

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		1 стр из 61

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:	Фармакология-1
Код дисциплины:	Farm 3301-1
Название ОП:	6B10102 «Педиатрия»
Объем учебных часов/ кредитов:	150/5
Курс и семестр изучения:	3/5
Объем лекций:	15

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		2 стр из 61

Лекционный комплекс разработан в соответствии с syllabusом и обсужден на заседании кафедры.

Протокол № 10 от 15.05 2023г

Зав.кафедрой к.ф.н., н.о.профессора



Токсанбаева Ж.С.

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		3 стр из 61

Тема 1. Введение. Фармакология как научная дисциплина. История развития. Фармакокинетика, фармакодинамика лекарственных средств. Взаимодействие лекарственных средств. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с понятием о фармакологии как науке, фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, видах действия, путях введения, всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных средств.

направлениями поиска новых лекарственных средств.

Тезисы лекции

Фармакология – учение о лекарствах.

Общая фармакология – основные закономерности действия лекарств и организма на друг друга (фармакодинамика и фармакокинетика).

Частная фармакология – действие отдельных лекарств на отдельные органы

Фармакология древности:

1. Гиппократ – систематизация существующих в то время лекарственных средств.
2. Диоскардид – автор первого трактата о лекарственных растениях.
3. Гален – очистка лекарственного средства от балласта, разработал принципы применения лекарственных средств (галеновы препараты – очищенные).

4. Парацельс – основоположник ятрохимии.

5. Авиценна – описал способы и показания к применению различных лекарственных средств.

6. Фармакология нового времени.

7. **Фармакопеи** – руководства по фармакологии. Первая создана в Америке в 1820 г. В настоящее время состоит из 4-х частей:

8. 1 том – рецептурные препараты.
9. 2 том – безрецептурные препараты.
10. 3 том – стандарты лекарственных средств.
11. 4 том – основные фармакопейные статьи.
12. 1765 г. – первая российская военная фармакопея (на латинском языке).
13. 1778 г. – первая гражданская фармакопея (на латинском языке).
14. 1847 г. – первая экспериментальная лаборатория в России (Юрьев).

Основоположники фармакологии:

1. С.П.Боткин – изучение препаратов, действующих на сердце (экспериментальная лаборатория, где заведовал И.П.Павлов)
2. И.П.Павлов – основатель психофармакологии.
3. Н.П.Кравков – автор первого средства для внутривенного наркоза (гедонал) и идеи комбинированного наркоза (гедонал+хлороформ).
4. С.В.Аничков – работы по фармакологии ВНС, каротидного синуса, нервных дистрофий.
5. В.В.Закусов – влияние веществ на синаптическую передачу, возбуждение в ЦНС; основатель и первый директор института фармакологии АМН СССР.
6. М.П. Николаев – работы по патологической фармакологии сердечно-сосудистой системы.
7. А.А.Лихачев – фармакология теплообмена и газообмена, токсикология БОВ.
8. В.И.Скворцов.
9. М.Д.Машковский – новые лекарственные средства, руководство для врачей.
10. З.В.Ермольева – автор первого советского пенициллина (открыт А. Флемингом).
11. Дж. Вейн – механизм действия ненаркотических анальгетиков, метаболизм арахидоновой кислоты, открытие простаглицина, двух видов циклооксигеназы – нормальной и патологической).

Принципы создания и исследования лекарственных препаратов:

- 1) Получение из натурального сырья (растения, животные) – сердечные гликозиды, свиной и бычий инсулины.
- 2) Синтез:
 - а) скрининг – выбор максимально активного препарата из целого ряда созданных

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		4 стр из 61

- b) направленный синтез веществ
- близких по строению к природным веществам
 - противоположных по действию БАВ
 - модифицированных БАВ, получение соединений с заданными свойствами
 - пролекарства, превращаемые с помощью ферментов организма в БАВ.

3) Биотехнология, генная инженерия. Так были получены:

- a) рекомбинантный инсулин
 b) интерлейкины
 c) интерфероны

Фармакодинамика – действие лекарственных веществ на организм.

Фармакокинетика – действие организма на лекарство.

1. всасывание
2. распределение
3. депонирование
4. биотрансформация
5. выведение

Липофильные неполярные соединения проникают через мембрану после диффузии в липидной фазе (легко проникают внутрь клетки).

Гидрофильные вещества проникают в клетки:

1. фильтрацией (с водой через водные поры) или пассивной диффузией в водной фазе (только маленькие по размеру молекулы). Это означает, что гидрофильные вещества (вводимые, например, внутривенно) могут проникать через межклеточные промежутки в эндотелии почечных клубочков, капилляров. Замечания:

- В **капиллярах мозга** нет промежутков, т.е. формируется ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. Но есть одно место в мозгу, где гидрофильные вещества всё-таки могут проникать в вещество мозга – пусковая зона рвотного центра.

- Мала промежутки между **эпителиоцитами ЖКТ**, следовательно всасывание полярных продуктов затруднено.

- Между эпителиоцитами **почечного канальца** (но не **клубочка**) отсутствуют межклеточные промежутки, следовательно полярные соединения не реабсорбируются.

2. путем активного транспорта и облегченной диффузии

Распределение.

Зависит от гидрофильных, гидрофобных свойств.

Биотрансформация.

Липофильные вещества метаболизируются системой микросомального окисления печени (ферменты эндоплазматического ретикулума) в гидрофильные вещества, которые легко выводятся из организма.

Выведение:

1. фильтрация
2. секреция в проксимальных канальцах
3. реабсорбция в дистальных канальцах (липофильные вещества)

Для лучшего выведения лекарственных средств иногда используют свойство заряженных молекул плохо диффундировать через биологические мембраны. Например, для выведения фенобарбитала (слабая кислота) защелачивают почечный фильтрат с помощью введения гидрокарбоната (при форсированном диурезе).

Фармакодинамика :

Фармакологические эффекты – изменения органов и систем организма при введении лекарственных средств.

Механизмы действия. Мишени:

1. рецепторы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		5 стр из 61

2. ионные каналы
3. ферменты (ингибиторы АХЭ, другие ингибиторы)
4. транспортные системы (антидепрессанты, ингибиторы Na^+/K^+ АТФазы)

Рецепторы – функционально активные макромолекулы или их фрагменты, которые селективно взаимодействуют с определенными веществами (лигандами), из-за чего возникает цепь биохимических реакций в клетке, что приводит к развитию фармацевтических эффектов.

