактерицидные антибиотики (вызывают гибель бактерий) и антибиотики, действующие бактериостатически (препятствуют росту и размножению бактерий).

К антибиотикам, которые действуют в основном бактерицидно, относят, в частности, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины.

Преимущественно бактериостатически действуют тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

Один и тот же антибиотик может действовать бактерицидно на одни бактерии и бактериостатически — на другие.

По *спектру противобактериального действия* среди антибиотиков выделяют:

- 1) средства, действующие преимущественно на грамположительные микроорганизмы (например, бензилпенициллины);
- 2) средства, действующие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы (например,

полимиксины);

3) антибиотики широкого спектра действия (например, тетрациклины, аминогликозиды).

По механизмам *противобактериального действия* выделяют антибиотики, которые нарушают у бактерий:

1) клеточную стенку;

2) синтез белка;

3) проницаемость цитоплазматической мембраны;

4) синтез РНК.

29.1.1. Антибиотики, нарушающие клеточную стенку бактерий

Большинство бактерий, кроме клеточной мембраны (цитоплазматическая мембрана), имеют снаружи клеточную стенку, которая содержит слои пептидогликана (муреин; длинные цепи дисахарида, соединенные пептидными мостиками). Грамотрицательные бактерии имеют дополнительно наружную оболочку.

Пептидогликан состоит из цепочек, образованных повторяющимся (до 60 раз) комплексом двух аминокислот — N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. К каждой молекуле N-ацетилмурамата присоединен тетрапептид. Между тетрапептидами соседних цепочек при участии транспептидазы образуются пептидные мостики. Таким образом, пептидогликан образует прочный каркас клеточной стенки.

Образование пептидогликана начинается в цитоплазме. К N-ацетилмурамату присоединяется вначале трипептид, а затем еще 2 аминокислоты — D-ala—D-ala (в дальнейшем 5-я аминокислота — D-ala удаляется). В цитоплазматической мембране присоединяется N-ацетилглюкозамин и образовавшийся блок пептидогликана переносится пирофосфатным переносчиком C₅₅ в клеточную стенку, где встраивается в общую структуру пептидогликана.

При делении микробных клеток активируется муреингидролаза, которая разрушает транспептидные мостики и таким образом расщепляет пептидогликан (муреин).

Средства, нарушающие клеточную стенку бактерий, препятствуют синтезу пептидогликана или нарушают связи между цепями пептидогликана. При этом прочность клеточной стенки снижается и растущие бактерии гибнут.

Так как клетки органов и тканей человека не имеют клеточной стенки, антибиотики, которые нарушают клеточную стенку бактерий, относительно мало токсичны для человека.

К антибиотикам, нарушающим клеточную стенку бактерий, относятся бета-лактамы, гликопептидные антибиотики, циклосерин и бацитрацин.

Таблица 13. Препараты выбора

Возбудители	Препараты выбора
Стрептококки	Бензилпенициллины
Пневмококки	Бензилпенициллины
Стафилококки	Бензилпенициллины
- продуцирующие пенициллиназу	Клоксациллин, оксациллин
- метициллин-резистентные	Ванкомицин
Менингококки	Бензилпенициллины
Гонококки	Цефтриаксон, ципрофлоксацин
Палочка сибирской язвы	Бензилпенициллины
Палочка дифтерии	Макролиды, бензилпенициллины
Кишечная палочка	Ципрофлоксацин, цефалоспорины II
Синегнойная палочка	Антисинегнойные пенициллины, цефтазидим
Клебсиеллы	Цефалоспорины II
Сальмонеллы	Ципрофлоксацин
Шигеллы	Ципрофлоксацин
Гемофильная палочка	Амоксилав, ко-тримоксазол
Бруцеллы	Доксициклин, рифампицин
Палочка чумы	Стрептомицин, тетрациклины
Палочка туляремии	Стрептомицин
Холерный вибрион	Доксициклин, ципрофлоксацин
Бледная трепонема	Бензилпенициллины
Микоплазмы	Доксициклин
Риккетсии	Доксициклин
Хламидии	Доксициклин, азитромицин
Пневмоцисты	Ко-тримоксазол

29.1.1.1. Бета-лактамы антибиотики

Молекулы этих антибиотиков (бета-лактамов) содержат бета-лактамное кольцо — лактонный цикл, включающий азот.

Бета-лактамы антибиотики ингибируют транспептидазу и, таким образом, нарушают синтез пептидогликана. Среди бета-лактамовых антибиотиков выделяют:

- 1) пенициллины,
- 2) цефалоспорины,
- 3) карбапенемы,
- 4) монобактамы.

29.1.1.1.1. Пенициллины

В 1929 г. А. Fleming (Великобритания) обнаружил противомикробные свойства зеленой плесени (*Penicillium*), а в 1940 г. его соотечественники Н.В. Florey и Е.В. Chain получили пенициллин. За открытие пенициллина и его терапевтического действия все эти исследователи в 1945 г. получили Нобелевскую премию.

В 1942 г. пенициллин был получен в Советском Союзе З.В. Ермольевой.

Различают биосинтетические и полусинтетические пенициллины. К биосинтетическим пенициллинам относятся препараты бензилпенициллина и феноксиметилпенициллин.

Полусинтетические пенициллины делят на 1) пенициллины, устойчивые к пенициллиназе, 2) пени-

циллины широкого спектра действия.

29.1.1.1.1. Бензилпенициллины

Бензилпенициллины нарушают связи между цепями пептидогликана клеточной стенки бактерий — снижают активность транс-пептидазы, которая способствует образованию пептидных мостиков, соединяющих цепи пептидогликана (рис. 64), а также снижают активность ферментов, которые ингибируют муреингидралазу. В результате нарушается прочность клеточной стенки бактерий, что проявляется бактерицидным эффектом.

Бензилпенициллины действуют в основном на грамположительные микроорганизмы.

Бензилпенициллины высоко эффективны (являются препаратами выбора) в отношении стрептококков, пневмококков, бледной трепонемы, палочки сибирской язвы, палочки дифтерии, возбудителей газовой гангрены и столбняка, болезни Лайма, актиномицетов. Несколько менее чувствительны к бензилпенициллинам гонококки и менингококки.

Большинство штаммов стафилококков приобрели устойчивость к бензилпенициллинам, так как стафилококки этих штаммов вырабатывают пенициллиназу (бета-лактамазу-1) — фермент, который разрушает молекулы бензилпенициллинов.

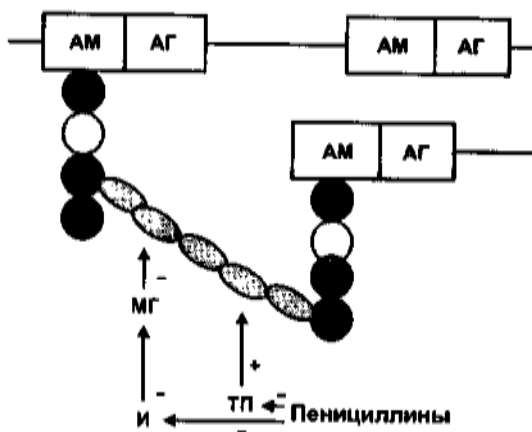


Рис. 64. Механизм действия пенициллинов.

AM — N-ацетилмурамат; AG — N-ацетилглюкозамин; ТП — транспептидаза; МГ — муреингидралаза; И — ингибитор муреингидралазы.

В медицинской практике применяют в основном бензилпенициллин (натриевая соль бензилпенициллина), прокаина бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин. Указанные препараты выпускают во флаконах в виде сухого вещества, которое разводят перед введением и вводят внутримышечно (при назначении внутрь эти препараты неэффективны, так как разрушаются HCl желудочного сока). Бензилпенициллин, кроме того, можно вводить внутривенно.

Дозируют препараты бензилпенициллина в ЕД или долях грамма (1 миллион ЕД = 600 мг).

При внутримышечном введении препараты различаются по скорости наступления эффекта, концентрации в крови, длительности действия.

После внутримышечного введения **бензилпенициллина** (натриевая соль бензилпенициллина; пенициллин G) в крови быстро создается высокая концентрация препарата, которая удерживается около 4 ч. Препарат особенно показан при острых бактериальных инфекциях — острых стрептококковых инфекциях, крупозной пневмонии (вызывается пневмококками), ЛОР-инфекциях (фарингит, средний отит), болезни Лайма у детей, сибирской язве, сифилисе, актиномикозе, газовой гангрене и других инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами. Внутривенно медленно или капельно препарат вводят при стрептококковом эндокардите, менингококковом менингите.

Прокаина бензилпенициллин (новокаиновая соль бензилпенициллина) после внутримышечного введения всасывается медленно; концентрация в крови ниже, чем при введении натриевой соли, но продолжительность действия значительно больше — до 12 ч.

Применяют препарат при сифилисе, сибирской язве, дифтерии, инфекциях ротовой полости, в основном при хроническом течении заболеваний.

Бензатина бензилпенициллин (бидиллин-1) после внутримышечного введения всасывается очень медленно; концентрация в крови невысокая; длительность действия препарата составляет в зависимости от дозы 1—2 нед. Применяется для лечения сифилиса, при стрептококковом фарингите, дифтерии, для профилактики сезонных обострений ревматизма.

Бензилпенициллины в целом мало токсичны, но могут вызывать реакции гиперчувствительности — крапивницу, гипертермию, боли в суставах, сыпи, ангионевротический отек, анафилактический шок. Возможны гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит, нейтропения, тромбоцитопения. В больших дозах или при тяжелой почечной недостаточности бензилпенициллины могут вызывать энцефалопатию, судороги, кому.

29.1.1.1.1.2. Феноксиметилпенициллин

По спектру противомикробного действия феноксиметилпенициллин сходен с бензилпенициллинами, но менее эффективен. В отличие от бензилпенициллинов устойчив к действию HCl желудочного сока.

Препарат назначают внутрь 4 раза в сутки для профилактики сезонных обострений ревматизма, при хроническом стрептококковом фарингите, среднем отите, инфекциях ротовой полости.

29.1.1.1.1.3. Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе (антистафилококковые пенициллины; изоксазолиновые пенициллины)

Первым препаратом этой группы был метициллин. В настоящее время применяют **клоксациллин, диклоксациллин, флюклоксациллин, оксациллин**. Эти препараты по спектру противомикробного действия сходны с бензилпенициллинами, но менее эффективны. Практически неэффективны в отношении бледной трепонемы. Существенным их отличием от бензилпенициллинов является эффективность в отношении стафилококков, вырабатывающих пенициллиназу (бета-лактамазу-1).

Основным показанием к назначению указанных препаратов являются инфекции, вызванные стафилококками, устойчивыми к бензилпенициллинам.

Препараты назначают внутрь, клоксациллин и оксациллин, кроме того, вводят парентерально.

Штаммы стафилококков, устойчивые к данным препаратам, называют метициллин-резистентными стафилококками.

29.1.1.1.1.4. Пенициллины широкого спектра действия

В этой группе пенициллинов выделяют аминопенициллины, кар-бокспенициллины, уреидопенициллины.

Аминопенициллины — амоксициллин, ампициллин действуют на те же возбудители, что и бензилпенициллины (за исключением бледной трепонемы), а также на ряд грамотрицательных возбудителей — сальмонеллы, шигеллы, кишечную палочку.

Амоксициллин лучше всасывается в кишечнике. Препарат назначают внутрь каждые 8 ч. При этом создаются достаточно высокие концентрации препарата в крови.

Применяют амоксициллин при синуситах, среднем отите, инфекциях верхних дыхательных путей и бронхов, пневмониях, инфекциях в зубоврачебной практике, инфекциях желчевыводящих путей (холецистит, холангит), мочеполовой системы (пиелонефрит, простатит, цистит, уретрит), остеомиелите, гонорее, гинекологических инфекциях (аднексит, эндометрит), болезни Лайма у детей, для эрадикации *H. pylori*.

Побочные эффекты амоксициллина: тошнота, рвота, глоссит, стоматит, диарея, сыпи, реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит), при больших дозах или почечной недостаточности — судорожные реакции.

Ампициллин хуже всасывается и при приеме внутрь более эффективен при инфекциях желудочно-кишечного тракта. Частично выделяется с желчью (энтерогапатическая циркуляция). В качестве резервного препарата может применяться при бациллярной дизентерии, брюшном тифе.

При парентеральном введении (внутримышечно, внутривенно медленно или капельно) ампициллин может быть эффективен при септицемии, менингите, эндокардите, перитоните, холецистите, остром пиелонефрите, гинекологических инфекциях, остеомиелите, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами.

Аминопенициллины не действуют на микроорганизмы, которые вырабатывают бета-лактамазы (в частности, пенициллиназу). Поэтому аминопенициллины целесообразно назначать вместе с *ингибиторами бета-лактамаз* — клавулановой кислотой или сульбактамом. Применяют комбинированные препараты — амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота), уназин (ампициллин + сульбактам).

Амоксиклав (аугментин) эффективен в отношении кокков, гемо-фильной палочки, кишечной палочки, шигелл, легионелл, сальмонелл, протей, клебсиелл, анаэробных возбудителей, в том числе *Bacteroides fragilis* и ряда других микроорганизмов. Препарат назначают внутрь 3 раза в день при остром среднем отите, инфекциях ротовой полости (пародонтиты, абсцессы и др.), дыхательных и мочевыводящих путей, костной ткани, суставов, кожи, мягких тканей. В тяжелых случаях препарат вводят внутривенно.

Карбоксипенициллины — **карбенициллин** (вводят внутримышечно) и **карфециллин** (назначают внутрь) сходны по спектру действия с аминопенициллинами. В отличие от аминопенициллинов действуют на синегнойную палочку.

Уреидопенициллины — **азлоциллин**, **пиперациллин** — антибиотики широкого спектра действия. Эффективны в отношении штаммов синегнойной палочки, устойчивых к карбоксипенициллинам.

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины называют *анти-синегнойными пенициллинами* и применяют в основном при заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой.

29.1.1.1.5. Побочные эффекты пенициллинов

Пенициллины малотоксичны, однако чаще, чем другие антибиотики, вызывают реакции гиперчувствительности: крапивницу, ангионевротический отек; возможны повышение температуры, артралгии, поражения почек, анафилактический шок.

29.1.1.1.2. Цефалоспорины

Антибиотики широкого спектра действия. Действуют на стафилококки, устойчивые к бензилпенициллинам. Выделяют 4 поколения цефалоспоринов (табл. 14).

Таблица 14. Основные препараты цефалоспоринов

Препараты	Пути введения	
	внутримышечно	внутри
<i>I поколение</i>		
Цефазолин	+	
Цефалексин		+
<i>II поколение</i>		
Цефокситин	+	
Цефуроксим	+	
Цефаклор		+
<i>III поколение</i>		
Цефотаксим	+	
Цефтриаксон	+	
Цефтазидим	+	
Цефиксим		+
<i>IV поколение</i>		
Цефпиром	+	
Цефипим	+	

Цефалоспорины I поколения действуют на грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки), клебсиеллы, кишечную палочку.

Цефалоспорины II поколения, кроме того, эффективны в отношении менингококков, гонококков, гемофильной палочки. Некоторые препараты (например, цефокситин) действуют на бактериоиды.

Цефалоспорины III поколения в меньшей степени действуют на грамположительную флору и в большей степени — на грамотрица-тельные бактерии. Высокоэффективны в отношении гонококков, менингококков, гемофильной палочки, протей, а некоторые препараты (например, цефтазидим) - в отношении синегнойной палочки.

Из этой подгруппы чаще всего применяют цефтазидим и цефтриаксон.

Цефтазидим действует на синегнойную палочку, клебсиеллы, разные виды протей, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, гонококки, менингококки, гемофильную палочку, стрептококки.

Препарат вводят внутримышечно 2—3 раза в день при септицемии, менингите, перитоните, инфекциях ЛОР-органов, дыхательных, мочевыводящих, желчевыводящих путей, органов малого таза, костей и суставов.

Цефтриаксон отличается длительностью действия — 24 ч. Вводят внутримышечно 1 раз в сутки или внутривенно капельно при тяжелых инфекциях (септицемия, пневмония, менингит, острый пиелонефрит, инфекции тазовых органов, остеомиелит, артрит). Неосложненная гонорея излечивается одной внутримышечной инъекцией цефтриаксона.

Цефалоспорины IV поколения действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии; эффективны в отношении синегнойной палочки и протей.

Побочные эффекты цефалоспоринов: аллергические реакции; возможна нефротоксичность, особенно при применении препаратов I поколения.

29.1.1.1.3. Карбапенемы

Препараты этой группы — **меропенем** и **имипенем** — антибиотики «сверхширокого» спектра действия. Неэффективны в отношении большинства штаммов метициллин-резистентных стафилококков.

Вводят внутримышечно или внутривенно при пневмониях, менингитах, сепсисе, инфекциях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей.

Имипенем инактивируется дегидропептидазой почек, поэтому его назначают вместе с ингибитором этого фермента — циластатин-ном; существует комбинированный препарат **тиенам**.

29.1.1.1.4. Монобактамы

Азтреонам действует на грамотрицательные бактерии: гонококки, менингококки, гемофильную, синегнойную, кишечную палочки, шигеллы, сальмонеллы и др.

Вводят внутримышечно или внутривенно при менингите, сепсисе, пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, вызванных чувствительными к препарату бактериями.

29.1.1.2. Гликопептидные антибиотики

Гликопептидные антибиотики — ванкомицин, теикопланин нарушают синтез пептидогликана. Эти антибиотики препятствуют: 1) отсоединению блока N-ацетилмурамат—N-ацетилглюкозамин от пирро-фосфатного переносчика C₅₅, 2) включению этого блока в структуру пептидогликана.

Ванкомицин действует бактерицидно, преимущественно на грам-положительные бактерии. Один из немногих антибиотиков, эффективных в отношении метициллин-резистентных стафилококков.

Применяют при тяжелых стафилококковых и стрептококковых инфекциях (септицемия, пневмония, абсцессы мозга, легких, менингит, перитонит, остеомиелит, стрептококковый эндокардит); вводят внутривенно капельно.

Побочные эффекты ванкомицина: флебиты, артериальная гипотензия, боли в мышцах, кожные высыпания, гипертермия, нейтропения, нарушения функции почек, ототоксическое действие. При приеме внутрь (препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте) ванкомицин высокоэффективен при псевдомембранозном колите (вызывается *Clostridium difficile*). Сходными свойствами обладает **теикопланин**.