Свойства рецепторов:

1. селективность (определяется строением)
2. лабильность (регулируется лигандами)
3. по локализации в клетке делятся на:
 - мембранные
 - внутриклеточные

Мембранные рецепторы:

1. непосредственно связанные с ионными каналами (Н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы, Гли-рецепторы)
2. непосредственно связанные с ферментами (рецепторы к инсулину, связанные с тирозинкиназой)
3. взаимодействующие с G-белками (G_s , $G_i \rightarrow$ АТФаза, G_q – ФЛС). Характеризуются каскадным усилением сигнала.
 - М-холинорецепторы
 - рецепторы к пептидным гормонам
 - рецепторы к адреналину

Количественные аспекты взаимодействия вещества с рецептором.

Обычно лекарственные вещества образуют нековалентные (ионные, ван-дер-ваальсовы связи), что определяет обратимость взаимодействия.

Аффинность – способность вещества связываться с рецептором.

Аффинитет – прочность связывания вещества с рецептором – количественная характеристика.

Биоэквивалентность – соотношение эффективности различных препаратов, содержащих одно вещество в одной фазе (сходная биодоступность, сходное время достижения максимальной концентрации)

Агонисты – вещества, стимулирующие рецепторы, связывающиеся с ними.

Антагонисты – вещества, связывающиеся с рецепторами, но не стимулирующие их (препятствуют другим веществам).

Внутренняя активность – способность вещества стимулировать рецепторы.

Полные агонисты – вещества, обладающие аффинитетом и максимальной внутренней активностью. Внутренняя активность антагонистов нулевая.

Частичные агонисты – вещества, обладающие аффинитетом, но не обладающие максимальной внутренней активностью (внутренняя активность меньше максимальной).

Агонисты-антагонисты – стимулируют одни и блокируют другие подтипы рецепторов данного вида (например опиоидные рецепторы).

Частичные агонисты – антагонисты полных агонистов.

Пример частичных агонистов:

β -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

Факторы влияющие на фармадинамику и фармакокинетику:

Свойства вещества:

- структура
- физико-химические свойства
- доза или концентрация

4. Возраст

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		6 стр из 61

5. Чувствительность организма к лекарственным веществам меняется в зависимости от возраста. Для разных фармакологических средств закономерности в этом отношении различны. Однако в общем дети и пожилые люди (старше 60 лет) более чувствительны к действию лекарств по сравнению с лицами среднего возраста.
6. Детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах по сравнению со взрослыми. Во-первых, это связано с тем, что у детей масса тела меньше, чем у взрослых. Во-вторых, ко многим фармакологическим веществам дети более чувствительны, чем взрослые. Особенно чувствительны дети к препаратам группы морфина — морфину, этилморфину, кодеину, а также к стрихнину, прозерину и некоторым другим препаратам, в связи с чем в первый период жизни ребенка эти препараты ему вообще не назначают, а если и назначают, то в значительно уменьшенных дозах.
7. С возрастом увеличивается масса тела и одновременно меняется чувствительность детского организма к лекарственным веществам, причем к различным веществам по-разному. Поэтому трудно дать общие рекомендации в отношении дозировки лекарственных веществ для детей. Для того чтобы определить терапевтическую дозу каждого ядовитого или сильнодействующего лекарственного вещества, следует пользоваться Государственной фармакопеей.
8. При назначении лекарственных веществ пожилым людям (старше 60 лет) учитывается их различная чувствительность к разным группам лекарственных средств. «Дозы препаратов, угнетающих центральную нервную систему (снотворные, нейролептические средства, препараты группы морфина, бромиды), а также сердечных гликозидов, мочегонных средств уменьшают до 1/2 дозы взрослого. Дозы других сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств составляют 2/3 дозы взрослого. Дозы антибиотиков, сульфаниламидов и витаминов обычно равны дозам взрослых».
- 9. Масса тела**
10. Действие лекарственного вещества в определенной дозе зависит от массы тела человека, которому оно введено. Естественно, чем больше масса тела, тем больше должна быть доза лекарственного вещества. В отдельных случаях для более точной дозировки лекарственных веществ их дозы рассчитывают на 1 кг массы тела больного.
- 11. Индивидуальная чувствительность**
12. На разных людей одни и те же лекарственные препараты в одинаковых дозах могут действовать в разной степени. Различие в величине эффекта может быть связано с индивидуальными, генетически обусловленными особенностями. На некоторых лиц отдельные лекарственные препараты могут действовать необычным, несвойственным им образом. Так, противотуберкулезное средство изониазид примерно у 10—15% пациентов вызывает полиневриты, курареподобное средство дитилин действует обычно 5—10 мин, а у некоторых людей — 5—6 ч, противомалярийное средство примахин у ряда больных вызывает разрушение эритроцитов (гемолиз), перекись водорода при нанесении на раневую поверхность у некоторых пациентов не вспенивается и т. п.
13. Такого рода необычные реакции на действие лекарственных средств обозначают термином «идиосинкразия» (idios — своеобразный; synkrosis — смешение). Как правило, идиосинкразия связана с генетической недостаточностью определенных ферментов.
- 14. Зависимость действия лекарственных веществ от состояния организма**
15. Лекарственные вещества могут действовать на организм по-разному в зависимости от его функционального состояния. Как правило, вещества стимулирующего типа сильнее проявляют свое действие при угнетении функций того органа, на который они воздействуют, и, наоборот, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения.
16. Действие лекарственных веществ может изменяться в зависимости от патологического состояния организма. Некоторые фармакологические вещества проявляют свое действие только в условиях патологии. Так, жаропонижающие вещества (например, кислота ацетилсалициловая) понижают температуру тела только в случае ее повышения; сердечные гликозиды отчетливо стимулируют деятельность сердца только при сердечной недостаточности.
17. Патологические состояния организма могут изменять действие лекарств: усиливать (например, действие барбитуратов при заболеваниях печени) или, наоборот, ослаблять (например, местноанестезирующие вещества в условиях воспаления тканей снижают свою активность).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		7 стр из 61

1. Основные виды взаимодействия лекарственных препаратов

При одновременном назначении нескольких лекарственных веществ возможно их взаимодействие друг с другом, приводящее к изменению выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических влияний. Взаимодействие лекарственных средств обычно подразделяют на фармакологическое и фармацевтическое.

Фармакологическое взаимодействие основано на изменении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

Фармацевтическое взаимодействие связано с комбинациями различных лекарственных средств, нередко используемых для усиления или сочетания эффектов, полезных в медицинской практике. Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как несовместимость лекарственных средств. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это происходит при одновременном назначении двух или более лекарственных средств (фармакологическая несовместимость). Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (фармацевтическая несовместимость).

2. Фармакологическое взаимодействие

I. Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе всасывания вещества, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбентами (активированным углем, белой глиной) или анионообменными смолами (холестирамин), образование неактивных хелатных соединений или комплексов (по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция и магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта важное значение имеет величина pH среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно влиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Например, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействия веществ на уровне их транспорта через слизистую оболочку кишечника (барбитураты уменьшают всасывание гризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты. Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слои на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их транспорта с белками крови. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, индометацин и бутадиион высвобождают из комплекса с белками плазмы антикоагулянты непрямого действия, что повышает концентрацию свободных антикоагулянтов и может привести к кровотечению.

Некоторые лекарственные вещества способны взаимодействовать на уровне биотрансформации веществ. Есть препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин и др.). На фоне их действия биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно.

Это снижает выраженность и продолжительность их эффекта. Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, противоподагрический препарат аллопуринол повышает токсичность противоопухолевого препарата меркаптопурина.

Выведение лекарственных веществ также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		8 стр из 61

зависит от значения pH первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используется натрия гидрокарбонат, а для подкисления - аммония хлорид.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может меняться на нескольких этапах одновременно.

II. Фармакодинамический тип взаимодействия. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. В случае синергизма взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта. Синергизм лекарственных веществ может проявляться простым суммированием или потенцированием конечного эффекта. Суммированный (аддитивный) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих веществ, то это свидетельствует о потенцировании.

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют антагонизмом. По аналогии с синергизмом он может быть прямым и косвенным.

Кроме того, выделяют синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются.

III. Химическое или физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот - протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним (физико-химическое взаимодействие). Примером химического взаимодействия является образование комплексов. Так, ионы меди, ртути, свинца, железа и кальция связывают пеницилламин.

4. Иллюстративный материал: электронные слайды

5. Литература: приложение 1

6. Контрольные вопросы:

1. Основные понятия фармакологии
2. Разделы фармакологии
3. Этапы получения лекарственного средства

4. В чем преимущество перорального введения лекарств?

5. Какие лекарственные формы вводят перорально?

Как влияет пища на всасывание лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте?

6. Каким образом меняется фармакодинамика лекарственных средств в зависимости от возраста?

7. Каким образом меняется фармакодинамика лекарственных средств в зависимости от генетических особенностей организма?

8. Что такое плацебо?

9. Дайте определение фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств

10. Дайте определение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств

11. Дайте определение химического взаимодействия лекарственных средств

Тема 2: Средства, влияющие на афферентную иннервацию. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель лекции: дать студентам понятие о средствах, влияющих на афферентную иннервацию

Тезисы лекции:

Нервная система состоит из центрального и периферического отдела.

Центральная нервная система (ЦНС) включает в себя головной и спинной мозг. Периферическая нервная система состоит из афферентных (чувствительных) и эфферентных нервов.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		9 стр из 61

Афферентные нервы передают в ЦНС информацию о состоянии внутренних органов и изменениях окружающей среды. В окончаниях афферентных нервов имеются специальные рецепторы, реагирующие на определённые раздражители (температуру, свет, запах и др.).

По эфферентным нервам из ЦНС к исполнительному органу поступают импульсы, вызывающие определённые изменения в его деятельности.

Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервных окончаний, подразделяются на следующие группы:

1.ЛВ, препятствующие восприятию или проведению импульсов чувствительными нервами:

- местные анестетики,
- вяжущие средства,
- обволакивающие средства,
- адсорбирующие средства.

2. ЛВ, возбуждающие (раздражающие) чувствительные нервные окончания:

- раздражающие средства.

I. Местноанестезирующие средства (местные анестетики) – временно устраняют болевую чувствительность, вызывая при повышении концентрации полный сенсорный блок.

1879 г. – русский учёный В.К.Анреп обнаружил анестезирующие свойства кокаина.

1890 г. – выявлено м/а действие синтетического соединения пара-аминобензойной кислоты, названного анестезином.

1905 г. – синтезирован новокаин.

Виды местной анестезии:

- поверхностная (терминальная) – м/а на поверхности слизистых оболочек, реже – кожи;
- проводниковая – м/а, предусматривающая введение анестетика в область нервного ствола;
- инфильтрационная – м/а, предусматривающая послойное пропитывание тканей в области предстоящей операции:

- эпидуральная – анестетик вводится в эпидуральное пространство (узкая щель между надкостницей позвонков и твёрдой оболочкой с/м), где приходит в соприкосновение с корешками спинного мозга. При этом целостность твёрдой оболочки с/м не нарушается;

- спинномозговая – м/а, предусматривающая прокалывание твёрдой и мягкой оболочки с/м и введение анестетика в с/м канал;

- внутрикостная – м/а, предусматривающая пропитку анестетиком трубчатой кости.

Местный анестетик должен обладать следующими свойствами:

- обладать высокой анестезирующей активностью,
- действовать продолжительное время,
- не раздражать ткани,
- не обладать токсическим эффектом,
- хорошо растворяться в воде,
- вызывать сужение сосудов,
- быть совместимым с сосудосуживающими средствами,
- не разрушаться при стерилизации.

Осложнения местной анестезии:

- аллергические реакции до анафилактического шока,
- судороги,
- паралич дыхательной мускулатуры.

Препараты:

- анестезин – не растворим в воде – порошок для приема внутрь, присыпки, мази. Входит в состав препаратов «Меновазин», «Ампровизоль» и др.;

- новокаин (прокаин) – порошок, 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, р-ры в ампулах, 5% и 10% мазь, суппозитории ректальные;

- лидокаин (ксикаин) – 1%, 2%, 4%, 10% р-ры в ампулах, 10% дозированный спрей, 1% гель для наружного применения;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		10 стр из 61

- тримекаин– 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 5% р-ры в амп.;
- пиромекаин – 0,5%, 1%, 2%, 5% р-ры в ампулах, 5% мазь;
- дикаин– 0,3% р-р для глазных капель, плёнки глазные;
- бупивакаин - 0,25%, 0,5% р-ры для инъекций, 0,55 р-р для субарахноидального введения;
- мепивакаин– 1%, 1,5%, 3% р-ры ,
- артикаин – 1% и 2% р-ры для инъекций,
- ропивакаин – р-ры различной концентрации.