29.1.1.3. Циклосерин

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез пептидогликана. Циклосерин — структурный аналог D-аланина 1) ингибирует аланинрацемазу и нарушает образование D-аланина из L-аланина, 2) ингибирует дипептидсинтазу и нарушает образование дипептида D-ala — D-ala, 3) нарушает присоединение D-ala — D-ala к трипептиду, соединенному с N-ацетилмураматом. Применяют в основном при туберкулезе (с. 329).

29.1.1.4. Банитрацин

Бацитрацин - полипептидный антибиотик. Нарушает синтез пептидогликана: ингибирует липидпиррофосфатазу и препятствует восстановлению активности (дефосфорилированию) пиррофосфатного переносчика C₅₅ после реализации его транспортной функции.

Действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы, в том числе на стафилококки,

продуцирующие пеницилину. Эффективен в отношении *Clostridium difficile*. Высокотоксичен. Применяют местно для лечения инфицированных порезов, царапин, ожогов. В сочетании с неомицином (препарат баеоцин в виде мази или порошка для наружного применения) обладает широким спектром противомикробного действия и применяется при различных бактериальных инфекциях кожи, ожогах, после хирургических вмешательств.

При приеме внутрь практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и может быть применен при псевдомембранозном колите.

29.1.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков

В синтезе белков на рибосомах микроорганизмов (30S и 50S) различают следующие стадии:

- 1) инициация (присоединение аминокислот к мРНК);
- 2) элонгация (присоединение новой аминокислоты с помощью тРНК);
- 3) транспептидация (присоединение уже образованного пептида к новой аминокислоте);
- 4) транслокация (перемещение образовавшегося пептида из места А в место Р) (рис. 65).

К антибиотикам, нарушающим синтез белков, относятся аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

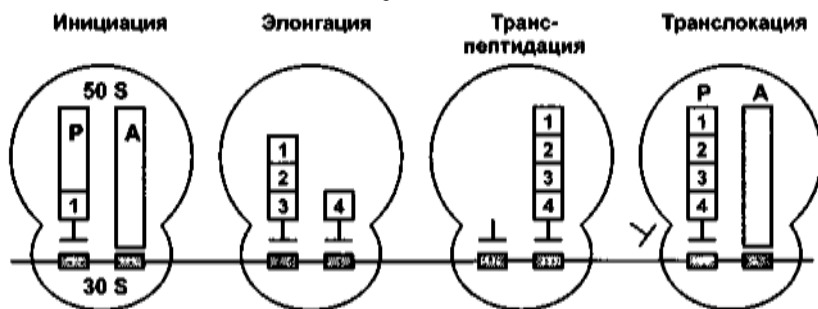


Рис. 65. Основные этапы синтеза белка на рибосомах.

29.1.2.1. Аминогликозиды

Аминогликозиды — антибиотики широкого спектра действия. Полярные соединения. Практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, поэтому их вводят парентерально.

Аминогликозиды плохо проникают через клеточную стенку бактерий. Через цитоплазматическую мембрану бактерий проникают путем кислород-зависимого активного транспорта (поэтому неэффективны в отношении анаэробных бактерий).

Аминогликозиды действуют на 30S субъединицу рибосом. Нарушают начальные этапы синтеза белка на рибосомах бактерий: образование полисом и правильное считывание мРНК. В результате в месте А присоединяются другие аминокислоты и образуются «неправильные» (нефункциональные) белки. Кроме того, при действии аминогликозидов нарушается проницаемость цитоплазматической мембраны бактерий. Действие аминогликозидов бактерицидно.

Выделяют 3 поколения аминогликозидов: I поколение — стрептомицин, канамицин, неомицин; II поколение — гентамицин, тобрамицин;

III поколение — амикацин, нетилмицин.

Стрептомицин — антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении микобактерий туберкулеза. За открытие стрептомицина — первого антибиотика, эффективного при туберкулезе, S.A. Waksman (США) в 1952 г. получил Нобелевскую премию. Стрептомицин эффективен в отношении кокков, гемофильной палочки, клебсиелл, возбудителей туляремии, чумы, бруцеллеза, шигелл, сальмонелл.

Применяют стрептомицин при туберкулезе, туляремии, чуме (вместе с доксициклином), бруцеллезе. Вводят внутримышечно.

Канамицин применяют при устойчивости микобактерий туберкулеза к стрептомицину.

Неомицин более токсичен; применяется только местно. Препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте, его можно назначать внутрь при энтеритах, а также для подавления микробной флоры кишечника перед хирургическими операциями.

Из аминогликозидов II поколения наиболее часто применяют **гентамицин**, эффективный в отношении стафилококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, протей, бруцелл и др. В отличие от препаратов I поколения гентамицин действует на си-негнойную палочку. Вводят препарат внутримышечно или внутривенно (медленно или капельно).

Применяют гентамицин при пневмониях, септицемии, менингите, перитоните, эндокардите, холецистите, острым пиелонефрите, цистите, простатите, гнойных инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, при ожоговых инфекциях, вызванных чувствительными к аминогликозидам микроорганизмами. Препарат применяют также при бруцеллезе (вместе с доксициклином), чуме, туляремии.

Наружно в виде мази гентамицин применяют при пиодермиях, инфицированных ранах; в глазной практике (в виде глазных капель, мази) — при блефарите, конъюнктивите, кератите.

К аминогликозидам II поколения относится также **тобрамицин**, сходный по свойствам и применению с гентамицином.

Аминогликозиды III поколения **амикацин**, **нетилмицин** сходны по спектру действия с гентамицином и тобрамицином; отличаются эффективностью в отношении бактерий, устойчивых к аминогликозидам I и II поколений. Вводят внутримышечно или внутривенно капельно.

Применяют аминогликозиды в основном при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к аминогликозидам микроорганизмами (сепсис, перитонит, инфекции мочевыводящих путей, пневмония, раневые и ожоговые инфекции).

Побочные эффекты аминогликозидов: ототоксическое действие — снижение слуха (необходима периодическая аудиометрия), вестибулярные нарушения. Возможны нарушения функции почек, аллергические реакции. Аминогликозиды могут ухудшать нервно-мышечную передачу и усиливать действие антидеполяризующих миорелаксантов. Противопоказаны при миастении.

Сходен по строению с аминогликозидами **аминоциклитол спек-тиномицин**. Препарат применяют в основном при лечении гонореи. Неосложненная гонорея излечивается после 1 внутримышечной инъекции спектиномицина; диссеминированную гонорею лечат 7 дней.

29.1.2.2. Тетрациклины

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия. Нарушают синтез белков на рибосомах бактерий. Действуют на 30S субъединицу рибосом; препятствуют элонгации — присоединению в месте А транспортной РНК (тРНК) с очередной аминокислотой. Действие тетрациклинов бактериостатическое.

Тетрациклины хорошо проникают внутрь клеток и действуют на внутриклеточные микроорганизмы — хламидии, легионеллы, ми-коплазмы, риккетсии.

Тетрациклины (чаще всего доксициклин) — препараты выбора при сыпном тифе, бруцеллезе (совместно с гентамицином или ри-фампицином), холере, хламидиозе легких и мочеполовой системы, инфекциях, вызванных микоплазмой или уреоплазмой. Эффективны в отношении кокков, гемофильной палочки, клебсиелл, легио-нелл, боррелий, бледной трепонемы, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, палочек чумы, туляремии, сибирской язвы.

Не действуют на синегнойную палочку, бактероиды, протей.

Доксициклин (вибрамицин) назначают внутрь при риккетсиозах (сыпной тиф и др.), бруцеллезе (вместе с рифампицином), чуме, холере, хламидиозах, инфекциях дыхательных путей (острый бронхит, пневмония), мочевыводящих путей, простатите, а также при сибирской язве, сифилисе (при аллергии к бензилпенициллинам), болезни Лайма, малярии.

В кишечнике всасывается почти полностью (около 90%). Длительность действия 12 ч (назначают 2 раза в сутки).

Сходными с доксициклином свойствами обладает метациклин (рондомицин).

Тетрациклин всасывается в кишечнике не полностью (около 60%). Длительность действия 6 ч.

Препарат назначают внутрь по тем же показаниям, что и доксициклин. В глазной практике при конъюнктивите, кератите, блефарите используют глазную мазь с тетрациклином.

Побочные эффекты тетрациклинов: тошнота, рвота, глоссит, кан-дидамикоз кишечника (связан с подавлением нормальной микрофлоры кишечника), диарея, нарушения функции печени, анемия, нейтропения, кожные высыпания, аллергические реакции. Тетра-циклины депонируются в костной ткани, поэтому в раннем возрасте возможны нарушения развития костной ткани и зубов; тетра-циклины не рекомендуют назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим матерям.

29.1.2.3. Хлорамфеникол (левомицетин)

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белков на рибосомах бактерий. Действует на 50S субъединицу рибосом; ингибирует пептидилтрансферазу и таким образом препятствует

транспептидации - переносу пептидной цепи из места Р в место А для присоединения к новой аминокислоте. На большинство чувствительных микроорганизмов действует бактериостатически.

Хорошо всасывается в кишечнике. Проникает через гематоэнцефалический барьер; концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляет примерно 60% концентрации в плазме крови.

Высокоэффективен (действует бактерицидно) в отношении ге-мофильной палочки, менингококков. Хлорамфеникол применяют при менингитах, вызванных менингококками или гемофильной палочкой (если нельзя применить цефалоспорины III поколения). Препарат резерва при брюшном тифе, риккетсиозах, холере, чуме, туляремии, бруцеллезе, хламидиозе. Действует на *V. fragilis*, протей. Не действует на синегнойную палочку.

Хлорамфеникол назначают внутрь; в тяжелых случаях вводят внутривенно. При инфекционных заболеваниях глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит) хлорамфеникол применяют в виде глазных капель или мази.

Применение хлорамфеникола ограничено его угнетающим влиянием на кроветворение (возможны лейкопения, агранулоцитоз, ап-ластическая анемия). Другие побочные эффекты: стоматит, глоссит, тошнота, рвота, диарея, сыпи, неврит зрительного нерва, энцефалопатия. Противопоказан новорожденным детям (может вызывать «серый синдром» - рвота, диарея, вздутие живота, гипотермия, сосудистый коллапс, нерегулярное дыхание, пепельно-серый цвет кожи; смертность — 40%).

Хлорамфеникол ингибирует синтез микросомальных ферментов печени и поэтому может усиливать действие лекарственных веществ, которые инактивируются этими ферментами.

29.1.2.4. Макролиды

Макролиды — эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин (относится к азилидам) действуют на 50S субъединицу рибосом и нарушают транслокацию — конечный этап синтеза белков на рибосомах бактерий.

На большую часть чувствительных микроорганизмов макролиды действуют бактериостатически. Хорошо проникают в клетки организма, зараженные бактериями. Эффективны в отношении ряда внутриклеточных возбудителей инфекций (хламидии, микоплазмы, уре-аплазмы, легионеллы). Действуют на кокки, гемофильную палочку, палочки дифтерии и сибирской язвы, бледную трепонему, *H. pylori*.

Применяют макролиды при инфекциях ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Эритромицин применяют при фарингитах, дифтерии, пневмонии, простатите, вызванном хламидиями, уре-аплазмой, при сифилисе, если нельзя применить бензилпенициллины, для профилактики коклюша.

Препарат назначают внутрь 4 раза в сутки; в тяжелых случаях вводят внутривенно. В виде глазной мази применяют при блефарите, конъюнктивите.

Рокситромицин (рулид) и **кларитромицин**, помимо этого, назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки для эрадикации *H. pylori*. **Азитромицин** (сумамед) высокоэффективен при уретральном хламидиозе.

Рокситромицин и кларитромицин назначают внутрь 2 раза в сутки, азитромицин — 1 раз в сутки.

К макролидам относятся также **мидекамицин** (макропен), **джоса-мицин**, **спирамицин** (ровамицин). Побочные эффекты макролидов: тошнота, обратимое снижение слуха, нарушение функций печени, аллергические реакции.

29.1.2.5. Линкозамиды

Линкозамиды сходны по механизму действия с макролидами. Эффективны в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков, хламидий, а также в отношении анаэробной флоры (бактероиды). Хорошо проникают в костную ткань.

Клиндамицин назначают внутрь 4 раза в сутки при инфекционных заболеваниях ЛОР-органов, костной ткани, зубов, суставов, органов брюшной полости, вызванных чувствительными микроорганизмами. При септицемии, перитоните препарат вводят внутримышечно или внутривенно. Местно применяют в виде геля, вагинального крема.

Линкомицин менее активен и чаще вызывает побочные эффекты.

Побочные эффекты линкозамидов: тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени, кожные высыпания, нейтропения, тром-боцитопения. Возможен псевдомембранозный колит, связанный с подавлением нормальной микрофлоры кишечника (сильные спастические боли в животе, диарея, кровавый стул). Поэтому при начинающейся диарее прием препарата следует прекратить.

29.1.3. Средства, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны

29.1.3.1. Полимиксины

Полимиксины взаимодействуют с фосфолипидами цитоплазматической мембраны микроорганизмов и нарушают ее проницаемость. Действуют на грамотрицательные бактерии: кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, синегнойную палочку, клебсиеллы, темофильную палочку, а также на холерный вибрион.

Полимиксины, в частности **полимиксин В**, могут оказывать ней-<ротоксическое и нефротоксическое действие. Поэтому их применяют в основном местно при инфекциях глаз, ушей, кожи. Так как полимиксины мало всасываются в желудочно-кишечном тракте, их назначают внутрь для санации кишечника перед хирургическими операциями.

29.1.4. Средства, нарушающие синтез РНК

Рифампицин ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов (но не человека). Обладает широким спектром противомикробного действия. Действует на микобактерии туберкулеза (с. 329), кокки, бруцеллы, хламидий, риккетсии, клостридии. К рифампицину быстро развивается устойчивость микроорганизмов.

Рифампицин назначают внутрь и внутривенно в основном в качестве противотуберкулезного средства I ряда, а также при лечении бруцеллеза и других заболеваний, вызванных чувствительными к рифампицину микроорганизмами (пневмония, пиелонефрит, остеомиелит).

Побочные эффекты рифампицина: гриппоподобный синдром, нарушения функции печени и почек, атаксия, нарушения зрения, нарушения менструального цикла, кожные реакции, красно-коричневое окрашивание слезной жидкости, пота, мочи.

29.1.5. Побочное действие антибиотиков

Выделяют 3 категории побочных эффектов антибиотиков:

- побочные эффекты, связанные с химиотерапевтическим действием антибиотиков;
- влияние на иммунную систему;
- органотропные эффекты.

С *химиотерапевтическим действием* антибиотиков могут быть связаны: 1) реакция обострения, 2) дисбактериоз (суперинфекции).

Реакция обострения возможна при быстром действии бактерицидных антибиотиков. Вследствие разрушения массы микробных тел возникает гипертермия, которая свидетельствует о высокой эффективности выбранного антибиотика и быстро проходит при продолжении химиотерапии.

Дисбактериоз развивается при подавлении антибиотиком нормальной микрофлоры организма. Так, тетрациклины, подавляя нормальную микрофлору кишечника, могут вызывать кандидами-коз кишечника. Поэтому тетрациклины назначают внутрь обычно совместно с препаратом, эффективным в отношении грибов *Candida* (например, с нистатином). Линкозамиды при приеме внутрь способствуют размножению в кишечнике *Clostridium difficile* и развитию псевдомембранозного колита (для профилактики внутрь назначают метронидазол, бацитрацин).

Влияние антибиотиков на *иммунную систему* может проявляться:

- 1) аллергическими реакциями немедленного типа (анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница);
- 2) аллергическими реакциями замедленного типа (контактный дерматит);
- 3) подавлением функции макрофагов и Т-лимфоцитов (чаще вызывают антибиотики широкого спектра действия), которое ведет к хронизации инфекций.

Органотропные побочные эффекты антибиотиков разнообразны. Так, тетрациклины могут нарушать функцию печени, аминогликозиды вызывают нарушения слуха и вестибулярные расстройства, хлорамфеникол вызывает нарушения системы крови и т.д.

29.2. Синтетические противобактериальные средства

Выделяют:

- 1) средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты;
- 2) фторхинолоны;
- 3) производные нитроимидазола;
- 4) производные 8-аминоинолина;

- 5) нитрофураны;
- 6) производные хиноксалина;
- 7) оксазолидиноны.

29.2.1. Средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты

К средствам, нарушающим обмен фолиевой кислоты, относят: а) сульфаниламиды, б) производные диаминопиримидина, в) комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом.

В отличие от человека, который получает фолиевую кислоту с пищей, микроорганизмы синтезируют фолиевую кислоту, необходимую для образования пуринов, пиримидинов и синтеза ДНК и РНК. Поэтому средства, нарушающие синтез фолиевой кислоты, оказывают угнетающее действие на микроорганизмы и относительно мало влияют на организм человека.

29.2.1.1. Сульфаниламиды

В 1939 г. G. Domagk (Германия) получил Нобелевскую премию за открытие антибактериального эффекта прontosила (красный стрептоцид).

Сульфаниламиды сходны по строению с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), которая входит в состав фолиевой кислоты (птеридин-ПАБК-глутаминовая кислота). Присоединение птеридина к ПАБК и образование дигидроптеридина происходят под влиянием дигидроптероатсинтазы. Аффинитет сульфаниламидов к дигидроптероатсинтазе значительно выше, чем аффинитет ПАБК. Поэтому сульфаниламиды вытесняют ПАБК из соединения с птеридином, ингибируют дигидроптероатсинтазу и таким образом нарушают синтез фолиевой и дигидрофолиевой кислот (рис.66).

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Эффективны в отношении стрептококков, пневмококков, гемофильной палочки, хламидий, нокардий.

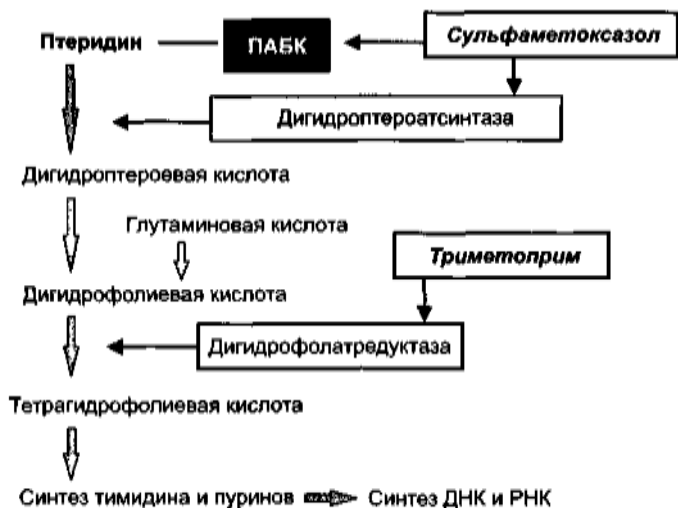


Рис. 66. Направленность действия сульфаметоксазола и триметоприма

В меньшей степени к сульфаниламидам чувствительны гонококки, менингококки, кишечная палочка, бруцеллы, холерный вибрион. Устойчивы многие штаммы шигелл, стафилококков.

Сульфаниламиды оказывают угнетающее влияние на токсоплазмы и плазмодии малярии.

Применяют сульфаниламиды при токсоплазмозе, нокардиозе, конъюнктивитах, вызванных чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами; реже при острых инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, кишечника.

Сульфадиазин (сульфазин), сульфазтидол (этазол), сульфадимевдин (сульфадимезин) назначают внутрь 4—6 раз в сутки, сульфадиметоксин — 1 раз в сутки, сульфален — 1 раз в неделю.

Сульфациламид-натрий (сульфацил-натрий) применяют в растворе в виде глазных капель при конъюнктивитах, блефаритах 4—6 раз в день.

Сульфакарбамид (уросульфан) в значительной части выделяется в неизменном виде почками. Назначают внутрь при острых инфекциях мочевыводящих путей 3—4 раза в день.

Фталилсульфатиазол (фталазол) и **сульфагуанидин** (сульгин) плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Назначают внутрь при кишечных инфекциях 4—6 раз в сутки.

Сульфадиазина серебристая соль используется в виде мази (суль-фаргин) для лечения инфицированных ожогов, ран.

Побочные эффекты сульфаниламидов: тошнота, рвота, диарея, кристаллурия, нарушения системы крови, функций печени, периферические невриты, реакции гиперчувствительности (гипертермия, крапивница, боли в суставах, синдром Стивенса—Джонсона).

29.2.1.2. Производные диаминопиримидина

Триметоприм и пириметамин (хлоридин) нарушают обмен фо-лиевой кислоты, ингибируя дигидрофолатредуктазу микроорганизмов, средство которой к этим соединениям значительно выше по сравнению с дигидрофолатредуктазой человека. Нарушается превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (см. рис. 66; с 323).

По спектру действия эти соединения сходны с сульфаниламидами. Триметоприм в большей степени действует на бактерии, а пириметамин — на простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы).

Триметоприм действует бактериостатически. Длительность действия 12 ч. Иногда применяется при острых инфекциях мочевыводящих путей. Может вызывать тошноту, рвоту, макроцитарную анемию. Значительно чаще триметоприм комбинируют с сульфаниламидами. Такие комбинации оказывают бактерицидное действие и имеют более широкий противобактериальный спектр.

29.2.1.3. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

Ко-тримоксазол (бисептол, бактрим, суметролим) — таблетки, которые содержат сульфаметоксазол и триметоприм. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола на обмен фолиевой кислоты. В результате действие ко-тримоксазола становится бактерицидным, увеличивается спектр противомикробного действия.

Ко-тримоксазол высоко эффективен в отношении *Nocardia asteroides* (нокардиоз), *Pneumocystis carinii* (пневмония), *Haemophilus influenzae* (отит, синусит, пневмония), *Yersinia enterocolitica* (нер-синиоз), *Moraxella catarrhalis* (отит, синусит, пневмония).

В качестве препарата резерва может быть применен при инфекциях, вызванных шигеллами, сальмонеллами, хламидиями, бруцеллами, холерным вибрионом, кишечной палочкой, легионеллами, клебселлами, пневмококками, стафилококками, гонококками, менингококками.

Не действует на синегнойную палочку, бактероиды, клостридии, бледную трепонему, микоплазмы, микобактерии туберкулеза, риккетсии.

Ко-тримоксазол назначают внутрь 1—2 раза в сутки. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Возможна внутривенная инфузия ко-тримоксазола. Высокие концентрации препарата создаются в спинномозговой жидкости, легких, почках, предстательной железе, желчи, костной ткани. Выделяется в основном почками.

Ко-тримоксазол — препарат выбора при нокардиозе, пневмоцистной пневмонии.

Кроме того, ко-тримоксазол применяют при инфекциях дыхательных путей, отитах, синуситах, пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите, инфекциях желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, скарлатине, остеомиелите (в составе комбинированной терапии), токсоплазмозе.

Побочные эффекты ко-тримоксазола: кожно-аллергические реакции (сыпь, крапивница, синдром Стивенса—Джонсона), анафилактические реакции, глоссит, стоматит, тошнота, рвота, нарушения функции печени, нарушения системы крови (нейтропения, анемия, тромбоцитопения), нарушения ЦНС (бессонница, атаксия, нервозность, апатия), периферические невриты, артралгия, миалгия, кристаллурия.

Сходными с ко-тримоксазолом свойствами обладают **лидаприм** (сульфаметрол + триметоприм), **кельфиприм** (сульфаметопиразин + триметоприм).

29.2.2. фторхинолоны

Предшественниками фторхинолонов были налидиксовая кислота (нефам; производное нафтиридина) и оксолиниевая кислота (производное хинолона). Эти препараты действуют на грамотрицательные бактерии и применяются при инфекциях мочевыводящих путей.

Введение фтора в хинолоновый цикл расширило спектр противомикробного действия соединений. Фторхинолоны действуют бактерицидно на грамотрицательные и грамположительные бактерии; эффективны в отношении синегнойной палочки.

Механизм действия фторхинолонов объясняют их способностью ингибировать ДНК-гиразу микроорганизмов (фермент, способствующий суперспирализации ДНК).

Различают:

- монофторхинолоны — цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, дифторхинолоны — спарфлоксацин, ломефлоксацин;

трифторхинолоны - флероксацин.

Препараты различаются по преимущественному влиянию на определенные виды бактерий, а также по длительности действия.

Цiproфлоксацин (ципринон, цифран) действует на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, гонококки, менингококки, хламидии, клебсиеллы, гемофильную палочку, синегнойную палочку, стафилококки, холерный вибрион. Малоэффективен в отношении стрептококков, пневмококков.

Не чувствительны к цiproфлоксацину большинство анаэробных возбудителей (бактероиды, *Clostridium difficile*), трепонема, грибы, вирусы.

Цiproфлоксацин - препарат выбора при брюшном тифе, бациллярной дизентерии. Применяется также при холере, непневмококковой пневмонии, бронхите, инфекционных заболеваниях ЦНС, ЛОР-органов, костной ткани, мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, простатит, гонорея), кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы). Препарат назначают внутрь 2 раза в сутки; в тяжелых случаях (менингит, септицемия, перитонит) вводят внутривенно.

В глазных каплях цiproфлоксацин применяют при кератите, конъюнктивите, блефарите. В виде ушных капель препарат используют при наружном отите.

Побочные эффекты цiproфлоксацина: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, нарушения функций печени, головная боль, аллергические реакции. Как и другие фторхинолоны, цiproфлоксацин противопоказан детям до 18 лет, беременным и кормящим матерям в связи с возможным неблагоприятным влиянием на развитие хрящевой ткани в период роста ребенка.

Офлоксацин (таривид) сходен по свойствам с цiproфлоксацином; несколько эффективнее в отношении грамположительных бактерий. Назначают 1 раз в сутки.

Спарфлоксацин особенно эффективен при инфекциях дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов, мочеполовой системы, гонорее, сальмонеллезе, шигеллезе. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Норфлоксацин назначают внутрь при острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей, гонорее, инфекциях желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей. В офтальмологической практике и при заболеваниях уха применяют соответственно в глазных и ушных каплях.

Ломефлоксацин применяют при инфекциях дыхательных путей, мочеполового тракта, кожи и мягких тканей, костей и суставов,

энтероколите и холецистите. Препарат эффективен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и применяется при туберкулезе легких. Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Из других фторхинолонов используют **моксифлоксацин, лево-флоксацин, пefлоксацин**.

29.2.3. Производные нитроимидазола

Метронидазол (трихопол, клион) чаще всего применяют в качестве противопротоzoного средства при амебиазе, трихомониазе, лямблиозе.

Кроме того, метронидазол эффективен в отношении некоторых анаэробных бактерий - бактериодов (в том числе *Bacteroides fragilis*), *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*.

Противобактериальное действие метронидазола используют при инфекциях, вызванных анаэробной флорой, в частности бактериодами, *Cl. difficile*. Метронидазол применяют при инфекциях в зубо-врачебной практике (гингивит, периодонтит и др.), инфекциях тазовых органов, перитоните, при псевдомембранозном колите, при язвенной болезни (для эрадикации *Helicobacter pylori*). Препарат назначают внутрь 3 раза в день; в тяжелых случаях вводят путем внутривенной инфузии.

Побочные эффекты метронидазола: тошнота, рвота, металлический привкус, диарея, головная боль, атаксия, кожные высыпания, нарушения системы крови. Метронидазол ингибирует альдегидгидрогеназу и при одновременном употреблении алкоголя может вызывать антабусную реакцию.

Сходными с метронидазолом свойствами обладает **тинидазол**.

29.2.4. Производные 8-оксихинолина

Нитроксалин (5-НОК) - противобактериальное средство широкого спектра действия. Применяется в основном при инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, кожно-аллергические реакции, реже - атаксия, периферические невриты.

29.2.5. Нитрофураны

Противомикробные средства широкого спектра действия. Оказывают повреждающее действие на ДНК и ферментные системы микроорганизмов.

Действуют на кокки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, энтерококки, клебсиеллы, холерный вибрион, хламидии. Помимо бактерий, действуют на трихомонады, лямблии.

К нитрофуранам устойчивы многие штаммы синегнойной палочки и протей.

Фуразолидон применяют в основном при кишечных инфекциях (бактериальная дизентерия, лямблиоз), а также при трихомонад-ном кольпите.

Нитрофурантоин (фурадонин) при назначении внутрь выделяется в основном почками. При этом в мочевыводящих путях создаются достаточно высокие противомикробные концентрации препарата.

Применяют нитрофурантоин внутрь 2-4 раза в сутки при пиелонефрите, цистите, уретрите.

Фуразидин (фурагин) назначают при острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей, предстательной железы.

Побочные эффекты нитрофуранов: тошнота, рвота, диарея, ано-рекция, головная боль, нарушения функции печени; при длительном применении возможны интерстициальный пневмонит (боль в груди, кашель, температура, озноб, одышка; иногда развитие фиброза легких), периферические нейропатии, лейкопения, анемия, кожные высыпания.

29.2.6. Производные хиноксалина

Высокоэффективные противобактериальные средства широкого спектра действия. Обладают малой терапевтической широтой и высокой токсичностью. Применяют при неэффективности других противомикробных средств. Назначают только взрослым.

Диоксидин применяют местно в виде мази, растворов при раневых инфекциях; вводят в полости (например, при плевритах). При тяжелых гнойных инфекциях (абсцессы легких, перитонит, сепсис) вводят внутривенно.

Хиноксидин назначают внутрь при тяжелых формах пиелонефрита, холецистита, абсцессах легких, кишечных инфекциях.

Побочные эффекты производных хиноксалина: тошнота, рвота, головная боль, судорожные сокращения скелетных мышц, нарушения функции надпочечников, аллергические реакции. Препараты обладают тератогенными, эмбриотоксическими и мутагенными свойствами; противопоказаны при беременности.

29.2.7. Оксазолидиноны

Линезолид (зивокс) нарушает синтез белков на рибосомах бактерий. По механизму действия отличается от других противомикробных средств, нарушающих синтез белков бактерий, поэтому перекрестная резистентность не развивается.

Линезолид действует в основном на грамположительные бактерии: бактерицидно на стрептококки и бактериостатически на стафилококки и энтерококки. Эффективен в отношении метициллин-резистентных стафилококков и ванкомицин-резистентных энтерококков.

Применяют линезолид при пневмониях, инфекциях кожи, вызванных чувствительными к линезолиду микроорганизмами. Вводят внутривенно или назначают внутрь в таблетках, суспензии.

Побочные эффекты линезолида: тошнота, рвота, диарея или кон-стипация, бессонница, головкружение, кожные сыпи.

29.3. Противотуберкулезные средства

Различают противотуберкулезные средства I и II ряда.

К противотуберкулезным средствам I ряда относят изониазид, ри-фампицин, этамбутол. Их применяют комбинированно в течение длительного времени. Это повышает эффективность лечения и предупреждает развитие устойчивых форм микобактерий туберкулеза.

При недостаточной эффективности средств I ряда дополнительно назначают противотуберкулезные средства II ряда — пипразинамид, стрептомицин, циклосерин, тиациетазон, ло-мефлоксацин и др.

Изониазид - синтетическое соединение; гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК; к этой же группе относятся фтивазид, метазад).

Действует избирательно на микобактерий туберкулеза (нарушает синтез миколиевых кислот в кле-

точной стенке). Оказывает бактерицидное действие на делящиеся микобактерии и бактериостатическое - на покоящиеся микобактерии.

Эффективен в отношении микобактерий, которые находятся не только внеклеточно, но и внутри клеток (например, в макрофагах), а также в казеозных очагах. Препарат назначают внутрь или внутримышечно.

Побочные эффекты изониазида: периферические невриты (нарушает обмен пиридоксина), неврит зрительного нерва, бессонница, возбуждение, психотические реакции, нарушения функции печени, реакции гиперчувствительности.

Рифампицин - антибиотик широкого спектра действия. На микобактерии туберкулеза действует бактерицидно, нарушая синтез РНК. Эффективен в отношении внутриклеточных форм бактерий и микобактерий в казеозных очагах. Препарат назначают внутрь или внутривенно.

К рифампицину быстро развивается устойчивость микобактерий. Поэтому препарат назначают только в комбинациях с другими противотуберкулезными средствами.

Побочные эффекты рифампицина: тошнота, головокружение, атаксия, нарушения функции печени, аллергические реакции, окрашивание слюны, пота, мочи в красновато-коричневый цвет. Рифампицин - индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому при одновременном назначении других лекарственных средств эффективность этих средств может снижаться.

Этамбутол — синтетическое противотуберкулезное средство. Действует туберкулостатически. Устойчивость микобактерий к этамбу-толу развивается медленно. Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, неврит зрительного нерва (нарушается цветовое зрение), артралгии, кожные сыпи.

Лечение туберкулеза проводят курсами в течение 6 или 8 мес. В первые 2 мес назначают совместно изониазид, рифампицин, пирразинамид; при необходимости добавляют стрептомицин или этамбутол. В последующем продолжают применять изониазид и рифампицин.

Глава 30. Противогрибковые средства

Заболевания, вызываемые патогенными грибами, называют микозами. Различают системные микозы, дерматомикозы, кандидамикоз.

Системные (глубокие) микозы: аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз — поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис.

Дерматомикозы: трихофития, микроспория, эпидермофития -поражения кожи и ее придатков — волос, ногтей.

Кандидамикоз вызывается дрожжеподобными грибами (*Candida*). Кандидамикоз может быть как поверхностным (поражения слизистых оболочек, кожи), так и системным (поражения легких, желудочно-кишечного тракта, ЦНС; возможен кандидамикозный сепсис).

В отличие от бактерий цитоплазматическая мембрана грибов содержит эргостерол, синтез или функции которого нарушают противогрибковые средства. В связи с этим противогрибковые средства не действуют на бактерии, а большинство противобактериальных средств не действует на грибы.

В качестве противогрибковых средств применяют некоторые антибиотики, а также синтетические средства.

30.1. Антибиотики

К полиеновым антибиотикам относят амфотерицин В, нистатин, леворин. Молекулы этих антибиотиков содержат липофиль-

ную (полиеновую) и гидрофильную части. Липофильная часть молекулы взаимодействует с эргостеролом цитоплазматической мембраны и образует кольцо, внутри которого гидрофильная часть молекулы формирует канал, через который из клетки удаляются ионы K^+ , Mg^{2+} . В зависимости от дозы препараты оказывают фунгицидное или фунгицидное действие.

Амфотерицин В вводят внутривенно капельно, интратекально. Внутрь назначают только при поражениях кишечника (препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте). Кроме того, амфотерицин В применяют местно в виде мази или крема. Эффективен при криптококкозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, гистоплазмозе, аспергиллезе, системном и поверхностном кандидамикозе.

Побочные эффекты амфотерицина В: нарушения функции почек (поражения клубочков и канальцев почек), периферической нервной системы; гипокалиемия, гипомagneмия, сердечные аритмии, нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), легочные инфильтраты, кожные сыпи. Возможны анафилактические реакции, судороги. При внутривенном введении могут быть флебиты, повышение температуры, озноб, снижение артериального давления.

Нистатин в связи с высокой токсичностью применяется только местно в виде мазей. Местное действие нистатин оказывает и при приеме внутрь, так как не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Применяют нистатин в мази при кандидамикозе кожи, слизистых оболочек рта («молочница»), половых органов. Внутрь назначают для профилактики и лечения кандидамикоза кишечника (может быть связан с приемом внутрь антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих нормальную флору кишечника).

Леворин сходен по свойствам и применению с нистатином.

Натамицин (пимафуцин) эффективен в отношении грибов *Candida* и применяется в виде крема, таблеток, вагинальных суппозиториях при кандидамикозе кожи, ногтей, наружного слухового прохода, кишечника, половых органов

Гризеофульвин эффективен только при дерматомикозах (поражения кожи, волос, ногтей). Не эффективен при кандидамикозе. Препарат назначают внутрь. Гризеофульвин депонируется (накапливается) в клетках, продуцирующих кератин и в тканях, содержащих кератин (кожа, волосы, ногти).

В микротрубках грибов гризеофульвин связывается с белком ту-булином и препятствует росту и делению клеток, оказывая фунги-статическое действие. Препарат препятствует заражению грибами новых тканей, содержащих кератин. Полное выздоровление наступает после естественного удаления зараженных тканей. Поэтому лечение продолжается обычно 3—12 мес.

Побочные эффекты гризеофульвина: головная боль, stomatит, нарушения вкуса, тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени, фотосенсибилизация кожи, кожные сыпи, протеинурия, периферические нейропатии. Гризеофульвин индуцирует синтез микросомальных ферментов печени и поэтому может ослаблять действие других лекарственных веществ, в частности, глюкокортикоидов, препаратов половых гормонов, пероральных контрацептивных средств.

30.2. Синтетические противогрибковые средства

Выделяют антиметаболиты, азолы, аллиламины и противогрибковые средства разного строения.

30.2.1. Антиметаболиты

Флуцитозин эффективен при криптококкозе, системном канди-дамикозе. В клетках грибов превращается в 5-фторурацил, а затем в 5-фтор-2-диоксиуридиловую кислоту, которая ингибирует тимидинсинтетазу и таким образом нарушает синтез пиримидинов и ДНК. 5-Фторурацил включается в синтез белков вместо урацила и нарушает синтез белков.