Лидокаин и тримекаин кроме анестезирующего, обладают ещё антиаритмическим действием и применяются как препараты выбора при желудочковых аритмиях.

II. Вяжущие ЛС –вызывают осаждение белков и уплотнение поверхности слизистой оболочки. Вяжущими свойствами обладают многие в-ва растительного происхождения, а также препараты алюминия, висмута, свинца и др.

Средства растительного происхождения:

- танин – порошок, 4% спиртовой раствор для местного применения,
- танальбин – порошок; тансал – табл.,
- кора дуба, трава зверобоя, плоды черники, черёмухи, череды, листья шалфея и др. – отвары, настои, натойки, спиртовые р-ры;
- рекутан, ротокан – р-ры во флаконах;
- алором – линимент,
- ликвиритон – табл. и другие средства.

Препараты алюминия:

- алюминия гидроокись – табл., суспензия для приёма внутрь,
- альмагель(альмагель А) - суспензия для приёма внутрь,
- маалокс, гастал, фосфалюгель, сукральфат, квасцы и др.

Общие побочные эффекты:

- диспепсия,
- аллергические реакции.

Препараты висмута:

- висмута субнитрат основной – порошок, мазь;
- викалин, викаир, де-нол – табл.,
- ксероформ, дерматол – мази.

Общие побочные эффекты:

- окрашивание кала в чёрный цвет,
- учащение стула, тошнота.

III. Обволакивающие ЛС – предохраняют слизистую оболочку от раздражения.

Препараты:

- семена льна, крахмал – слизи,
- отвар из овсяной крупы.

IV. Адсорбирующие ЛС –тормозят всасывание ядов слизистой оболочкой ЖКТ, препятствуя развитию токсического действия.

Препараты:

- уголь активированный (карболен) – табл.,
- энтеросорбент – гранулы для приготовления суспензии,
- полифепан – порошок для приёма внутрь,
- полисорб МП – порошок для нанесения на рану.

Общие побочные эффекты:

- окрашивание кала в чёрный цвет,
- запоры.

V. Раздражающие ЛС – вызывают положительный терапевтический эффект при определённых состояниях - восстановление сознания при обмороке, уменьшение боли, воспалительной реакции.

Применяют спиртовые компрессы, линименты.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		11 стр из 61

Лекарственные средства:

- листья мяты перечной – настой, настойка, табл.,
- ментол – спиртовой р-р, капли. Входит в состав многих ЛС,
- валидол – табл.,
- горчичники,
- терпентинное масло – в составе мазей, линиментов,
- скипидарная мазь,
- спирт муравьиный – наружно,
- горечи – настойка полыни, плантаглоцид и др.

Общие побочные эффекты:

- аллергические реакции.

4. Иллюстративный материал: электронные слайды

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы:

1. Определение и классификация ЛС, угнетающих афферентную иннервацию.
2. Определение и классификация ЛС, стимулирующих афферентную иннервацию.

Тема 3: Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Холинергические средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: дать студентам понятие о средствах, влияющих на эфферентную иннервацию

Тезисы лекции:

1. Холинопозитивные средства

К лекарственным средствам, усиливающим передачу возбуждения в холинергических синапсах, относят холиномиметики, стимулирующие холинорецепторы, и ингибиторы ацетилхолинэстеразы - антихолинэстеразные средства.

Классификация холиномиметиков основана на их способности возбуждать мускариновые (М) и никотиновые (Н) холинорецепторы. При этом ацетилхолин и карбохолин являются М-и Н-холиномиметиками. В группу М-холиномиметиков входят пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин, цисаприд, аминопиридин. В группу Н-холиномиметиков - лобелина гидрохлорид и цититон.

Антихолинэстеразные средства подразделяются на группы обратимого (фазостигмина салицилат, галантамина гидрохлорид, прозерин (неостигмин), пиридостигмина бромид (калимин), оксазил, хинотилин, дистигмина бромид, аминостигмин, амиридин, такрин) и необратимого (армин) действия. Ранее выпускавшиеся препараты - фосфатол, хлорофталм, пиропфос, хлоросфол - исключены из списка лекарственных средств.

Реактиваторы холинэстеразы: дипириксим, аллоксим, изонитрозин, диэпиксим.

Пилокарпин применяется местно в виде глазных капель при глаукоме. В связи с высокой токсичностью для резорбтивного действия не используется. Ацеклидин применяется для лечения глаукомы, при атонии мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта и матки; сужает зрачок и снижает внутриглазное давление. Цисаприд используется при атонии кишечника. Аминопиридин применяют в качестве антагониста недеполяризующих миорелаксантов в целях устранения остаточного мышечного паралича.

Лобелин и цититон, стимулируя Н-холинорецепторы каротидных клубочков, рефлекторно активируют дыхательный центр продолговатого мозга и повышают АД за счет возбуждения симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Применяются внутривенно для стимуляции дыхания (при сохранении рефлекторной возбудимости дыхательного центра); их действие кратковременно. Используются редко. Относительно редко в медицине применяется карбохолин (стойкий аналог ацетилхолина). В спектре его фармакологической активности преобладают М-холиномиметические эффекты.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		12 стр из 61

Фармакологические вещества, способные инактивировать холинэстеразу, приводит к накоплению ацетилхолина, выделяющегося в окончаниях холинергических нервов, и усиливают его действие на органы и ткани.

Антихолинэстеразные средства используются для лечения глаукомы, при атонии кишечника и мочевыводящих путей, миастении, в качестве антагониста курареподобных веществ антидеполяризующего действия, для лечения остаточных явлений центральных параличей. Для резорбтивного действия применяют малотоксичные средства - прорезин и галантамин (последний препарат лучше проникает через гематоэнцефалический барьер).

Побочные эффекты: гиперсаливация, миоз, тошнота, понос, частое мочеиспускание, брадикардия, бронхоспазм, рвота, головокружение, атаксия.

Реактиваторы холинэстеразы применяют при отравлении фосфорорганическими средствами (хлорофос, тиофос). При отравлении фосфорорганическими средствами наблюдаются сужение зрачков, гиперсаливация, бронхорея, потливость, понос, снижение АД, судороги, т. е. все эффекты связаны с возбуждением холинорецепторов.

Кроме реактиваторов холинэстеразы, применяются и холинолитики (атропин, тропацин, апрофен).

2. Холинонегативные средства (холинолитики, холиноблокаторы)

Лекарственные средства, угнетающие передачу возбуждения в холинергических синапсах, называются холиноблокаторами. Они классифицируются по способности блокировать М- и Н-холинорецепторы. Так, циклодол (тригексифенидил) является избирательным блокатором М- и Н-холинорецепторов (холинолитик центрального действия, применяющийся для лечения паркинсонизма).

К группе М-холиноблокаторов (антихолинергических атропиноподобных средств) относятся как препараты группы атропина и платифиллина (атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид, платифиллина гидротартрат), так и синтетические холинолитики (спазмолитин, апрофен, арпенал, метацин, ипратропиум бромид (атровент), тровентол, гастроцепин).

Блокаторы Н-холинорецепторов подразделяют на две группы: средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы) - бензогексоний, пентамин, димеколин, имехин, гигроний, кватерон, камфоний, пахикарпин, пирилен, темегин; и средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные вещества, периферически действующие миорелаксанты).

Курареподобные вещества делятся в свою очередь на недеполяризующие - тубокурарина хлорид, диплацин, пиркуроний, квалидил, диоксоний, ардуан (нипекуроний бромид), норкурон, мелликтин, атракуриум; и деполяризующие - дитилин (листенон, суксаметоний). Адренотропные средства влияют на передачу возбуждения в адренергических синапсах.

4. Иллюстративный материал: электронные слайды

5. Литература: приложение 1

6. Контрольные вопросы:

1. ЛС , угнетающие передачу возбуждения в холинергических синапсах
2. Применение антихолинэстеразных препаратов
3. Классификация холиномиметиков
4. Классификация средств, влияющих на эфферентную нервную систему (холиномиметики, холинолитики, ганглиоблокаторы, миорелаксанты, адреномиметики, адренолитики, симпатолитики).
5. М-холиномиметики прямого и непрямого действия: механизмы действия, фармакокинетика, фармакодинамика, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания.

Тема 4: Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: : дать студентам понятие о средствах, влияющих на эфферентную иннервацию. Адренергические средства.

Тезисы лекции:

1. Классификация адренотропных средств

QOŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		13 стр из 61

А. Адренопозитивные средства (адреномиметики), усиливающие передачу возбуждения в адренергических синапсах.

I. Адреномиметические средства прямого действия, действующие непосредственно на адренорецепторы:

стимулирующие альфа- и бета-адренорецепторы: адреналина гидрохлорид (эпинефрин) (альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2), норадреналина гидротартрат (альфа-1, альфа-2, бета-1);

стимулирующие преимущественно альфа-адренорецепторы: мезатон (фенилэфрин) (альфа-1), нафтизин (нафазолин) (альфа-2), галазолин (ксилометазон) (альфа-2), клофелин (клонидин) (альфа-2), фетанол (альфа-1);

стимулирующие преимущественно бета-адренорецепторы: изадрин (изопреналин) (бета-1, бета-2), сальбутамол (бета-2), фенотерол (бета-2), тербуталин (бета-2), добутамин (бета-1), орципреналина сульфат (алупент) (бета-1, бета-2), кленбутерол (бета-2), гексопреналин (ипрадол, гинипрал) (бета-2).

II. Адреномиметические средства непрямого пресинаптического действия, усиливающие высвобождение норадреналина (симпатомиметики): эфедрина гидрохлорид.

Б. Адренергические средства, ослабляющие передачу возбуждения в адренергических синапсах (адренонегативные, адренолитики, адреноблокаторы). **I. Адреноблокирующие средства прямого действия,** действующие непосредственно на адренорецепторы:

блокирующие альфа-адренорецепторы: фентоламин (альфа-1, альфа-2), тропafen (альфа-1, альфа-2), дигидроэрготоксин (альфа-1, альфа-2), празозин (альфа-1), пирроксан (альфа-1, альфа-2), бупироксан (альфа-1, альфа-2), доксазозин (альфа-1), ницерголин (сермион) (альфа-1, альфа-2);

блокирующие бета-адренорецепторы с элементами внутренней симпатомиметической активности - оксипренолол (тразикор) (бета-1, бета-2), пиндолол (вискен) (бета-1, бета-2), бопиндолол (сандонорм) (бета-1, бета-2).

Без внутренней симпатомиметической активности - анаприлин (бета-1, бета-2), атенолол (бета-1), метопролол (корвитол) (бета-1), таменолол (корданум) (бета-1), бетаксол (бета-1), тимолол (бета-1, бета-2), надолол (бета-1, бета-2). II.

Блокирующие альфа- и бета-адренорецепторы: лобеталол (альфа-1, бета-1, бета-2), проксодолол (альфа-1, бета-1, бета-2).

Вышеперечисленные бета-блокаторы можно еще сгруппировать по следующему принципу:

некардиоселективные: анаприлин, оксипренолол, пиндолол, бопиндолол, надолол, тимолол;

кардиоселективные: атенолол, метопролол, таменолол, бетаксол.

В. Средства пресинаптического действия, угнетающие передачу с адренергических нейронов (симпатолитики): октадин (гуанедин), резерпин и др.

2. Особенности действия адренотропных средств

Адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, увеличивая при этом потребление миокардом кислорода. Среднее артериальное давление обычно повышается. Расширяется зрачок, снижается внутриглазное давление, расширяются бронхи и устраняется бронхоспазм. Стимулируются гликогенолиз и липолиз. Оказывает незначительное возбуждающее действие на центральную нервную систему. Применяется при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях немедленного типа (внутривенно), для купирования бронхоспазма и устранения атриовентрикулярного блока (подкожно, внутримышечно), в случае остановки сердца (интракардиально), при открытоугольной форме глаукомы (в полость конъюнктивы).

Норадреналин при внутривенном капельном введении способствует энергичному повышению артериального давления, в связи с чем применяется при критическом его снижении (коллапс).

Мезатон в сравнении с норадреналином более стоек, может быть назначен внутрь, подкожно и внутривенно. Применяется в качестве вазопрессорного средства (в том числе местно - для лечения ринитов, открытоугольной формы глаукомы). Нафтизин и галазолин используют только местно при острых ринитах.