Назначают флуцитозин внутрь или внутривенно (капельно) в комбинации с амфотерицином при криптококкозе (в частности, при криптококковом менингите), при кандидамикозе ЦНС, мочевыводящих путей. Флуцитозин усиливает действие амфотерицина; это позволяет использовать меньшие дозы амфотерицина и таким образом уменьшить побочное действие.

Побочные эффекты флуцитозина: тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени, угнетение костного мозга (может быть компенсировано назначением препаратов колониестимулирующих факторов), алопеция.

30.2.2. Азолы

Противогрибковые средства этой группы эффективны при системных микозах, дерматомикозах и кандидамикозе.

Азолы нарушают синтез эргостерола на одном из промежуточных этапов: ингибируют ланостерол-14-деметилазу и связи с этим нарушают деметилирование ланостерола (рис. 67). В зависимости от дозы действуют фунгистатически или фунгицидно. Выделяют имидазолы и триазолы.

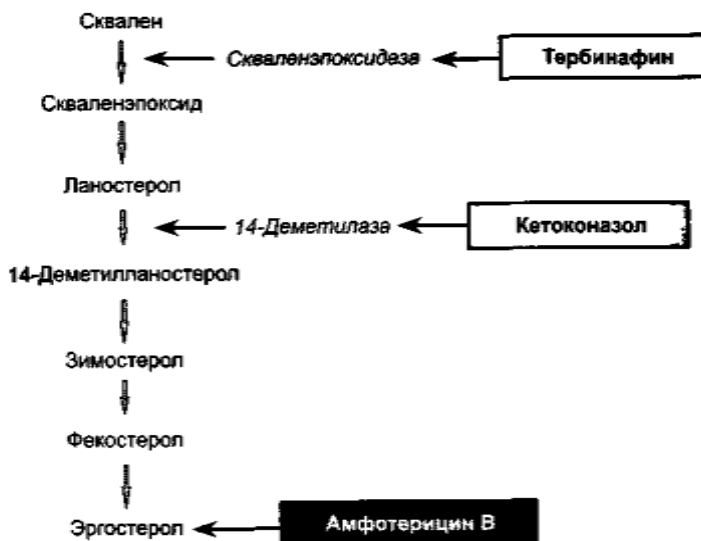


Рис. 67. Направленность действия противогрибковых средств.

Имидазолы. Кетоконазол (низорал) назначают внутрь 1 раз в день в виде таблеток, суспензии, а также наружно в виде крема, шампуня. Препарат применяют при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, а также при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе.

Побочные эффекты кетоконазола: головная боль, парестезии, светобоязнь, тошнота, рвота, боли в животе, нарушения функции печени, нарушение синтеза тестостерона (снижение либидо, импотенция, олигоспермия, гинекомастия) и гидрокортизона; при местном применении — чувство жжения.

Миконазол можно применять внутрь и парентерально. Однако в связи с токсичностью в настоящее время миконазол применяют в основном местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе (ротовая полость, кожа, слизистая оболочка влагалища).

Только местно (при дерматомикозах, кандидамикозе кожи и слизистых оболочек) используют клотримазол (раствор для наружного применения, мазь, вагинальный крем, вагинальные таблетки), эконазол (крем, вагинальные суппозитории, аэрозоль для наружного применения).

Триазолы по сравнению с имидазолами действуют на ланостерол-14-деметилазу грибов более избирательно; в целом более эффективны (действуют фунгицидно) и менее токсичны (не влияют существенно на эндокринные функции). Препараты хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте; концентрация в спинномозговой жидкости составляет 60—80% от концентрации в плазме крови.

Флуконазол (дифлюкан) назначают внутрь в капсулах 1 раз в сутки при криптококкозе (в частности, при криптококковом менингите), системном кандидамикозе, кандидамикозе ротовой полости, пищевода, влагалища, при дерматомикозах. Препарат применяют также при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе. Возможна внутривенная инфузия флуконазола.

Побочные эффекты флуконазола: головная боль, тошнота, диарея; реже нарушения функции печени, нейтропения, алопеция.

Итраконазол (орунгал) сходен по свойствам с флуконазолом; отличается высокой эффективностью при аспергиллезе. Назначают внутрь в капсулах 1 раз в сутки.

30.2.3. Аллиламины

Тербинафин (ламизил) нарушает начальный этап синтеза эргостерола в клеточной мембране грибов (ингибирует скваленэпоксидазу и таким образом нарушает синтез скваленэпоксида; см. рис. 67). Менее токсичен по сравнению с азолами. При приеме внутрь хорошо всасывается, быстро накапливается в роговом слое кожи и ее придатках (волосы, ногти), где концентрация тербинафина значительно

выше, чем в других тканях.

Применяют внутрь 1 раз в день и местно (в виде раствора, крема, спрея) при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. Высокоэффективен при онихомикозах (поражения ногтей).

Побочные эффекты тербинафина: головная боль, головокружение, тошнота, диарея, кожный зуд, сыпь, артралгии, миалгии.

30.2.4. Разные противогрибковые средства

Аморолфин — морфолиновое производное; нарушает синтез эргостерола на нескольких этапах. Начинают местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. В виде лака для ногтей «Лочерил» применяют при онихомикозах.

Циклопирокс сходен по действию с азолами. Хорошо проникает в кожу и ее придатки. Применяется местно в виде крема, раствора для наружного применения при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. При онихомикозах применяют лак для ногтей «Батрафен».

Препараты выбора при грибковых заболеваниях

Системные микозы

Аспергиллез — итраконазол

Криптококкоз - амфотерицин В + флуцитозин, флуконазол, итраконазол

Бластомикоз — итраконазол

Гистоплазмоз - амфотерицин В, итраконазол, флуконазол

Кокцидиодомикоз - флуконазол, итраконазол

Кандидамикоз — амфотерицин В + флуцитозин, флуконазол

Дерматомикозы

Голова — гризеофульвин

Тело - азолы, гризеофульвин

Стопы — азолы (местно)

Ногти - гризеофульвин, тербинафин

Кандидамикоз поверхностный

Кожа — азолы (местно)

Слизистая оболочка рта — нистатин, флуконазол (внутри)

Половые органы - миконазол (местно), флуконазол (внутри)

Глава 31. Противовирусные средства

Выделяют ДНК-содержащие вирусы (вирусы герпеса, папиллом, аденовирусы) и РНК-содержащие вирусы (вирусы гриппа, вирусного гепатита, полиомиелита, бешенства).

Особую разновидность составляют РНК-ретровирусы, к которым относятся вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ). Обратная транскриптаза этих вирусов на основе РНК образует ДНК, которая может годами храниться в геноме человека, а затем стать источником синтеза РНК вируса. Это проявляется синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Вирусы поражают клетки организма и размножаются, используя резервы этих клеток. В развитии вирусов выделяют следующие фазы:

- 1) адсорбция (фиксация) вируса на мембране клетки хозяина;
- 2) проникновение (пенетрация) вируса в клетку;
- 3) депротенинизация (утрата белковой оболочки вируса);
- 4) репликация (размножение);
- 5) сборка вирионов;
- 6) выход вирионов из клетки.

31.1. Иммунизация

Для предупреждения вирусных заболеваний проводят активную и Пассивную иммунизацию. Для активной иммунизации используют вакцины. Пассивную иммунизацию проводят с помощью препаратов иммуноглобулинов.

Нормальный иммуноглобулин человека содержит IgG из крови не менее 1000 здоровых доноров. Антитела, которые содержатся в препарате, нейтрализуют вирусы и препятствуют присоединению вирусов к клеткам.

Препарат вводят внутривенно для профилактики гриппа, вирусного гепатита, кори, полиомиелита, бешенства и др.

31.2. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки

Римантадин — производное адамантана; сходен с амантадином (мидантаном), но превосходит его по противовирусному действию и не проникает в ЦНС. Препятствует проникновению в клетки вируса гриппа A_2 и используется в основном для профилактики этого заболевания. Препарат назначают внутрь 2—3 раза в день.

31.3. Аналоги нуклеотидов (аномальные нуклеотиды)

К этой группе соединений относятся синтетические производные нуклеотидов (гуанина, аденина, тимидина), нарушающие синтез ДНК или РНК вирусов.

Ацикловир (зовиракс) — синтетический аналог гуанина. Эффективен в отношении вирусов Herpes simplex (простой герпес) и Herpes zoster (опоясывающий лишай; ветряная оспа).

Ацикловир проникает в клетки, зараженные вирусом, при участии тимидинкиназы вируса. Под влиянием тимидинкиназы вируса происходит фосфорилирование ацикловира — образуется ацикло-вира монофосфат. Ферменты клетки производят дальнейшее фосфорилирование с образованием ацикло-вира трифосфата, который: 1) ингибирует ДНК-полимеразу вируса, 2) инкорпорируется в ДНК вируса. В результате синтез ДНК прекращается, нарушается репликация вируса (рис. 68).

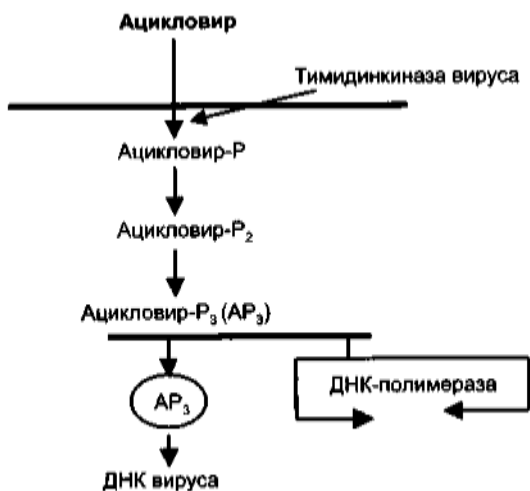


Рис. 68. Механизм противовирусного действия ацикловира.

Применяют ацикловир при простом герпесе 1 и 2 (орофациальный и генитальный герпес) и опоясывающем лишае. При герпетическом кератоконъюнктивите используют глазную мазь, при поражениях кожи и слизистых оболочек — крем, который наносят 4-5 раз в день. Кроме того, препарат назначают внутрь (биодоступность 15—30%) и внутривенно капельно (при герпетических поражениях легких, герпетическом энцефалите).

Побочные эффекты ацикловира: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, кожные сыпи, нарушения функции печени, гиперурикемия, нарушения системы крови; при внутривенном введении - дезориентация, возбуждение, галлюцинации, тремор.

Валацикловир — пролекарство. По сравнению с ацикловиром обладает более высокой биодоступ-

ностью — 70%. В организме превращается в ацикловир. Препарат назначают внутрь 2—3 раза в день при опоясывающем лишае, герпесе глаз, губ, гениталий.

Ганцикловир — синтетический аналог ацикловира, значительно более эффективный при цитомегаловирусной инфекции (ретинит, пневмония). Препарат может оказывать угнетающее действие на костный мозг и вызывать нейтропению, тромбоцитопению, а также нарушать функции печени, почек, тестикул. Назначается внутривенно и внутрь по жизненным показаниям.

Видабин — синтетический аналог аденина. В форме видабина-трифосфата ингибирует ДНК-полимеразу, встраивается в ДНК и блокирует ее элонгацию.

Применяют при простом герпесе, опоясывающем лишае. Эффективен в отношении цитомегаловирусов и вируса Эпштейна—Барр (вирус инфекционного мононуклеоза).

Идоксуридин — синтетический аналог тимидина. Препарат токсичен, поэтому применяется только местно при герпетических поражениях глаз в виде глазных капель (каждые 2 ч).

Рибавирин (рибамирин) — синтетический аналог гуанозина. Ингибирует синтез вирусных ДНК и РНК. Эффективен при герпесе, вирусном гепатите С, гриппе А и В. Рибавирин — препарат выбора в отношении респираторно-синцициального вируса, вызывающего поражение дыхательных путей чаще всего у детей раннего возраста (тяжелые пневмонии у новорожденных). Препарат назначают внутрь; в детской практике применяют ингаляционно в виде аэрозоля.

31.4. Ингибиторы нейраминидазы

Нейраминидазы выделяются вирусами гриппа и инактивируют избыток рецепторов для вирусов на клеточных мембранах, в частности, на мембранах эпителиальных клеток дыхательных путей. Это способствует распространению вирусов по дыхательным путям. При ингибировании нейраминидазы вирусы в больших количествах задерживаются на клетках и не распространяются на другие клетки.

Ингибиторы нейраминидазы — **осельтамивир** (тамифлю), **занамивир** эффективны при гриппе А и В. Назначают внутрь.

31.5. Средства, применяемые при СПИДе

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к РНК-содержащим вирусам. Под влиянием обратной транскриптазы (реверта-зы) на основе РНК вируса синтезируется ДНК, которая проникает в ядро клетки, где может находиться в латентном состоянии в течение ряда лет и затем стать источником образования вирусной РНК.

ВИЧ поражает ThCD4+ (Т-хелперы, взаимодействующие с анти-ген-презентирующими клетками) и в связи с этим значительно снижает иммунную защиту организма. Это ведет к развитию СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита), который проявляется в виде различных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Характерные осложнения СПИДа: кандидоз, криптококковый менингит, герпес, цитомегаловирусный ретинит, пневмоцистная пневмония, токсоплазмозный энцефалит, сальмонеллез, бактериальный сепсис, саркома Капоши.

Для воздействия на ВИЧ применяют: 1) аналоги нуклеотидов, 2) ингибиторы протеаз.

Аналоги нуклеотидов. Зидовудин (азидотимидин) — синтетический аналог тимидина. Зидовудина трифосфат ингибирует обратную транскриптазу и инкорпорируется в растущую ДНК, прерывая ее рост.

Назначают препарат внутрь 6 раз в сутки.

Побочные эффекты зидовудина: головная боль, бессонница, тошнота, гранулоцитопения, анемия, нарушения функции печени, миалгии.

Вместе с зидовудином назначают аналоги других нуклеотидов — **зальцитабин**, **диданозин**, **ламивудин**. Эти препараты могут на 1—1,5 года замедлять развитие СПИДа, снижать частоту сопутствующих инфекций.

Невирарин (вирамон) — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Применяют для лечения больных, зараженных ВИЧ, и профилактики передачи ВИЧ от матери к новорожденному ребенку.

Ингибиторы протеаз — **индинавир**, **саквинавир** снижают активность протеаз, которые расщепляют полипротеин вируса, образуя функционально активные белки (ферменты) и структурные белки. Назначают совместно с аномальными нуклеотидами. Применение препаратов ограничивается в связи с выраженными кожными реакциями (сыпь, синдром Стивенса—Джонсона).

Средства, применяемые при инфекциях, сопутствующих СПИДу. В связи с нарушением иммунных

реакций СПИД сопровождается бактериальными, грибковыми, вирусными, протозойными инфекциями. Поэтому при лечении СПИДа наряду с препаратами, действующими на **ВИЧ**, назначают другие противовирусные средства, а также противобактериальные, противогрибковые, противопротозойные препараты.

Так, препаратом выбора при кандидамикозе и криптококковом менингите считают **флуконазол**, при герпетической инфекции — **ацикловир**, при цитомегаловирусном ретините — **ганцикловир**, при пневмоцистной пневмонии — **ко-тримоксазол**, при токсоплазмозном энцефалите — **фансидар**.

При саркоме Капоши применяют **препараты интерферонов, док-сорубин, блеомицин**.

31.6. Препараты интерферонов

Различают интерферон-альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма. Все интерфероны обладают противовирусными, противоопухолевыми и иммуностимулирующими свойствами.

Противовирусные свойства наиболее выражены у интерферона-альфа. Под влиянием интерферона-альфа затрудняется проникновение вирусов в клетки, активируется синтез противовирусных клеточных ферментов, нарушаются сборка вирионов и их выход из клетки.

Препараты интерферона-альфа применяют при гриппе, вирусном гепатите, кондиломах, а также при опухолевых заболеваниях.

Интерферон-альфа (интерферон человеческий лейкоцитарный) получают из крови доноров. Применяют интраназально для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Парентерально препарат вводят при вирусном гепатите В и С, при остроконечных кондиломах, а также при некоторых опухолевых заболеваниях.

Интерферон-альфа-2а (роферон-А) — препарат, идентичный аналогичному интерферону человека. Вводят внутримышечно или под кожу. Применяют при вирусном гепатите, вирусных менингоэнцефалитах, вирусных заболеваниях глаз (конъюнктивит, кератит), а также при некоторых опухолевых заболеваниях.

Интерферон-альфа-2б (интрон-А) — рекомбинантный препарат соответствующего интерферона человека. Вводят внутримышечно. Применяют при вирусном гепатите, а также при опухолевых заболеваниях.

Глава 32. Противопротозойные средства

Основные группы противопротозойных средств: противомалярийные средства, противоамебные средства, средства, применяемые при трихомониазе, лямблиозе, токсоплазмозе, лейшманиозе.

32.1. Противомалярийные средства

Различают трехдневную малярию (вызывается *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*; приступы развиваются через 48 ч), четырехдневную малярию (вызывается *Plasmodium malariae*; приступы развиваются через 72 ч) и тропическую малярию (наиболее тяжелая форма малярии; вызывается *Plasmodium falciparum*; приступы развиваются через 36–72 ч).

После укуса человека комаром, зараженным плазмодием малярии, в кровь человека попадают спорозоиты, которые примерно через 30 мин проникают в клетки печени, где превращаются в *преэритроцитарные формы* плазмодия. По окончании преэритроцитарного цикла (первичный тканевый цикл) тканевые мерозоиты выходят из клеток печени и внедряются в эритроциты, образуя *эритроцитарные формы*.

Эритроцитарные циклы развития плазмодия в зависимости от вида малярии через 2—3 сут заканчиваются разрушением эритроцитов. Это проявляется в форме приступа заболевания с повышением температуры, ознобом. Эритроцитарные циклы повторяются длительное время.

Часть эритроцитарных форм образует половые формы плазмодия — *гамонты*. При укусе комаром больной малярией гамонты проникают в организм комара, где проходят половой цикл развития, который заканчивается образованием спорозоитов. Таким образом, больной малярией может быть источником заражения других людей.

При трехдневной малярии часть эритроцитарных мерозоитов внедряется в клетки печени, где проис-

ходит паразитроцитарный (вторичный тканевый) цикл развития. *Паразитроцитарные формы* плазмодия могут давать начало эритроцитарным формам и таким образом быть причиной рецидивов заболевания.

Наиболее опасным проявлением малярии являются приступы заболевания, особенно тяжелые при тропической малярии. Разрушение эритроцитов ведет к закупорке капилляров с нарушением функций различных тканей. Поэтому при лечении малярии прежде всего применяют средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодиев и предупреждающие или прекращающие приступы заболевания.

При трехдневной малярии, кроме того, для предупреждения рецидивов заболевания применяют средства, подавляющие паразитроцитарные формы плазмодиев.

Для предупреждения заболевания малярией (*личная химиопрофилактика*) используют средства, которые действуют на презитроцитарные формы плазмодиев; для предупреждения приступов малярии — средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодия.

Чтобы предупредить распространение малярии, больным малярией назначают препараты, действующие на гамонты (*общественная химиопрофилактика*).

Хлорохин (хингамин, делагил) - производное 4-аминохинолина; противомалярийное, противоамебное, иммуносупрессивное и противовоспалительное средство.

Действует на эритроцитарные формы плазмодиев. Ингибирует по-лимеразу плазмодия, необходимую для превращения токсичного гема (образуется при поглощении плазмодием гемоглобина) в нетоксичный гемозоин. К хлорохину чувствительны *P. malariae*, *P. ovale*. Во многих регионах *P. falciparum* устойчив к действию хлорохина. Есть районы с резистентностью к хлорохину *P. vivax*. Курс лечения тропической малярии при сохраненной чувствительности *P. falciparum* к хлорохину составляет 3 дня. * При трехдневной малярии после применения хлорохина в течение 3 дней проводят 14-дневный курс лечения примахином (уничтожение паразитроцитарных форм плазмодия).

В качестве противомалярийного средства хлорохин назначают для купирования и предупреждения приступов малярии. Применяют внутрь, вводят внутривенно (медленная инфузия), внутримышечно и под кожу.

Побочные эффекты хлорохина: головная боль, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, диспепсия, нарушения зрения, кожный зуд, сыпи, депигментация волос, алопеция, судороги, угнетение кроветворения.

Сходными свойствами обладает **гидроксихлорохин** (плаквенил).

В случаях устойчивости плазмодиев к хлорохину применяют меф-лохин, хинин, фансидар, доксициклин.

Мефлохин действует на эритроцитарные формы плазмодия; особенно эффективен в отношении *P. falciparum* (резистентность встречается реже, чем к хлорохину). Назначают внутрь.

Побочные эффекты мефлохина: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, расстройства зрения, нейропатия, тремор, атаксия, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения атриоventрикулярной проводимости, миалгии, артралгии, сыпи, алопеция, лейкопения, тромбоцитопения.

Хинин (алкалоид коры хинного дерева — род *Cinchona*) эффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодиев малярии. Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты хинина: цинхонизм (звон в ушах, головная боль, расплывчатое видение, снижение остроты слуха, дезориентация, тошнота, диарея, гиперемия кожи, сыпи), нарушения функции сердечно-сосудистой системы, почек, системы крови.

Пириметамин (хлоридин) — производное диаминопиримидина, нарушает обмен фолиевой кислоты плазмодиев (ингибитор дигидрофолатредуктазы). Эффективен в отношении презитроцитарных, эритроцитарных форм плазмодиев и гамонтов. Применяют в основном для индивидуальной химиопрофилактики в районах, где распространена малярия.

Эффективность пириметамина повышается в сочетании с сульфаниламидами. **Фансидар** - комбинированный препарат пириметамина и сульфадоксина назначают при резистентности плазмодиев к хлорохину.

Прогуанил (бигумаль) — производное бигуанида. В организме превращается в активный метаболит циклогуанил, который ингибирует дигидрофолатредуктазу.

Прогуанил эффективен в отношении презитроцитарных форм (особенно *P. falciparum*) и в меньшей степени эритроцитарных форм плазмодия; оказывает угнетающее действие на гамонты. Применяют в основном для профилактики тропической малярии совместно с хлорохином.

К прогугунилу быстро развивается устойчивость плазмодия и в настоящее время во многих регионах прогугунил как противомаларийное средство мало эффективен.

Побочные эффекты прогугунилы: стоматит, язвы рта, диарея, кожные реакции, алоpecia.

При неэффективности других противомаларийных средств в отношении эритроцитарных форм плазмодиев, особенно при лечении тропической малярии, назначают **доксидиклин** (антибиотик из группы тетрациклинов); **артемизинин** (алкалоид полыни) или его производные — **артеметер**, **артеcу-нат**.

Примахин — производное 8-аминохинолина. Действует на паразит-роцитарные формы плазмодиев трехдневной малярии, а также на гамонты. Применяется для профилактики рецидивов трехдневной малярии и для общественной химиопрофилактики заболевания. Назначают курсом в течение 14 дней после применения средств, действующих на эритроцитарные формы плазмодия (хлорохин, мефлохин, хинин).

Побочные эффекты примахина: тошнота, рвота, боли в животе, острая гемолитическая анемия (при дефиците глюкоза-6-фосфатде-гидрогеназы). Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания ребенка.

32.2. Противоамебные средства

Различают 2 формы дизентерийной амебы: трофозоиты, которые могут находиться в просвете кишечника, в стенке кишечника и в печени; цисты, которые могут существовать вне организма.

На амебы в просвете кишечника действуют **дилоксанид**, **хинофон** (ятрен). Кроме того, не прямое действие оказывают **тетрациклины** (подавляя нормальную микрофлору кишечника, тетрациклины нарушают условия существования дизентерийных амеб).

На амебы в стенке кишечника и в печени действует **эметин** (алкалоид ипекакуаны; вводят под кожу или внутримышечно), на амебы в печени - **хлорохин**.

Универсальное действие на амебы любой локализации (за исключением цист) оказывает производное нитроимидазола **метронидазол**. Вместо метронидазола можно применить **тинидазол**, **орнидазол**.

32.3. Средства, применяемые при трихомониазе

Эффективными противотрихомонадными средствами являются нитроимидазолы — **метронидазол** (трихопол), **тинидазол**, **аминитро-зол** (нитазол) и др. Эти средства применяют в виде таблеток и вагинальных суппозиторийев.

Кроме того, при трихомониазе используют нитрофураны, в частности, **фуразолидон**.

32.4. Средства, применяемые при лямблиозе

При лямблиозе эффективны нитроимидазолы — **метронидазол**, **тинидазол**, нитрофураны - **фуразолидон**; производное акридина - **мепакрин** (акрихин).

32.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе

При токсоплазмозе применяют **пириметамин** (хлоридин) и **сульфаниламиды**, а также комбинированные препараты - **фансидар** (пириметамин + сульфадоксин), **метакельфин** (пириметамин + сульфален).

32.6. Средства, применяемые при лейшманиозе

Различают висцеральный лейшманиоз (вызывается *Leishmania donovani*) и кожный лейшманиоз (вызывается *L. tropica*). При обеих формах лейшманиоза применяют препараты сурьмы — **натрия стибглюконат** (солосурьмин; вводят внутривенно), **меглумин** и **пен-тамидин** (вводят внутримышечно).

Побочные эффекты препаратов сурьмы: тошнота, рвота, боли в животе, нарушения функций печени, почек, миалгии, кашель, боли за грудиной.

При кожном лейшманиозе местно применяют **мепакрин** (акрихин), внутримышечно и местно - **мономицин**.

Глава 33. Противогельминтные (противоглистные) средства

Различают кишечные и внекишечные нематодозы, цестодозы и трематодозы. В европейских странах встречаются в основном кишечные нематодозы и цестодозы, а также трематодозы печени.

33.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах

К нематодам (круглым гельминтам) кишечника относят аскариды (*Ascaris lumbricoides*), острицы (*Enterobius vermicularis*), анкилостомы (*Ancylostoma duodenale*), власоглав (*Trichocephalus trichiurus*), кишечные угрицы (*Strongyloides stercoralis*).

Мебендазол (вермокс) - производное бензимидазола. В клетках пищеварительного тракта гельминтов связывается с димерами ту-булина, который участвует в образовании микротрубок, и препятствует их полимеризации. В результате нарушается образование микротрубок и происходит разрушение уже образованных микротрубок, вследствие чего нарушается питание гельминтов.

Применяют мебендазол при аскаридозе, энтеробиозе (инвазия острицами), анкилостомидозе, трихоцефалезе (инвазия власоглавом), стронгилоидозе.

Сходным строением и свойствами обладают **тиабендазол** и **ал-бендазол**. Производные бензимидазола в эксперименте оказывают тератогенное действие. Поэтому препараты не назначают во время беременности.

Пирантел (комбантрин) стимулирует N-холинорецепторы мышц гельминтов и ингибирует холинэстеразу. Вызывает сначала сокращения, а затем паралич мышц гельминтов.

Применяют пирантел при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе.

Пиперазин - агонист ГАМК-рецепторов; вызывает гиперполяризацию мембраны мышц гельминтов, в результате чего развивается их вялый паралич и обездвиживание.

Применяют пиперазин при аскаридозе и энтеробиозе.

Левамизол (декарис) стимулирует N-холинорецепторы мышц гельминтов и вызывает их спастический паралич. Эффективен при аскаридозе и анкилостомидозе.

Ивермектин - средство выбора при стронгилоидозе (табл. 15).

33.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах

К цестодам (ленточным гельминтам) относят бычий (невооруженный) и свиной (вооруженный) цепни (*Taenia saginata* и *T. solium*), широкий лентец (*Diphyllobotrium latum*), карликовый цепень (*Hymenolepis nana*), эхинококк (*Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis*).

Празиквантел (билтрицид) повышает проницаемость мембраны мышечных волокон гельминтов для Ca^{2+} . В результате развивается спастический паралич гельминтов. Празиквантел эффективен в отношении цистицерков *T. solium*.

Применяют празиквантел при тениаринхозе (инвазия бычьим цепнем), тениозе (инвазия свиным цепнем), дифиллоботриозе (инвазия широким лентецом), гименолепидозе (инвазия карликовым цепнем). Кроме того, празиквантел эффективен при трематодозах печени (клонорхоз, описторхоз).

Никлозамид (фенасал) разобщает процессы фосфорилирования и таким образом нарушает образование АТФ. Вызывает обездвиживание гельминтов, после чего гельминты отделяются от слизистой оболочки кишечника. При тениозе в связи с перевариванием сегментов гельминта происходит высвобождение яиц, которые могут проникать во внутренние органы, глаза, мозг, мышцы, что ведет к развитию цистицеркоза.

Применяют никлозамид при тениаринхозе, дифиллоботриозе, ги-менолепидозе (менее эффективен, чем празиквантел). При тениозе препарат можно применять только в сочетании с соевыми слабительными для предупреждения возможного цистицеркоза.

При эхинококкозе в качестве дополнительных средств к хирургическому лечению применяют **албендазол** или **мебендазол**.

Таблица 15. Средства, применяемые при кишечных нематодозах

Гельминтозы	Препараты выбора
<i>Аскаридоз</i>	Пирантел Мебендазол Пиперазин
<i>Энтеробиоз</i>	Левамизол Пирантел
<i>Анкилостомидоз</i>	Мебендазол Левамизол
<i>Трихоцефалез</i>	Мебендазол
<i>Стронгилоидоз</i>	Ивермектин Мебендазол

Глава 34. Противобластомные (противоопухолевые) средства

Противобластомными средствами называют лекарственные вещества, задерживающие развитие злокачественных опухолей (рак, саркома, меланома) и злокачественных поражений крови (лейкозы и др.). Лечение злокачественных новообразований противобластомными средствами обозначают термином «химиотерапия». Химиотерапия злокачественных новообразований может быть использована как самостоятельный метод лечения или как дополнительный к оперативным и радиологическим методам терапии.

В настоящее время с помощью противобластомных средств удается излечивать хорионэпителиому матки, острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичка, рак кожи без метастазов.

При некоторых злокачественных новообразованиях (рак предстательной железы, рак яичников и др.) может быть излечена лишь небольшая часть больных (менее 10%).

В большинстве случаев с помощью химиотерапии злокачественных новообразований достигается лишь временное улучшение состояния больных.

Классификация противобластомных средств

1. Цитотоксические средства Алкилирующие средства Антиметаболиты Противоопухолевые антибиотики Вещества растительного происхождения
2. Гормональные препараты
3. Ферментные препараты
4. Препараты цитокинов

34.1. Цитотоксические средства

Цитотоксические средства нарушают жизнедеятельность любых клеток, но в первую очередь поражаются клетки с быстрым делением: клетки опухолей, клетки костного мозга, половых желез, эпителий желудочно-кишечного тракта. В связи с этим цитотоксические вещества, подавляя рост опухолей, одновременно оказывают угнетающее влияние на костный мозг, половые железы, желудочно-кишечный тракт. В качестве противобластомных средств цитотоксические вещества вводят чаще всего внутривенно.

Алкилирующие средства нарушают структуру ДНК, образуя ко-валентные алкильные связи между нитями ДНК, и таким образом препятствуют делению опухолевых клеток.

К алкилирующим средствам относятся:

хлорэтиламины — циклофосфамид;

этиленимины — тиотепа;

производные нитрозомочевины — кармустин, ломустин;

соединения платины ~ цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин.

Циклофосфамид (циклофосфан) эффективен при раке молочной железы, легкого, яичников, при лимфоцитарных лейкозах, лимфогранулематозе.

Кроме того, циклофосфамид используют в качестве иммуносупрессорного средства при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, нефротическом синдроме.

Тиотепа (тиофосфамид) применяют при раке яичников, молочной железы, мочевого пузыря.

Кармустин и **ломустин** хорошо проникают в ЦНС и применяются при опухолях мозга.

Цисплатин эффективен при раке легкого, желудка, толстого кишечника, мочевого пузыря, молочной железы, яичников, матки. Препарат чаще, чем другие цитостатики, вызывает рвоту; возможны артериальная гипотензия, нарушения кроветворения, ототоксическое действие, нейропатии, судорожные реакции.

Карбоплатин и **оксалиплатин** лучше переносятся больными.

Антиметаболиты сходны по химической структуре с некоторыми метаболитами, необходимыми для опухолевых клеток. Вмешиваясь в обмен метаболитов, эти противобластные средства нарушают синтез нуклеиновых кислот и рост опухолей.

К антиметаболитам относятся:

1) средства, влияющие на обмен фолиевой кислоты - метотрексат;

2) аналоги пурина - меркаптопурин;

3) аналоги пиримидина - флуороурацил, цитарабин, капецитабин.

Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает обмен фолиевой кислоты и соответственно образование пуриновых и пиримидиновых оснований и синтез ДНК.

Применяют при остром лимфоцитарном лейкозе, раке легкого, молочной железы.

В относительно низких дозах метотрексат оказывает противовоспалительное действие и применяется при ревматоидном артрите.

Меркаптопурин назначают при острых лейкозах.

Флуороурацил (5-фторурацил) в клетках опухоли превращается в 5-фтор-2-дезоксифуридин-5-фосфат, который ингибирует тимидин-синтетазу и таким образом нарушает синтез ДНК. Кроме того, ингибируется РНК-полимераза и нарушается синтез белков опухолевых клеток.

Флуороурацил - один из основных препаратов для лечения рака желудка, толстого кишечника, молочной железы, яичников, предстательной железы.

Цитарабин применяют при лейкозах, лимфогранулематозе; **капецитабин** — при раке молочной железы.

Противоопухолевые антибиотики нарушают структуру ДНК. Например, доксорубин, блеомицин вызывают фрагментирование («разрывы») нитей ДНК и таким образом препятствуют делению опухолевых клеток.

К этой группе относятся доксорубин, даунорубин, блеомицин, митомицин и др.

Доксорубин применяют при раке легкого, желудка, мочевого пузыря, молочной железы, яичников, при острых лейкозах; **даунорубин** — при остром миелоидном лейкозе; **блеомицин** — при раке легкого, почки; **митомин** — при раке толстого кишечника.

К **веществам растительного происхождения** относятся:

1) *алкалоиды барвинка розового* (*Vinca rosea*) — винкристин, вин-бластин, винорелбин;

2) *таксаны* (полусинтетические соединения из продуктов обработки тиса) — паклитаксел, доцетаксел;

3) *производные подофиллотоксина* (алкалоид подофилла *цитовидного*) — этопозид;

4) *алкалоиды безвременника* — колхамин.

Алкалоиды барвинка — **винкристин** и **винбластин** нарушают полимеризацию тубулина и образование микротрубок и таким образом препятствуют делению опухолевых клеток. Применяются при лимфогранулематозе, раке легкого, почки, мочевого пузыря, при саркоме Капоши. **Винорелбин** эффективен при раке легкого, молочной железы.

Паклитаксел (таксол) и **доцетаксел** (таксотер), наоборот, препятствуют деполимеризации тубулина и также нарушают деление опухолевых клеток. Применяются при раке легкого, молочной железы, яичников.

Этопозид нарушает структуру ДНК, вызывая фрагментацию ее нитей. Показания к применению: рак легкого, молочной железы, яичников, лимфогранулематоз.

Алкалоид безвременника **колхамин** применяют в виде мази при раке кожи. Препарат вызывает разрушение раковых клеток, не влияя на здоровые клетки кожи.

34.2. Гормональные препараты

При гормонзависимых опухолях применяют препараты, нарушающие синтез или действие гормонов, которые стимулируют развитие опухолей.

При раке молочной железы применяют:

— *антиэстрогенные препараты* — **тамоксифен**, **торемифен**;

— *ингибиторы ароматазы* — летрозол, анастрозол, **эксеместан** (нарушают образование эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона; см. рис. 61;).

При раке предстательной железы применяют:

1) *антиандрогенные препараты* - **ципротерон**, **флутамид**;

2) *эстрогенные препараты* - **фосфэстрол** (в ткани опухоли превращается в диэтилстильбэстрол);

3) *ингибиторы 5 α -редуктазы* — **финастерид** (препятствует образованию из тестостерона более активного дигидротестостерона; см. рис 61);

4) *синтетические аналоги гонадорелина* — **гозерелин** (золадекс) и **трипторелин** (при непрерывном действии аналоги гонадорелина, не стимулируют, а угнетают продукцию гонадотропных гормонов);

Аминоглютетимид (ориметен) ингибирует биосинтез стероидных гормонов (см. рис. 59;). Снижает синтез эстрогенов, тестостерона, гидрокортизона. Препарат назначают внутрь при раке молочной железы, при раке предстательной железы.

При острых лейкозах применяют *глюкокортикоиды*, например, **преднизолон**.

34.3. Ферментные препараты

Аспарагиназа - препарат L-аспарагиназы, которая способствует гидролизу аспарагина и таким образом уменьшает его поступление в клетки опухоли. Так как некоторые опухолевые клетки не синтезируют L-аспарагин, при применении препарата недостаток аспарагина нарушает синтез белков опухолевых клеток и замедляет деление этих клеток.