Изадрин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, повышает систолическое артериальное давление (среднее артериальное давление снижается в связи с уменьшением периферического сопротивления) и улучшает атриовентрикулярную проводимость, обладает

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		14 стр из 61

бронхолитическим действием. Применяется для купирования бронхоспазма, при атриовентрикулярном блоке.

Сальбутамол, фенотерол, тербуталин, кленбутирол, гексопреналин отличаются от изадрина значительно меньшим действием на сердечно-сосудистую систему, большей продолжительностью эффекта, возможностью перорального и парентерального введения. Применяются в качестве бронхолитиков и для снятия сократительной активности миомерия. Добутамин за счет выраженного положительного инотропного действия применяется в качестве кардиотонического средства при сердечной недостаточности (см. Кардиотоники).

Эфедрин по фармакологическим свойствам аналогичен адреналину, но действие его на системную гемодинамику более продолжительное (в 7-10 раз); при частом повторном введении характерна тахифилаксия; обладает выраженным стимулирующим влиянием на ЦНС. Устойчив при приеме внутрь. Применяется в качестве бронхолитика, для лечения ринита, при атриовентрикулярном блоке, для расширения зрачка.

Наиболее важный фармакологический эффект фентоламина, тропифена, эрготамина и других препаратов этой группы - расширение периферических сосудов, в связи с чем они в основном используются при различных нарушениях периферического кровообращения (эндартериит, болезнь Рейно). Показаны при феохромоцитоме, гипертензивных кризах.

Недостатком неселективных альфа-адреноблокаторов является способность провоцировать развитие тахикардии в связи с нарушением авторегуляции выделения норадреналина в адренергетических синапсах.

Празозин лишен этих недостатков, его гипотензивное действие не сопровождается тахикардией. Применяется для лечения гипертензивных состояний.

Анаприлин вызывает брадикардию, уменьшает силу сердечных сокращений, сердечный выброс и атриовентрикулярную проводимость, влияет на автоматизм; при длительном применении приводит к снижению АД как за счет уменьшения сердечного выброса, так и за счет уменьшения периферического сосудистого сопротивления вследствие блокады РАЛС. Применяется для лечения стенокардии, гипертонической болезни, сердечных аритмий. Побочные эффекты: сердечная недостаточность, сердечный блок, повышение тонуса периферических сосудов, бронхоспазм.

Селективные бета-адреноблокаторы - атенолол и метопролол - реже провоцируют бронхоспазм и повышение тонуса периферических сосудов, развитие которых связано с бета-2-блокирующим действием бета-адреноблокаторов.

Оксипренолол и таменолол в меньшей степени, чем вещества без внутренней симпатомиметической активности, влияют на углеводный и жировой обмен, реже вызывают избыточный отрицательный хроно- и инотропный эффекты. Применяют их по тем же показаниям, что и анаприлин.

Октадин вызывает стойкое снижение АД, сужение зрачка и снижение внутриглазного давления, не проникает через гематоэнцефалический барьер. В отличие от октадина резерпин, ослабляя адренергическую передачу в ЦНС, оказывает на нее угнетающее действие, проявляющееся в развитии седативного и слабого антипсихотического действия. Применяются симпатолитики для лечения гипертонической болезни ограниченно.

4.Иллюстративный материал: электронные слайды

5. Литература: приложение 1

6.Контрольные вопросы:

1. Классификация средств, влияющих на эфферентную нервную систему (адреномиметики, адренолитики, симпатолитики).

Тема 5. Общие принципы проведения химиотерапии. Антибиотикорезистентность. Антисептические и дезинфицирующие средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		15 стр из 61

Цель: Ознакомить студентов с антисептическими и дезинфицирующими средствами, принципами проведения химиотерапии и борьбе с антибиотикорезистентностью.

Тезисы лекции:

История:

- И. Земельвейтс (1847) - применение белильной извести в качестве антисептика для профилактики послеродового сепсиса

- Россия: белильная известь для обработки рук хирурга

I. Дезинфицирующие (антисептические) средства

Используются наружно или для введения в полости тела; для обработки рук, инструментария, помещений. Обладают широким спектром действия (ШСД), неизбирательны (действуют на клетки микроорганизмов, макроорганизмов).

II. Химиотерапевтические средства (избирательны в отношении микроорганизмов)

- 1) антибактериальные
- 2) противоспирохетозные
- 3) противопротозойные
- 4) противогрибковые
- 5) противовирусные

Средства, применяемые в асептике и антисептике.

Асептика и антисептика как единый комплекс мероприятий.

АСЕПТИКА - это комплекс профилактических хирургических мероприятий, направленных на предупреждение попадания инфекции в рану. Этого можно добиться путем стерилизации всего того, что с ней соприкасается. Асептику предложил немецкий хирург Бергман. Бергман предложил физические методики обеззараживания - кипячение, обжигание, автоклавирование.

Асептика и антисептика представляют собой единый комплекс мероприятий, их нельзя разделить.

Антисептические и дезинфицирующие средства. Антисептическими (от греч. «против гниения») называют противомикробные средства, которые задерживают развитие микроорганизмов, а дезинфицирующими - вещества, которые убивают микробы. Соответственно этому различают бактериостатическое действие, когда происходит остановка развития микроорганизмов, и бактерицидное действие, когда микроорганизмы полностью погибают. Между антисептическими и дезинфицирующими веществами принципиальной разницы нет, так как всякое противомикробное средство в зависимости от условий применения в одних случаях может вызвать задержку развития микроорганизмов, а в других - его гибель.

По способам применения различают средства для антисептического воздействия на кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных, мочевыводящих путей и т.д. По химическому строению антисептики распределяются по классам химических соединений, к которым они относятся, что отражает механизм их действия.

Группа галогенов:

Хлорамин Б. Обладает антисептическим действием. Применяют при лечении инфицированных ран (промывание, смачивание тампонов и салфеток 1-2 % растворами), дезинфекции рук (0,25-0,5 %), и дезинфекции неметаллического инструмента. Для обеззараживания предметов ухода и выделений при брюшнотифозной, паратифозной, холерной и других инфекциях кишечной группы и при капельных инфекциях (скарлатина, дифтерия, грипп и др.) применяют 1-2-3 % растворы, при туберкулезной инфекции -5%.

Пантоцид, форма выпуска - таблетки, каждая содержит 3 мг активного хлора. Применяют для дезинфекции рук (1-13 % растворы), спринцевания и обработки ран (0,1-0,5 %), для обеззараживания воды (1-2 таблетки на 0,5-0,75 л воды), которое происходит в течение 15 минут.

Йод - получают из золы морских водорослей и буровых нефтяных вод. Различают 4 группы препаратов йода: 1) содержащие элементарный йод (раствор йода спиртовой, раствор Люголя); 2) неорганические йодиды (калия йодид, натрия йодид); 3) органические вещества, отщепляющие элементарный йод (йодоформ, йодиол); 4) йодосодержащие органические вещества (рентгеноконтрастные препараты).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		16 стр из 61

Наружно растворы йода используют как противомикробное средство для обработки ран, подготовки операционного поля, и т.п., оказывая раздражающее действие могут вызвать рефлекторные изменения в деятельности организма.

Окислители:

Перекись водорода (пергидроль) – это раствор перекиси водорода 3 % и раствор перекиси водорода 27,3-31 % (концентрированный). При соприкосновении с органическими веществами и щелочами перекись водорода разлагается с выделением газообразного кислорода, который обладает антисептическими свойствами и способствует механической очистке тканей. Применяют как антисептическое средство для полосканий и промываний при ангине, стоматитах, отитах, а также при обработке ран в растворах из расчета 1 чайная ложка или 1 столовая ложка 3 % раствора на стакан воды.

Калия перманганат (калий марганцовокислый, «марганцовка»), является сильным окислителем, от чего зависят его антисептические свойства. Применяют в водных растворах для полоскания рта и горла (0,02-0,1 %), для смазывания ожоговых и язвенных поверхностей (2-5 %), для промывания ран (0,1-0,5 %), для спринцевания при гинекологических и урологических заболеваниях (0,02-0,1 %), в той же концентрации для промывания желудка при некоторых отравлениях.

Кислоты:

Кислота салициловая. Применяют наружно как антисептическое средство в присыпках (2-5 %) и 1-10 % мазях, пастах, спиртовых растворах для смазывания кожи (салициловый спирт), втирания - в область воспаленных суставов, для протирания кожи - при зуде, себорее.

Кислота борная. Применяют в виде мазей и в присыпках при заболеваниях кожи, а также в виде спиртового раствора для закапывания в уши.

Паста Теймурова - содержит борную и салициловую кислоту, окись цинка, формалин, ацетат свинца, тальк, глицерин, мятное масло. Применяют как дезинфицирующее, подсушивающее и дезодорирующее средство при потливости, опрелости кожи.

Красители:

Метиленовый синий водный раствор имеет синий цвет. Применяют наружно при ожогах, пиодермии, фолликулитах и т.п. При циститах, уретритах промывают водными растворами (0,02 %). Растворы метиленового синего вводят в вену при отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом.

Бриллиантовый зеленый применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,1-2 % спиртового или водного раствора при пиодермии, блефарите для смазывания краев век.

Риванол (этакридина лактат), желтый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Оказывает противомикробное действие, главным образом при инфекциях, вызванных кокками, особенно стрептококками. Применяют как наружное профилактическое и лечебное средство в хирургии, гинекологии, урологии, офтальмологии, отоларингологии.

Дегти, смолы, продукты переработки нефти, растительные бальзамы:

Деготь березовый - продукт переработки наружной части коры березы. Содержит фенол, толуол, ксилол, смолы и другие вещества. Применяют наружно при лечении кожных заболеваний в виде 10-30 % мазей, линиментов. Как составная часть входит в мази Вилькинсона, Вишневского и др. При длительном применении дегтя может наблюдаться раздражение кожи и обострение экзематозного процесса.

Бальзам Вишневского - состав: дегтя 3 части, ксероформа 3 части, масла касторового 94 части. Применяется при лечении ран, язв, пролежней и т.д. Обладает антисептическими свойствами, оказывает слабое раздражающее действие, способствует процессу регенерации.

Мазь Вилькинсона - дегтя жидкого 15 частей, кальция карбоната (мела осажденного) 10 частей, серы, очищенной 15 частей, мази нафталиновой 30 частей, мыла зеленого 30 частей, воды 4 части. Применяют наружно как антисептическое средство при чесотке и грибковых заболеваниях кожи.

Ихтиол - аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла. Почти черная сироповидная жидкость, содержит 10,5 % связанной серы. Оказывает противовоспалительное действие, местно-обезболивающее и некоторое антисептическое. Применяют при заболеваниях кожи, при невралгиях, артритях и др. в виде мази или водно-спиртовых примочек. При заболеваниях органов малого таза

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		17 стр из 61

(простатит, метрит и т.д.) назначают ихтиоловые свечи или тампоны, смоченные 10 % глицериновым раствором ихтиола.

Бальзам Шостаковского (винилин) применяют при фурункулах, карбункулах, трофических язвах, гнойных ранах, маститах, ожогах, отморожениях и воспалительных заболеваниях. Способствует очищению ран, регенерации тканей и эпителизации. Назначают наружно для смачивания салфеток и непосредственного нанесения на раневую поверхность и в виде 20,% растворов в масле, а также мази. Внутрь назначают при язвенной болезни желудка, гастритах, колитах, оказывает обволакивающее, противовоспалительное, а также бактериостатическое действие (желатиновые капсулы).

К химиотерапевтическим лекарственным средствам относятся синтетические антибактериальные средства различного химического строения. Химиотерапевтическими препаратами называют лекарственные вещества различного происхождения, обладающие способностью в условиях организма оказывать преимущественно избирательное действие на возбудителей инфекционных, паразитарных и вирусных заболеваний, а также на опухолевые клетки.

1. Основные принципы химиотерапии

Оптимальный лечебный эффект и предупреждение побочного действия химиопрепаратов определяются нижеперечисленными принципами их рационального использования.

I. Раннее начало лечения.

II. Выбор препарата после установления типа возбудителя (до установления природы возбудителя назначают препараты широкого спектра действия).

III. Назначение химиопрепаратов с учетом спектра действия и чувствительности к ним возбудителя.

IV. Выбор наиболее эффективного способа введения.

V. Использование лекарств в оптимальных дозах и с оптимальной частотой введения для поддержания постоянной действующей концентрации препарата в крови и тканях.

VI. Обеспечение терапевтического действия в течение нескольких дней после ликвидации клинических симптомов заболевания (во избежание рецидива болезни).