Аспарагиназу применяют при острой лимфобластной лейкемии у детей.

34.4. Препараты цитокинов

В качестве противобластомных средств, в частности при хроническом миелоидном лейкозе, применяют препараты интерферона- α — **интерферон-альфа-2а** (роферон-А), **интерферон-альфа-2b** (интрон-А), снижающие пролиферацию опухолевых клеток.

Альдезлейкин - рекомбинантный препарат интерлейкина-2. Применяют путем внутривенной инфузии при метастазирующей карциноме почки. При этом могут быть тяжелые побочные реакции: повышение температуры, сердечные аритмии, отеки, нарушения функций ЦНС и др. Предложен способ выделения Т-лимфоцитов из ткани карциномы и инкубирования их с альдезлейкином для последующей реперфузии больному.

•••

Большинство противобластомных средств высокотоксичны. При их применении развиваются выраженные побочные эффекты. Многие противобластомные средства подавляют функции костного мозга (вызывают лейкопению, анемию), нарушают функции желудочно-кишечного тракта (вызывают тошноту, рвоту, диарею), угнетают активность половых желез, снижают иммунитет.

Химиотерапия злокачественных новообразований проводится в специализированных онкологических учреждениях (стационары, диспансеры) врачами-специалистами. Поэтому при подозрении на злокачественное новообразование необходимо направить больного к онкологу для консультации и организации специализированной помощи.

Глава 35. Взаимодействие лекарственных веществ

Одновременное назначение больному нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазия) может быть связано с одновременным лечением нескольких заболеваний. Однако и при лечении одного за-

болевания часто назначают несколько лекарственных средств для увеличения терапевтического эффекта и/или для уменьшения побочного действия.

Так, например, для увеличения анальгетического эффекта фен-танила его комбинируют с дроперидолом.

Для уменьшения гипокалиемии, вызываемой гидрохлортиазидом, назначают панангин (содержит калия аспарагинат).

Для увеличения терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия леводопу комбинируют с карбидопой.

Однако взаимодействие лекарственных веществ может быть нежелательным, неблагоприятным. Возможны ослабление терапевтических свойств лекарственных веществ, усиление их побочного действия или возникновение токсических эффектов. В таких случаях говорят о *несовместимости лекарственных веществ*.

Например, пенициллины оказывают бактерицидное действие на растущие микроорганизмы, а тетрациклины нарушают синтез белков и препятствуют росту бактерий. В связи с этим тетрациклины ослабляют действие пенициллинов.

При совместном назначении эналаприла и спиронолактона развивается гиперкалиемия.

На фоне гипокалиемии, вызванной гидрохлортиазидом, может проявиться токсическое действие дигоксина (возникают сердечные аритмии).

Различают фармацевтическое и фармакологическое взаимодействие лекарственных веществ (рис. 69).

Фармацевтическое взаимодействие при изготовлении и хранении лекарственных веществ изучают фармацевты.



Рис. 69. Основные варианты взаимодействия лекарственных веществ.

Фармацевтическое взаимодействие возможно при совместном введении лекарственных средств в одном шприце, одной системе для капельного введения. При этом возможна фармацевтическая несовместимость лекарственных веществ. Например, нельзя совмещать в одном шприце растворы аминофиллина (эуфиллина) с растворами прометазина (дипразин, пипольфен) или аскорбиновой кислоты, так как в кислой среде действующее начало аминофиллина — теофиллин — выпадает в осадок.

Фармакологическое взаимодействие разделяют на фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие.

35.1. Фармакокинетическое взаимодействие

1. Взаимодействие лекарственных веществ при абсорбции При одновременном назначении внутрь

двух или нескольких веществ возможны:

- 1) взаимодействие веществ в желудочно-кишечном тракте
 - а) образование неактивных, невсасывающихся соединений,
 - б) адсорбция;
- 2) изменение среды желудочно-кишечного тракта:
 - а) изменение pH,
 - б) изменение осмотического давления,
 - в) изменение микробной флоры;
- 3) изменение моторики желудочно-кишечного тракта:
 - а) изменение моторики желудка,
 - б) изменение моторики кишечника.

Например, антациды уменьшают всасывание тетрациклинов (образуются хелатные соединения тетрациклинов с Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}).

Колестирамин связывает не только желчные кислоты, но и многие лекарственные вещества (дигоксин, фенобарбитал, гидрохло-ротиазид, аценокумарол и др.).

Алюминия гидроокись оказывает не только антацидное действие, но и обладает адсорбирующими свойствами (может адсорбировать лекарственные вещества).

На фоне действия антацидов (при pH выше 4,5) сукралфат не образует клейкую массу и не оказывает гастропротекторного действия.

Солевые слабительные средства (натрия сульфат, магния сульфат) повышают осмотическое давление в кишечнике и препятствуют всасыванию водорастворимых веществ.

Антибиотики широкого спектра действия (например, тетрацик-лины) угнетают микрофлору толстого кишечника, продуцирующую витамин K_2 . На фоне этих антибиотиков повышается активность антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол, фе-ниндион и др.), влияние которых на свертывание крови связано с антагонизмом к витамину K.

Неостигмин ускоряет моторику кишечника и в связи с этим ослабляет действие веществ с замедленным всасыванием (например, сердечных гликозидов).

2. Взаимодействие лекарственных веществ при их распределении и депонировании

Многие лекарственные вещества связываются с белками плазмы крови. Вещества с более высоким аффинитетом к белкам плазмы могут вытеснять из этой связи вещества с низким аффинитетом. При этом концентрация в плазме крови вытесненного (свободного) вещества повышается и его действие усиливается. Так, многие НПВС вытесняют из связи с белками плазмы антикоагулянты из группы кумаринов и гипогликемические средства из группы производных сульфонилмочевины. Усиление действия кумаринов может вести к кровотечениям, а усиление действия производных сульфонилмочевины — к гипогликемии.

3. Взаимодействие лекарственных веществ при биотрансформации *Специфическая биотрансформация*. Суксаметоний и прокаин гид-ролизуются холинэстеразой плазмы крови. Поэтому на фоне прокаина действие суксаметония пролонгируется.

Пиридоксин (витамин B_6) - ко-фактор ДОФА-декарбоксилазы, поэтому пиридоксин стимулирует пиферическую биотрансформацию леводопы и уменьшает ее проникновение в ЦНС.

Неспецифическая биотрансформация лекарственных веществ происходит под влиянием микросомальных ферментов печени. Известны индукторы синтеза микросомальных ферментов (фенобарбитал, фе-нитоин, гризеофульвин и др.) и ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, хло-рамфеникол, фуразолидон, ингибиторы MAO).

В связи с этим на фоне систематического применения фенобарбитала или гризеофульвина ослабляется действие глюкокортикоидов, контрацептивных средств для назначения внутрь. Фенитоин увеличивает возможность токсического действия парацетамола (ускоряется образование токсического метаболита парацетамола). Ингибиторы MAO пролонгируют действие барбитуратов.

4. Взаимодействие лекарственных веществ при почечной экскреции

Многие лекарственные вещества секретируются путем активного транспорта в проксимальных почечных канальцах. В этом случае активный транспорт веществ недостаточно специфичен и вещества могут конкурировать за связывание с транспортными системами. При этом одни вещества могут замедлять секрецию других веществ.

Так, хинидин задерживает секрецию дигоксина; это ведет к повышению уровня дигоксина в плазме крови. Кроме того, хинидин вытесняет дигоксин из связывания с белками плазмы крови. Поэтому

при одновременном назначении хинидин повышает вероятность токсического действия дигоксина. Гидрохлоротиазид нарушает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах. Если больной принимает препараты лития на фоне действия гидрохлоротиазид, реабсорбция лития увеличивается. Так как терапевтическая широта препаратов лития небольшая, возможно проявление токсического действия лития (сердечные аритмии, тремор и др.)

35.2. Фармакодинамическое взаимодействие

Основными «мишенями» действия лекарственных веществ являются специфические рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы.

1. Взаимодействие лекарственных веществ на уровне специфических рецепторов

Налтрексон блокирует опиоидные рецепторы, поэтому на фоне налтрексона морфин не вызывает эйфории. Налтрексон используют при лечении морфинизма.

Возможно взаимодействие при влиянии веществ на разные рецепторы. Так, M -холиноблокатор ипратропий и β_2 -адреномиметик салбутамол способны расслаблять гладкие мышцы бронхов и в качестве бронхорасширяющих средств действуют как синергисты.

2. Взаимодействие лекарственных веществ на уровне ферментов Фосфорорганические соединения (ФОС) ковалентно связывают

холинэстеразы, в частности, ацетилхолинэстеразу. В первые часы при отравлении ФОС могут быть эффективны реактиваторы холинэстеразы — тримедоксим (дипироксим) и изонитрозин.

3. Взаимодействие лекарственных веществ на уровне ионных каналов

Активатор K^+ -каналов диазоксид, действуя на артериолы, вызывает гиперполяризацию мембраны мышечных волокон; на фоне гиперполяризации не открываются потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Нифедипин - блокатор потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. Оба препарата расширяют в основном артериальные сосуды. Нифедипин усиливает сосудорасширяющее действие диазоксид.

4. Взаимодействие лекарственных веществ на уровне транспортных систем

На фоне действия трициклических антидепрессантов (имипра-мин, амитриптилин) значительно ослабляется гипотензивное действие гуанетидина, так как трициклические антидепрессанты нарушают нейрональный захват гуанетидина

35.3. Смешанное взаимодействие

Антихолинэстеразные вещества усиливают и пролонгируют действие суксаметония. Во-первых, антихолинэстеразные вещества ингибируют холинэстеразу плазмы крови, которая гидролизует суксаметоний. Во-вторых, антихолинэстеразные вещества увеличивают в нервно-мышечных синапсах количество ацетилхолина, который способствует стойкой деполаризации постсинаптической мембраны.

Верапамил блокирует Ca^{2+} -каналы, а пропранолол блокирует β -адренорецепторы. Однако оба препарата урежают и ослабляют сокращения сердца, ухудшают атриовентрикулярную проводимость. Не рекомендуют комбинировать эти препараты.

Диклофенак оказывает ulcerогенное действие в связи с ингибированием циклооксигеназы и снижением уровней гастропротекторных простагландинов. Препарат простагландина E, — мизопропрост комбинируют с диклофенаком для уменьшения ulcerогенного эффекта.

35.4. Химическое и физико-химическое взаимодействие (антидотизм)

Унитиол содержит SH-группы, с которыми соединяются препараты Hg, As. Унитиол применяют при отравлениях этими препаратами.

Натрия тиосульфат образует нетоксичные соединения (сульфиты) с препаратами Hg, As, Pb, а также нетоксичные роданистые соединения с CN. Натрия тиосульфат применяют при отравлениях подобными веществами.

При передозировке гепарина используют протамина сульфат, который образует с гепарином неактивный комплекс.

35.5. Особые варианты взаимодействия лекарственных веществ

Ацетилхолин обычно снижает артериальное давление, но в больших дозах на фоне действия атропина повышает артериальное давление (проявляется никотиноподобное действие ацетилхолина).

Адреналин обычно повышает артериальное давление, но на фоне действия фентоламина снижает ар-

териальное давление (проявляется сосудорасширяющее действие адреналина, связанное с активацией β_2 -адренорецепторов).

Резерпин оказывает седативное действие и снижает артериальное давление. На фоне действия ингибиторов МАО резерпин вызывает возбуждение ЦНС и повышает артериальное давление.

Суксаметоний на фоне галотанового наркоза может вызывать злокачественную гипертермию, связанную с повышением уровня Ca^{2+} в цитоплазме волокон скелетных мышц (следует назначать дантролен, который препятствует выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула).

Трициклические антидепрессанты при совместном назначении с ингибиторами МАО вызывают гипертермию и судороги. Между назначением антидепрессантов этих двух групп должно пройти не менее 3 нед.

35.6. Взаимодействие лекарственных веществ с пищевыми продуктами

Молоко уменьшает всасывание тетрациклинов, так как образуются хелатные соединения тетрациклинов с Ca^{2+} .

Неизбирательные ингибиторы МАО нельзя сочетать с употреблением сыра, пива, красного вина. Эти пищевые продукты богаты тирамином, который при ингибировании МАО не инактивируется в стенке кишечника и, действуя как симпатомиметик, может вызвать гипертензивный криз.

Алкогольные напитки не следует принимать при лечении бензо-диазепинами, метронидазолом. Бензодиазепины потенцируют действие этанола и небольшие количества этанола могут вызывать сильное опьянение. Метронидазол, как и дисульфирам (тетурам, антабус), ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и может вызвать «антабусную реакцию» (гипотензия, тахикардия, гиперемия кожных покровов, рвота).

Глава 36. Основные принципы терапии отравлений лекарственными средствами

Лекарственные средства в больших дозах могут быть причиной отравлений. Такие отравления бывают случайными или преднамеренными (например, с целью самоубийства). Особенно часто отравляются лекарствами дети до 3 лет, если их родители небрежно хранят лекарства.

Основные принципы терапии острых отравлений:

- 1) прекращение всасывания яда на путях его введения;
- 2) инактивация всосавшегося яда;
- 3) нейтрализация фармакологического действия яда;
- 4) ускоренное выведение яда;
- 5) симптоматическая терапия.

36.1. Прекращение всасывания яда на путях его введения

При попадании яда в желудочно-кишечный тракт стремятся по возможности быстро удалить яд из желудка и кишечника; одновременно применяют средства, которые могут инактивировать яд. Для удаления яда при приеме внутрь используют: 1) промывание желудка, 2) вызывание рвоты, 3) лаваж кишечника.

Промывание желудка. Через толстый зонд в желудок вводят 200—300 мл теплой воды или изотонического раствора NaCl; затем жидкость удаляют. Эту манипуляцию повторяют до тех пор, пока промывные воды станут чистыми.

Промывание желудка возможно и при бессознательном состоянии больного, но после предварительной интубации.

Промывание желудка может быть показано и через 6—12 ч после отравления, так как токсичные вещества могут задерживаться в желудке или выделяться в просвет желудка (морфин, спирт этиловый).

Вызывание рвоты — менее эффективный способ освобождения желудка. Рвоту чаще всего вызывают рефлекторно.

Вызывание рвоты противопоказано при бессознательном состоянии больного, при отравлении прижигающими жидкостями (кислоты, щелочи), судорожными ядами (судороги могут усиливаться), бензином, керосином (опасность «химической пневмонии»).

Лаваж (промывание) кишечника проводят, назначая внутрь или путем введения в желудок через зонд 1—2 л раствора полиэтилен-гликоля в течение 1 ч (полиэтиленгликоль действует как осмотическое слабительное средство). Назначают также внутрь Na_2SO_4 (MgSO_4 не рекомендуют из-за возможности резорбтивного действия ионов Mg^{2+}). При отравлении жирорастворимыми веществами в качестве слабительного используют вазелиновое масло (не всасывается в желудочно-кишечном тракте).

Для нейтрализации ядов вводят **антидоты**, которые инактивируют токсичные вещества за счет физико-химического взаимодействия.

Уголь активированный адсорбирует многие токсичные вещества: алкалоиды (морфин, атропин), барбитураты, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, НПВС, соединения ртути и др. Разведенный в воде порошок активированного угля вводят в желудок из расчета 1 г/кг в 300—400 мл воды и через некоторое время удаляют.

Малоэффективен и не применяется активированный уголь при отравлении спиртами (этиловым, метиловым), кислотами, щелочами, цианидами.

Калия перманганат (KMnO_4) обладает выраженными окислительными свойствами. Раствор калия перманганата 1:5000 вводят в желудок при отравлениях алкалоидами.

Раствор танина 0,5% (или крепкий чай) образует нестойкие комплексы с алкалоидами и солями металлов. После введения раствора танина в желудок раствор следует сразу удалить.

При отравлении солями Hg, As, Bi внутрь назначают 50 мл 5% раствора **унитиола**.

При отравлении серебра нитратом (AgNO_3); желудок промывают 2% раствором поваренной соли (NaCl); образуется нетоксичный AgCl_2 .

При отравлении растворимыми солями бария желудок промывают 1% раствором **натрия сульфата** (Na_2SO_4); образуется нерастворимый BaSO_4 .

Парентеральное введение яда. При подкожном введении токсической дозы лекарственного средства для уменьшения его всасывания в месте инъекции прикладывают холод, вводят 0,3 мл 0,1% раствора адреналина.

При введении яда в конечность выше инъекции накладывают жгут, который ослабляют каждые 15 мин, чтобы не нарушить кровообращение в конечности.

При подкожном или внутримышечном введении раствора кальция хлорида (CaCl_2) для предупреждения некроза ткани место инъекции обкалывают 2% раствором Na_2SO_4 (образуется нерастворимый CaSO_4).

36.2. Инактивация всосавшегося яда

Для инактивации всосавшегося яда применяют антидоты.

Унитиол вводят внутримышечно (реже под кожу) при отравлении солями Hg, As, Bi, Au. Молекула унитиола содержит 2 сульф-гидрильные группы (SH-группы), с которыми соединяются металлы.

Не эффективен унитиол при отравлении соединениями Fe, Cd (токсичность этих соединений под влиянием унитиола даже повышается); мало эффективен при отравлениях Pb, Ag.

Натрия кальция эдетат (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты в соединении с кальцием) образует хелатные соединения с ионами, которые способны вытеснять кальций из этого соединения. Препарат вводят внутривенно капельно при отравлениях соединениями Pb, Zn, Cd, Co, Fe, Cr. Не эффективен при отравлениях Hg.

Дефероксамин вводят внутривенно капельно при острых отравлениях солями Fe. При хроническом отравлении соединениями Fe препарат вводят внутримышечно.

Натрия тиосульфат вводят внутривенно при отравлениях соединениями As, Hg, Pb (образуются нетоксичные сульфиты), а также при отравлениях цианидами (образуются малотоксичные роданистые соединения).

Метилтиониния хлорид (метиленовый синий) вводят внутривенно в количестве 50—100 мл 1% раствора при отравлении цианидами. Образующий метгемоглобин связывает CN.

В малых дозах (1% раствор — 0,1 мл/кг) препарат вводят при отравлении метгемоглобинообразующими ядами (нитриты, производные анилина); происходит восстановление метгемоглобина в гемоглобин.

При отравлении цианидами внутривенно вводят 3% раствор **натрия нитрита** (NaNO_2) или ингаляционно применяют **амилнитрит**; образуется метгемоглобин, который связывает CN.

Пеницилламин (купренил) назначают внутрь при хронических отравлениях соединениями Si, Pb, Hg, As, Fe, Zn, Co.

36. 3. Нейтрализация фармакологического действия яда

Применение антагонистов. Для нейтрализации фармакологического действия ядов применяют их прямые антагонисты (например, налоксон при отравлении морфином, флумазенил при отравлении бензодиазепинами) и не прямые антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами).

Восстановление активности ферментов. При угнетении активности ферментов применяют вещества, которые восстанавливают их активность. Например, при отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС; ингибируют холинэстеразы) применяют ре-активаторы холинэстераз - тримедоксим (дипироксим), изонитро-зин (с. 63), аллоксим.

Изменение метаболизма яда. При отравлении метиловым спиртом внутрь назначают 300—400 мл 20% этилового спирта, а в тяжелых случаях 5% раствор этилового спирта в 5% растворе глюкозы вводят внутривенно. Этиловый спирт обладает значительно более высоким аффинитетом к алкогольдегидрогеназе и «отвлекает» этот фермент, препятствуя таким образом метаболизму метилового спирта и образованию его токсичных метаболитов (формальдегид и муравьиная кислота).

36.4. Ускоренное выведение яда

Для удаления яда из крови применяют гемодиализ, перитоне-альный диализ, детоксикационную гемосорбцию, операцию замещения крови, форсированный диурез.

Гемодиализ — использование аппарата «искусственная почка», в котором через полупроницаемую мембрану из крови удаляются токсичные вещества, если величина их молекул не превышает диаметра пор мембраны.

Гемодиализ высокоэффективен при отравлениях этиловым и метиловым спиртами, этиленгликолем, барбитуратами, НПВС, сульфаниламидами, аминокликозидами, солями лития, хинином, хлорамфениколом и др.

Мало эффективен гемодиализ при отравлениях соединениями, которые в значительной степени связаны с белками плазмы крови (бензодиазепины, фенотиазины) или веществами с высоким V_d , т.е. веществами, которые депонируются в тканях и находятся в крови в малых концентрациях (например, трициклические антидепрессанты).

Перитонеальный диализ сходен по эффективности с гемодиализом.

В полость брюшины (между париетальным и висцеральным листками брюшины) через катетер вводят специальный раствор, в который через листки брюшины выделяются из крови токсичные вещества. Раствор в полости брюшины несколько раз меняют.

При детоксикационной гемосорбции кровь пострадавшего пропускают через колонки со специально обработанным активированным углем. При этом адсорбируются не только свободные токсические вещества, но и вещества, связанные с белками плазмы. Гемосорбция в отличие от гемодиализа эффективна при отравлениях бензодиазепинами, фенотиазинами.

Операция замещения крови проводится при отравлениях гемолитическими ядами, метгемоглобинообразующими соединениями, ФОС. Форсированный диурез применяют для ускоренного выведения токсичных веществ, которые выводятся почками хотя бы частично в неизменном виде.

В вену вводят 1—2 л изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы («водная нагрузка») и затем применяют высокоэффективный диуретик. Введение изотонического раствора продолжают со скоростью увеличенного диуреза; при необходимости повторно вводят диуретик. Таким образом за сутки вводят и форсированно выводят 10—12 л жидкости, с которой выводится большая часть яда.

В качестве диуретика чаще всего внутривенно вводят фуросе-мид. Так как при применении этого диуретика существенно изменяется электролитный баланс (выводятся ионы Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), периодически вводят раствор, содержащий эти ионы.

При сохраненной сократимости сердца применяют маннитол -высокоэффективный диуретик, который выводит в основном воду. Однако маннитол увеличивает объем плазмы крови, что создает дополнительную нагрузку на сердце.

Для повышения эффективности форсированного диуреза при выведении слабых электролитов изменяют pH почечного фильтрата таким образом, чтобы увеличить ионизацию вещества и уменьшить его реабсорбцию. Например, при отравлениях слабокислыми соединениями (фенобарбитал, салицилаты) внутривенно вводят натрия гидрокарбонат (NaHCO_3), что ведет к изменению pH почечного фильтрата в щелочную сторону.

36. 5. Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия отравлений включает следующие мероприятия:

- 1) контроль жизненно важных функций (ЦНС, дыхание, сердечно-сосудистая система);
- 2) профилактику застойных поражений легких (применение антибиотиков и др.);
- 3) профилактику нарушений печени (введение глюкозы, витаминов В₁ В₆, В₁₂, В₁₅, Е);
- 4) коррекцию кислотно-основного равновесия;
- 5) коррекцию водно-электролитного баланса;
- 6) купирование болевого синдрома.

III. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Общая рецептура — раздел фармакологии об общих правилах выписывания рецептов и выписывании в рецептах отдельных лекарственных форм.

1. РЕЦЕПТ

Рецепт — письменное обращение врача в аптеку об отпуске лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозе с указанием способа его употребления. Рецепт является важным медицинским и юридическим документом. В случае бесплатного или на льготных условиях отпуска лекарства рецепт является также денежным документом.

Рецепты выписывают по определенным правилам. Действующие в настоящее время правила определены приказом Минздрава России № 328 от 23.08.99.

Рецепты выписывают на специальных бланках: 1) для отпуска лекарств за полную стоимость; 2) для отпуска лекарств бесплатно или на льготных условиях.

Особые рецептурные бланки предназначены для выписывания средств, которые могут вызывать наркоманию (морфин и др.).

Рецепты следует писать четко, разборчиво, чернилами или шариковой ручкой. Исправления в рецепте не допускаются.

Состав лекарства, название лекарственной формы и указание об изготовлении и выщаче лекарства пишутся на латинском языке. На рецептурном бланке латинский текст начинается обозначением Rp., что означает Recipe: (Возьми:). Далее следует название медикамента (медикаментов).

Слово Recipe требует винительного падежа. Однако во многих прописях названия лекарственных веществ после Recipe: пишут родительном падеже. Это объясняется прочтением текста. Напри мер, Rp.: Atenololi 0,05 - Возьми 50 мг атенолола.

Справа от названия вещества (по правому краю рецепта) указывают его количество. Для жидких веществ количества обозначают в миллилитрах (1 ml, 20 ml и т.д.), граммах или каплях; для остальных веществ — в граммах и долях грамма (1,0; 0,1; 0,01; 0,001 т.е. 1 грамм, 1 дециграмм, 1 сантиграмм, 1 миллиграмм).

При выписывании лекарственных средств, дозируемых в единицах действия — ЕД, указывают количество единиц действия (например, 100 000 ЕД).

Если два или несколько веществ выписывают в одинаковой дозе эту дозу указывают только один раз после названия последнего вещества. При этом перед дозой ставят обозначение aa, что значит апа - поровну (например, aa 0,2).

Рецептурный бланк для выписывания лекарств взрослым и детям за полную стоимость

Министерство здравоохранения		Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Мед. документация. Форма № 107/ У Утверждена Минздравом России 1997 г.	
РЕЦЕПТ (взрослый, детский – ненужное зачеркнуть) «.....»200 г.			
Ф.И.О. больного			
Возраст			
Ф.И.О. врача			
руб	коп	Rp.:	
руб	коп	Rp.:	
Подпись и личная печать врача			М.П
Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года (ненужное зачеркнуть)			

оборотная сторона

ПАМЯТКА ВРАЧУ К ФОРМЕ БЛАНКА РЕЦЕПТА № 107/ У

Код лечебно-профилактического учреждения печатается типографским способом или ставится штамп.

На рецептурных бланках частнопрактикующих врачей в верхнем левом углу типографским способом или штампом должен быть указан их адрес, номер лицензии, дата выдачи, срок действия и наименование организации, выдавшей ее.

Рецепт выписывается на латинском языке разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления заверяются подписью и личной печатью врача.

На одном рецептурном бланке выписываются не более 3-х простых и не более 2-х лекарственных средств списков А и Б, за исключением указанных в п. 2.6 Инструкции о порядке назначения лекарственных средств и правилах выписывания рецептов на них.

Этиловый спирт выписывается на отдельном рецептурном бланке и заверяется дополнительно печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений; твердые и сыпучие вещества выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие - в миллилитрах, граммах и каплях.

Способ применения указывается на русском или русском и национальном языках. Запрещается ограничиваться общими указаниями «Внутреннее», «Известно» и т.п.

Указывается Ф.И.О. больного, его возраст, Ф.И.О. врача.

Подпись врача должна быть заверена его личной печатью.

Употребляют также следующие сокращения:	
Aq. destill. - Aqua destillata	Вода дистиллированная
D.S. — Da. Signa.	Выдай. Обозначь.
D.t.d.N. — Da tales doses numero	Выдай такие дозы числом
Dec. — Decoctum	Отвар
Extr. — Extractum	Экстракт
foi. — folium	лист
in amp. - in ampullis	в ампулах
in caps. — in capsulis	в капсулах
in tab. — in tabulettis	в таблетках
Inf. — Infusum	Настой
Lin. — Linimentum	Линимент
M.D.S. - Misce. Da. Signa.	Смешай. Выдай. Обозначь.
Ol. - Oleum	Масло
Pulv. — Pulvis	Порошок
q.s. — quantum satis	сколько потребуется
rad. — radix	корень
S. — Signa.	Обозначь.
Sol. - Solutio	Раствор
Steril. — Sterilisetur!	Пусть будет простерилизовано!
Supp. — Suppositorium	Суппозиторий
Susp. — Suspensio	Суспензия
Tinct. (T-ra) — Tinctura	Настойка
Ung. — Unguentum	Мазь

Латинский текст рецепта всегда заканчивается обозначением S. (Signa.) — «Обозначь». После этого следует *сигнатура* — предписание больному на русском или русском и национальном языках о порядке применения лекарства. Текст сигнатуры начинают с заглавной буквы. В сигнатуре указывают: 1) способ применения лекарства, 2) количество препарата на один прием (введение), 3) время и частоту приема лекарства. Например, «По 1 таблетке 3 раза в день после еды.», «Наносить на пораженные участки кожи 2 раза в день.» и т.п. Запрещается ограничиваться общими указаниями: «Внутреннее.», «Назначение известно.» и др.

После сигнатуры следует подпись врача; подпись заверяется личной печатью.

Если состояние больного требует экстренного отпуска лекарства из аптеки, в верхней части рецептурного бланка пишут «Cito» (Быстро) или «Statim» (Немедленно). В этом случае лекарство должно быть изготовлено и отпущено вне очереди.

Следует выработать привычку внимательно прочитывать рецепт перед тем, как отдать его больному. Врач несет личную ответственность за выписанный им рецепт.

2. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (таблетки, драже, порошки)

1) Таблетки

(Таблетки — им. п. мн. ч. *Tabulettae*, вин. п. мн. ч. *Tabulettas*, тв. п. мн. ч. *in tabulettis*)

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая фабрично-заводским путем. Предназначены в основном для приема внутрь. Таблетки имеют обычно вид круглых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью.

Изготавливают таблетки с помощью специальных автоматов путем прессования медикаментов.

В состав таблеток, кроме лекарственных веществ, могут входить вспомогательные вещества (сахар, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.). Таблетки могут быть покрыты оболочками (*Tabulettae obductae*). Для покрытия таблеток используют пшеничную муку, крахмал, сахар, какао, краски и лаки пищевые.

Наиболее распространена пропись таблеток, в которой указывают названия лекарственных веществ в родительном падеже, их содержание в одной таблетке, а затем предписание о количестве таблеток: D.t.d. N.....in tabulettis (Выдай такие дозы числом ... в таблетках).

Пример рецепта Выписать 20 таблеток, содержащих по 50 мг атенолола (*Atenololum*). Назначить по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Rp.: Atenololi 0,05

D.t.d. N. 20 in tabulettis

S. По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Некоторые таблетки, в состав которых входит несколько лекарственных веществ, имеют специальные названия, например, таблетки «Ко-тримоксазол» (содержат сульфаметоксазол и триметоприм). При выписывании таких таблеток пропись начинается со слова «Tabulettas» (Таблетки — вин. п. мн. ч.). Затем указывают название таблеток в кавычках в им. п. и их количество. После этого следует D.S.

Пример рецепта Выписать 20 таблеток «Ко-тримоксазол» («Co-trimoxazolum»). Назначить по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Rp.: Tabulettas «Co-trimoxazolum» N. 20

D.S. По 1 таблетке 2 раза в сутки.

2) Драже

(Драже — вин. п. ед. ч. *Dragee*)

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирование) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже изготавливают заводским способом.

Пропись начинается с указания лекарственной формы (*Dragee*), затем следуют название лекарственного вещества, его доза, обозначение количества драже (D.t.d. N.) и сигнатура.

Пример рецепта ; Выписать 100 драже, содержащих по 200 мг ибупрофена (*Ibuprofenum*). Назначить по 1 драже 4 раза в сутки.

Rp.: *Dragee Ibuprofeni* 0,2

D.t.d. N. 100 S. По 1 драже 4 раза в сутки.

3) Порошки

(Порошок — им. п. ед. ч. *Pulvis*) Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения, обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки простые (состоят из одного вещества) и сложные (состоят из двух или более веществ), а также порошки неразделенные и разделенные на отдельные дозы.

При выписывании простого неразделенного порошка указывают название лекарственного вещества в родительном падеже и общее количество вещества. Затем пишут D.S.

Пример рецепта Выписать 30 г магния окиси (*Magnesii oxydum*). Назначить по ¼ чайной ложки через 1 час после еды.

Rp.: *Magnesii oxydi* 30,0

D.S. Принимать по ¼ чайной ложки через 1 час после еды.

При выписывании простых порошков, разделенных на отдельные дозы, в рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением его разовой дозы. Затем пишут D.t.d. N. и указывают число порошков. После этого следует S.

Пример рецепта Выписать 24 порошка панкреатина (*Pancreatinum*) по 500 мг. Назначить по 1 порошку 3 раза в день до еды.

Rp.: *Pancreatini* 0,5

D.t.d. N. 24

S. По 1 порошку 3 раза в день до еды.

Масса разделенного порошка может быть от 0,1 до 1—1,5 г (в среднем 0,3—0,5 г). Если доза лекарственного вещества меньше 0,1 г, добавляют сахар (*Saccharum*) до средней массы порошка. В этом случае при выписывании лекарства сахар (обычно 0,3 г) указывают после лекарственного вещества. Затем пишут M.f. pulvis (*Misce ut fiat pulvis* — Смешай, чтобы получился порошок), после чего следуют D.t.d. N., число порошков и S.

Пример рецепта Выписать 30 порошков, содержащих рибофлавина (*Riboflavinum*) по 10 мг и тиамин бромид (*Thiamini bromidum*) по 20 мг. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: *Riboflavini* 0,01

Thiamini bromidi 0,02

Sacchari 0,3

M.f. pulvis D.t.d. N. 30

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Некоторые лекарственные вещества для назначения внутрь выписывают в **капсулах**. После названия вещества и дозы на один прием пишут D.t.d. N.....in capsulis (Выдай такие дозы числом..... в капсулах) и S.

Пример рецепта Выписать 14 капсул с омепразолом (Omeprazolom) по 20 мг. Назначить по 1 капсуле 1 раз в сутки.

Rp.: Omeprazoli 0,02
D.t.d. N. 14 in capsulis
S. По 1 капсуле 1 раз в сутки.

•••

Кроме таблеток, драже и порошков, в медицинской практике используют и другие твердые лекарственные формы — гранулы, карамели, пастилки и др.

3. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, настойки, экстракты жидкие, новогаленовы препараты, микстуры, линименты)

1) Растворы

(Раствор — им. п. ед. ч. *Solutio*, род. п. ед. ч. *Solutionis*)

Раствор — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества в растворителе. **Таким** образом, раствор состоит из двух ингредиентов: растворимого вещества и растворителя.

В качестве растворителей чаще всего используют воду дистиллированную (Aqua destillata), спирт этиловый 70%, 90%, 95% (Spiritus aethylicus 70%, 90%, 95%) и жидкие масла — персиковое (Oleum Persicorum), вазелиновое (Oleum Vaselini) и др.

Растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц или осадка. Используют растворы для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций.

Растворы для наружного применения используют в виде глазных и ушных капель, капель в нос, примочек, полосканий, промываний, спринцеваний.

Существуют две формы прописи растворов - сокращенная и развернутая.

Сокращенная форма прописи раствора начинается с названия лекарственной формы, т.е. со слова Solutionis ... (Раствора ...). Далее указывают название лекарственного вещества в родительном падеже, концентрацию раствора и (через тире) его количество. Затем следует D.S.

Если растворителем является вода, то в сокращенной прописи характер раствора (водный) не указывают.

Концентрацию раствора можно обозначить тремя способами:

- 1) в процентах,
- 2) в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т.п.),
- 3) в массо-объемных соотношениях (например, 0,6 — 200 ml, т.е. в 200 мл содержится 0,6 г лекарственного вещества).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 0,02% раствора нитрофурала (Nitrofuralum). Назначить для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в процентах

Rp.: Solutionis Nitrofurali 0,02% - 500 ml
D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в отношениях

Rp.: Solutionis Nitrofurali 1:5000 - 500 ml
D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в массо-объемном соотношении

Rp.: Solutionis Nitrofurali 0,1 - 500 ml
D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Спиртовые и масляные растворы в сокращенной форме выписывают с обозначением характера раствора — спиртового (*spirituosae*), масляного (*oleosae*), которое приводится после названия лекарственного вещества.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 мл 1% спиртового раствора кислоты борной (*Acidum boricum*). Назначить в виде ушных капель по 3 капли 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Acidi borici spirituosae* 1% - 10 ml

D.S. Ушные капли. По 3 капли 2 раза в день.

2. Выписать 30 мл 10% масляного раствора камфоры (*Camphora*). Для растирания области сустава.

Rp.: *Solutionis Camphorae oleosae* 10% - 30 ml

D.S. Для растирания области сустава.

В тех случаях, когда для масляного или спиртового раствора требуется определенное масло или спирт определенной концентрации, возможна только *развернутая пропись* раствора. При этом указывают сначала растворимое вещество, а затем растворитель с обозначением количеств. Пропись заканчивается предписанием M.D.S. и сигнатурой.

Пример рецепта Выписать 10 мл 1% раствора ментола (*Mentholum*) в вазелиновом масле (*Oleum Vaselini*). Назначить для закапывания в нос по 5 капель.

Rp.: *Mentholi* 0,1

Olei Vaselini ad 10 ml

M.D.S. Закапывать в нос по 5 капель.

Растворы для внутреннего применения дозируют обычно градуированными стаканчиками, столовыми и чайными ложками, а также каплями. Следует запомнить, что:

— в 1 столовой ложке содержится в среднем 15 мл водного раствора;

- в 1 чайной ложке — 5 мл;

— в 1 мл воды содержится 20 капель.

Зная разовую дозу лекарственного вещества и разовое количество раствора, можно вычислить его концентрацию.

Пример рецепта

Выписать 180 мл раствора натрия бромида (*Natrii bromidum*) с таким расчетом, чтобы, принимая по 1 столовой ложке, больной получал по 0,15 г натрия бромида. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет для прописи. В 1 столовой ложке (15 мл) — 0,15 г. Следовательно, концентрация раствора — 1% .

Rp.: *Solutionis Natrii bromidi* 1% - 180 ml

D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

2) Суспензии

(Суспензия — им. п. ед. ч. *Suspensio*, род. п. ед. ч. *Suspensions*)

Суспензии — взвеси частиц твердых лекарственных веществ в жидкости. Назначают суспензии внутрь и наружно. Стерильные суспензии можно вводить внутримышечно.

Обычно при изготовлении суспензии используется вода. В этом случае возможна сокращенная пропись суспензии. Такая пропись начинается с названия лекарственной формы — *Suspensionis*.....(Суспензии.....), затем следуют название лекарственного вещества в родительном падеже, концентрация суспензии, ее количество и D.S.

Пример рецепта Выписать 10 мл 0,5% водной суспензии гидрокортизона ацетата (*Hydrocortisoni acetatis*). Назначить для закапывания в глаз по 2 капли 4 раза в день.

Rp.: *Suspensionis Hydrocortisoni*

acetatis 0,5% - 10 ml

D.S. Закапывать в глаз по 2 капли 4 раза в день.

3) Эмульсии

(Эмульсия — им. п. ед. ч. *Emulsum*, род. п. ед. ч. *Emulsi*)

Эмульсия — жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (например, жидкие масла) находятся во взвешенном состоянии в виде мельчайших частиц. Эмульсии применяют внутрь и наружно. Чаще всего используют масляные эмульсии.

Масляные эмульсии готовят из жидких масел: касторового, миндального и др. Для эмульгирования масла (разделения его на мельчайшие частицы) добавляют специальные эмульгаторы.

Пропись эмульсии начинают с названия лекарственной формы в родительном падеже — *Emulsi.....* (Эмульсии.....), после чего указывают количество масла в мл и (через тире) общее количество эмульсии в мл.

Пример рецепта \ Выписать 100 мл эмульсии из 20 мл масла касторового (*Oleum Ricini*). Назначить на 1 прием.

Rp.: *Emulsi olei Ricini* 20 ml - 100 ml

D.S. На 1 прием.

4) Настои и отвары

(Настой — им. п. ед. ч. *Infusum*, род. п. ед. ч. *Infusi*. а а Отвар — им. п. ед. ч. *Decoctum*, род. п. ед. ч. *Decocti*)

При обработке растительного лекарственного сырья (листья, трава, корни и т.д.) водой при температуре 100 °С из лекарственных растений извлекаются их действующие начала с некоторой примесью балластных веществ. Такие водные извлечения обозначают как настои и отвары.

Настои чаще готовят из листьев, цветков, травы. Отвары обычно готовят из более грубых, плотных частей растений (корней, коры) и в связи с этим они отличаются от настоев более длительным извлечением действующих начал.

Для приготовления настоев и отваров отвешенное количество лекарственного сырья помещают в сосуд, называемый инфундиркой, и заливают водой комнатной температуры. Инфундирку помещают в кипящую водяную баню: настои - на 15 мин, отвары — на 30 мин. Затем лекарство процеживают и фильтруют: отвары — через 10 мин (в горячем виде), настои — после полного охлаждения.

Так как настои и отвары быстро портятся, готовят их непосредственно перед выдачей больному в количестве, необходимом не более чем на 3—4 дня.

Назначают настои и отвары чаще всего внутрь столовыми ложками. Кроме того, эти лекарственные формы используют и наружно для полосканий, промываний и т.п.

Существует единственная форма прописи настоев и отваров. После названия лекарственной формы в родительном падеже — *Infusi....*

(Настоя....) или *Decocti....* (Отвара....) указывают часть растения, из которой готовится лекарство (листья, трава, корень и др.; табл. 16), название растения, количество лекарственного сырья и (через тире) общее количество настоя или отвара. Затем следует D.S.

Пример рецепта Выписать 200 мл настоя из 0,5 г травы термопсиса (*Thermopsis*). Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Thermopsidis* 0,5 — 200 ml

D.S. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

Таблица 16.

Название части растения	Им. п.	Род. п.
кора	cortex	corticis
корень	radix	radicis
корневище	rhizoma	rhizomatis
листья	folia	foliorum
трава	herba	herbae

5) Галеновы препараты - настойки и экстракты

(Настойка — им. п. ед. ч. *Tinctura*,

род. п. ед. ч. *Tincturae*. Экстракт — им. п. ед. ч. *Extraction*, род. п. ед. ч. *Extracti*) Настойки и экстракты — чаще всего спиртовые извлечения из растительного лекарственного сырья.

Настойки отличаются от экстрактов меньшей концентрацией (настойки готовят обычно в концентрации 1 : 5 или 1:10; концентрации жидких экстрактов -1:1 или 1 : 2). В отличие от настоев и отваров настойки и экстракты могут сохраняться длительное время, в связи с чем готовят их обычно на заводах по определенным технологическим нормам. Поэтому в рецептах не указывают части растений, из которых готовят настойки или экстракты, а также их концентрации.

Пропись настоек начинают с названия лекарственной формы — *Tincturae*.... (Настойки....). Затем указывают название растения и количество настойки. После этого следует *D.S.* Дозируют настойки каплями.

Пример рецепта Выписать 25 мл настойки валерианы (*Valeriana*). Назначить по 25 капель 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae* 25 ml
D.S. По 25 капель 3 раза в день.

Экстракты в зависимости от консистенции делят на жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты, как и настойки, представляют собой окрашенные жидкости, густые — вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Пропись экстрактов начинается с названия лекарственной формы — *Extracti*... (Экстракта....). Затем следует название растения и обязательно указывается вид экстракта — *fluidi* (жидкого), *spissi* (густого) или *sicci* (сухого), после чего обозначают количество экстракта и *D.S.*

Пример рецепта

Выписать 25 мл экстракта крушины (*Frangula*) жидкого. Назначить по 25 капель на ночь.

Rp.: *Extracti Frangulae fluidi* 25 ml
D.S. По 25 капель на ночь.

6) Новогаленовы препараты

Новогаленовы препараты — извлечения из растительного лекарственного сырья, максимально освобожденные от балластных веществ (содержат сумму действующих начал растений) и пригодные не только для назначения внутрь, но и для парентерального введения. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название. Изготавливают новогаленовы препараты на заводах.

При выписывании новогаленова препарата для приема внутрь указывают его название, количество и *D.S.*

Пример рецепта Выписать 15 мл новогаленова препарата адонизида (*Adonisidum*). Назначить по 15 капель 3 раза в день.

Rp.: *Adonisidi* 15 ml

D.S. По 15 капель 3 раза в день.

7) Микстуры

Микстуры - смеси жидких или жидких и твердых лекарственных веществ; могут быть прозрачными, мутными и даже с осадками (последние перед употреблением следует взбалтывать). Назначают микстуры в основном внутрь.

Микстуры выписывают в развернутой или полусокращенной форме. В рецепте указывают все составные части микстуры и их количества, после чего следует *M.D.S.* Слово «микстура» в рецепте не употребляется.

Пример рецепта Выписать микстуру, состоящую из 180 мл 2% раствора натрия бромида (*Natrii bromidum*) и 0,6 г кофеина-бензоата натрия (*Coffeinum-natrii benzoas*). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: *Solutionis Natrii bromidi* 2% - 180 ml

Coffeini-natrii benzoatis 0,6

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В данном случае использована полусокращенная пропись микстуры.

8) Линименты

(Линимент - им. п. ед. ч. *Linimentum*, род. п. ед. ч. *Linimenti*)

Линименты — лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляют собой однородные смеси в виде густых жидкостей.

Выписывают линименты чаще всего в развернутой форме прописи. После перечисления составных частей линимента и их количеств пишут M. f. linimentum (Misce ut fiat linimentum - Смешай, чтобы получился линимент); затем следует D.S.

Пример рецепта Выписать линимент, состоящий из 20 мл хлороформа (Chloroformium) и 40 мл масла беленного (Oleum Hyoscyami). Назначить для растирания сустава.

Rp.: Chloroformii 20 ml
 Olei Hyoscyami 40 ml

M. f. linimentum D.S. Для растирания сустава.

Линименты промышленного производства выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта Выписать 25 мл 5% линимента синтомицина (Synthomycinum). Назначить для нанесения на рану.

Rp.: Linimenti Synthomycini 5% — 25 ml
 D.S. Наносить на рану.

9) Разные жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относятся также **медицинские масла**, например, масло шиповника (Oleum Rosae), **соки свежих растений**, например, сок алоэ (Succus Aloes), **лекарственные сиропы**,

например, алтейный сироп (Sirupus Althaeae).

4. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (мази, пасты, суппозитории)

1) Мази

(Мазь - им. п. ед. ч. *Unguentum*, род. п. ед. ч. *Unguenti*)

Мазь — мягкая лекарственная форма для наружного применения. Мази получают путем смешивания лекарственных веществ со специальными формообразующими веществами — мазовыми основами. В качестве мазовых основ чаще всего используют вазелин (Vaselinum) и ланолин (Lanolinum). Изготавливают мази чаще всего фабрично-заводским способом, иногда — в аптеках.

Выписывают мази в сокращенной или развернутой формах прописи.

Сокращенная форма прописи мази начинается с названия лекарственной формы — Unguenti... (Мази...), затем следует название лекарственного вещества, концентрация мази и ее количество, после чего пишут D.S.

Пример рецепта Выписать 5 г 5% мази ацикловира (Aciclovirum). Назначить для нанесения на пораженные участки кожи 5 раз в сутки. Rp.: Unguenti Acicloviri 5% — 5,0 D.S. Наносить на пораженные участки кожи 5 раз в сутки.

При выписывании мази в *развернутой форме* указывают все входящие в состав мази вещества: лекарственные средства и мазовые основы с обозначением их количеств. Затем пишут M. f. unguentum (Misce ut fiat unguentum — Смешай, чтобы получилась мазь), имея в виду равномерное смешивание всех ингредиентов. После этого следует D.S.

Пример рецепта Выписать 20 г мази на вазелине, содержащей 0,25 г бензокаина (Benzocainum) и 0,1 ментола (Mentholum). Назначить для смазывания слизистой оболочки носа.

Rp.: Benzocaini 0,25
 Mentholi 0,1
 Vasellini ad 20,0

M. f. unguentum

D.S. Смазывать слизистую оболочку носа.

2) Пасты

(Паста — им. п. ед. ч. *Pasta*, род. п. ед. ч. *Pastae*)

Пасты (pasta — тесто) отличаются от мазей большим содержанием порошкообразных веществ (не менее 25%, но не более 65%) и в связи с этим имеют более густую консистенцию. Пасты длительнее,

чем мази, удерживаются на месте наложения.

При приготовлении пасты количество порошкообразных веществ обычно увеличивают до необходимого, добавляя индифферентные порошки: цинка окись (*Zinci oxydum*), тальк (*Talcum*) или крахмал (*Amylum*).

В *развернутой форме* прописи после указания лекарственных веществ, индифферентных порошков и мазевой основы пишут *M. f. pasta* (*Misce ut fiat pasta* — Смешай, чтобы получилась паста), после чего следует *D.S.*

Пример рецепта Выписать 50 г пасты, содержащей 5% бензокаина (*Benzocainum*). Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи.

Rp.: Benzocaini 2,5
Zinci oxydi 20,0
Vasellini ad 50,0

M. f. pasta

D.S. Наносить на пораженную поверхность кожи.

В *сокращенной форме* выписывают обычно пасты промышленного производства. Пропись начинается с названия лекарственной формы — *Pastae...* (Пасты....), затем следуют название лекарственного вещества, концентрация, количество и *D.S.* Если паста выпускается только одной концентрации, ее обычно не указывают.

Пример рецепта Выписать 40 г пасты цинковой (*Pasta Zinci*). Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи.

Rp.: Pastae Zinci 40,0

D.S. Наносить на пораженную поверхность кожи.

3) Суппозитории

(Суппозиторий — им. п. ед. ч. *Suppositorium*, вин. п. ед. ч. *Suppositorium*, вин. п. мн. ч. *Suppositoria*)

Суппозитории относятся к дозированным лекарственным формам. При комнатной температуре они имеют твердую консистенцию, при температуре тела расплавляются. Изготавливают суппозитории чаще всего фабрично-заводским способом, иногда — в аптеках.

Суппозитории состоят из лекарственных веществ и основы. Лучшей основой является масло какао (*Oleum Cacao*) — однородная масса плотной консистенции с температурой плавления 30—34 °С.

Различают суппозитории ректальные — *Suppositoria rectalia* и вагинальные — *Suppositoria vaginalia*.

Ректальные суппозитории (свечи) обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Масса их колеблется от 1,1 до 4 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики), яйцевидными (овули) или плоскими с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозиториях от 1,5 до 6 г.

Лекарственные вещества в вагинальных суппозиториях применяют для местного действия, а в ректальных — и для резорбтивного действия.

Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью, выписывают в сокращенной форме. Пропись начинается с названия лекарственной формы — *Suppositorium...* (Суппозиторий... — вин. п. ед. ч.). Затем после предлога *cum* (с) следует название лекарственного вещества в творительном падеже и его доза. Заканчивается пропись предписанием *D.t.d. N....*, *S.* и сигнатурой.

Пример рецепта Выписать 10 вагинальных суппозиториях, содержащих по 500 мг мет-ронидазола (*Metronidazolium*). Назначить по 1 суппозиторию на ночь.

Rp.: Suppositorium cum Metronidazole 0,5

D. t. d. N. 10 S. По 1 суппозиторию на ночь.

Некоторые сложные суппозитории имеют специальное название. Пропись начинается с названия лекарственной формы в винительном падеже множественного числа — *Suppositoria...* (Суппозитории....). Затем следует название суппозиториях в кавычках в именительном падеже и указывается их число. После этого пишут *D.S.*

Пример рецепта Выписать 10 ректальных суппозиториях «Бетиол» (*«Bethiolium»*). Назначить по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Rp.: Suppositoria «Bethiolium» N. 10

D.S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

Суппозитории, которые готовят в аптеках, выписывают в развернутой форме. Чаще всего используется следующая пропись. Указывают лекарственные вещества и их количества на один суппозиторий. Затем указывают масло какао (*Oleum Cacao*). Количество масла какао чаще всего не обозначают, а пишут:

Olei Cacao q.s.

ut f. suppositorium rectale (vaginale).

т.е. масла какао сколько потребуется, чтобы получился суппозиторий ректальный (вагинальный). После этого следует *D.t.d. N.....* и

указывается количество суппозиториев. Затем пишут *S.*

Пример рецепта Выписать 12 ректальных суппозиториев, содержащих по 360 мг аминофиллина (*Aminophyllum*). Назначить по 1 суппозиторию 3 раза в день.

Rp.: *Aminophyllini 0,36*

Olei Cacao q.s.

ut f. suppositorium rectale

D.t.d. N. 12

S. По 1 суппозиторию 3 раза в день.

•••

Из других мягких лекарственных форм в медицинской практике используют кремы, пластыри, лекарственные палочки (бужи).

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Для инъекций обычно используют растворы; для внутримышечных инъекций — также суспензии. Основное требование к лекарственным формам для инъекций — стерильность.

Чаще всего лекарственные формы для инъекций изготавливают на заводах, реже — в аптеках.

На заводах стерильные лекарства для инъекций выпускают в ампулах или флаконах.

При выписывании лекарств в *ампулах* после указания лекарства (раствор, суспензия, порошок для приготовления раствора и др.) обозначают его количество в одной ампуле. Затем следует *D.t.d. N.....in*

ampullis (Выдай такие дозы числом в ампулах) и *S.*

При выписывании лекарств в *флаконах* указывается только *D.t.d. N...* Слово «флакон» в прописи не употребляется.

При выписывании ампул и флаконов стерильность их содержимого подразумевается, поэтому никаких указаний о стерильности в рецепте не дается.

Жидкие лекарственные формы в ампулах и флаконах выписывают только в сокращенных формах прописи с указанием концентрации в процентах.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл 5% раствора эфедрина гидрохлорида (*Ephedrinum hydrochloridum*). Назначить для введения под кожу по 1 мл.

Rp.: *Solutionis Ephedrini*

hydrochloridi 5% - 1 ml

D.t.d. N. 10 in ampullis

S. Вводить под кожу по 1 мл.

2. Выписать 12 флаконов, содержащих по 300 000 ЕД бензилпенициллина (*Benzylpenicillinum*). Назначить по 300 000 ЕД внутримышечно в 2 мл 0,5% стерильного раствора прокаина 4 раза в сутки.

Rp.: *Benzylpenicillini 300 000 ЕД*

D.t.d. N. 12

S. Вводить внутримышечно по 300 000 ЕД в 2 мл 0,5% раствора прокаина 4 раза в сутки.

При выписывании лекарственных форм для инъекций, которые изготавливают в аптеках, в рецепте делают указание о стерилизации лекарства: пишут — *Sterilisetur!* (Пусть будет простерилизовано!).

Пример рецепта Выписать 500 мл 5% стерильного раствора глюкозы (**Glucosum**). Назначить для внутривенного капельного введения.

Rp.: Solutionis Glucosi 5% - 500 ml Sterilisetur!

D.S. Для внутривенного капельного введения.

Кроме указанных лекарственных форм для инъекций, в медицинской практике используют шприц-ампулы, шприц-тюбики.

6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АЭРОЗОЛИ

(Аэрозоль — им. п. ед. ч. *Aerosolum*, вин. п. ед. ч. *Aerosolum*)

Аэрозоли — аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой является воздух или газ, а дисперсионной фазой — частицы жидких или твердых веществ величиной от одного до нескольких десятков микрометров.

Лекарственные аэрозоли часто выпускают в специальных баллонах с клапанным устройством и распылительной головкой. Внутри баллона находится лекарственный препарат (раствор, эмульсия, суспензия и др.) и эвакуирующий (выталкивающий) газ. Указанная смесь находится в баллоне под давлением и выделяется в виде аэрозоля при нажатии клапана.

В медицинской практике лекарственные аэрозоли используют для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, а также для наружного применения в дерматологии, хирургии и др.

Пример рецепта Выписать 1 упаковку аэрозоля «Камфобен» (**«Camphomenum»**)-Назначить для ингаляций 3 раза в день.

Rp.: Aerosolum «Camphomenum» N. 1

D.S. Для ингаляций 3 раза в день.