VII. Повышение эффективности химиотерапии за счет применения препаратов в комбинациях.

VIII. Предупреждение и своевременное устранение всевозможных побочных эффектов в рамках избранной химиотерапии.

IX. Сочетание химиопрепаратов со средствами патогенетической и симптоматической терапии в целях активации механизмов защиты микроорганизма.

Снижение эффективности антибиотикотерапии при обусловлено лекарственной устойчивостью микроорганизмов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов обусловлена: 1) длительностью курса проводимой антибиотикотерапии; 2) нерациональным, без должных показаний, применением антибиотиков; 3) применением препарата в малых дозах; 4) краткосрочным курсом антибиотикотерапии. Немалое значение в увеличении устойчивости микроорганизмов к антибиотикам имеет бесконтрольное применение антибиотиков больным, особенно таблетированных препаратов.

Установлено, что скорость развития и степень выраженности антибиотикорезистентности зависят, как от вида антибиотика, так и от микроорганизмов. Поэтому перед проведением антибиотикотерапии необходимо определять чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение I

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются дезинфицирующие средства?
2. Как классифицируются антисептические средства?
3. Какие требования предъявляются к антисептическим и дезинфицирующим средствам?

Тема 6. Химиотерапевтические средства. Антибиотики. В-лактамы. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными антибиотиками.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		18 стр из 61

Тезисы лекции:

- 1929-А.Флеминг открыл пенициллин
- 1944-З.Ваксман открыл стрептомицин (противотуберкулезное)
- 1942-З.В.Ермольева получила первый отечественный пенициллин

Классификация: Антибиотики: (антибактериальные средства)

По источнику получения	биосинтетические полусинтетические синтетические (синтетические антибактериальные средства)- сульфаниламиды, фторхинолоны	
По химическому строению	β -лактамы тетрациклины макролиды, азалиды полимиксины аминогликозиды	
По характеру антибактериального действия	бактериостатические	макролиды тетрациклины левомецетин
	бактерицидное	пенициллин цефалоспорины полимиксин аминогликозиды все β -лактамы азитромицин рифампицин
По механизму антибактериального действия	нарушение синтеза клеточной стенки	β -лактамы карбапенемы гликопептиды
	нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	полимиксины
	нарушение синтеза РНК	рифампицин
	нарушение синтеза белка на уровне рибосом	тетрациклины левомецетин макролиды азалиды аминогликозиды линкозамиды
По спектру действия	широкого спектра действия	цефалоридин
	ограниченного спектра действия	пенициллины
	узкого спектра действия	

β -лактамы

- пенициллины (биосинтетические, полусинтетические)
- цефалоспорины
- карбапенемы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		19 стр из 61

- монобактамы

Механизм действия:

- угнетение синтеза пептидогликана клеточной стенки в период митоза.

Биосинтетические (естественные) пенициллины.

бензилпенициллин

- действует на Г+ кокки, Г- кокки, клостридии, возбудителя сибирской язвы, haemophilus, c. diphtheriae, трепонемы и боррелии
- действует только на стафилококки, не продуцирующих β-лактамазу
- эффективен при внутривенном и внутримышечном введении
- не проникает через ГЭБ, но проникновение возможно при менингитах
- не кислотоустойчив (нельзя принимать внутрь)
- малоэффективен при частом применении (снижается эффективность за 5 суток)

бициллин-1

- МПК в течение 7-10 дней

бициллин-5

- бициллин-1 200000 ЕД+новокаиновая соль бензилпенициллина 300000 ЕД
- вводится 1 раз в месяц – лечение сифилиса

феноксиметилпенициллин

- не разрушается в кислой среде желудка (эффективен при приеме внутрь)

Полусинтетические пенициллины

ампициллин

- ШСД (+кишечная группа)
- прием внутрь, парентерально
- неустойчив к β-лактамазе

амоксциллин

- устойчив к β-лактамазе (+стафилококк, продуцирующий β-лактамазу)

оксациллин

- внутрь (кислотоустойчив)
- принимают 4 раза в сутки

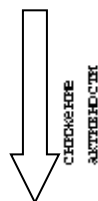
карбенициллина динатриевая соль

Азлоциллин

действует на P.aeruginosa

Мезлоциллин

Карбенициллин



В-лактамаза ингибиторлары:

- **клавулан қышқылы (+ амоксициллин = агментин)**
- **сульбактам**
- **тазобактам**

Ампициллин + оксациллин = Ампиоктар

3) цефалоспорины

Первого поколения	широкий спектр действия – действуют практически на все м/о бактерицидное действие препараты: цефалоридин, цефалексин (цепорекс)
--------------------------	---

OŃTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		20 стр из 61

Второго поколения	действуют также на Enterobacteriae индолпозитивный Proteus
третьего поколения	меньше действуют на Г- действуют на Pseudomonas aeruginosa
четвёртого поколения	действуют в основном на Г ⁺ -цефепим цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотаксим, моксалактам цефалексин и цефаклор эффективны при приеме внутри цефокситин действует на Bacteroides

4) **карбапенемы**

Имипинем

- устойчив к β-лактамазе
- разрушается дегидропептидазой (в канальцах почек)→комбинируют с её блокатором – циластатином (имипинем+циластатин=тиенам)
- назначается 1 раз в 6 часов
- Меропенем (меронем)
- не разрушается в почках
- вводится внутривенно
- применяется в хирургической реанимации

5) **монобактамы**

Азтреонам

- действует на Г-→используется при атипичных пневмониях, неспецифических инфекциях мочеполовых путей

Отрицательные черты β-лактамов:

- аллергия (перекрестная)
- бактерицидное действие – эндотоксический шок, реакция обострения (повышение температуры до 39-39,5 в течение суток – эффективность ЛВ)
- нефротоксичность (максимальна у цефалоспоринов первого поколения)
- ШСД пропорциональна возможности развития суперинфекции: дисбактериоза, кандидомикоза, кандидосепсиса, аспергиллёза

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Как классифицируются антибактериальные антибиотики?
- Каковы механизмы действия антибиотиков?
- Какие требования предъявляются к антибиотикам?

Тема 7. Химиотерапевтические средства. Антибиотики. Макролиды. Аминогликозиды. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными антибиотиками.

Тезисы лекции:

Макролиды:

Эритромицин

- действует на Г⁺, некоторые Г- кокки, Chlamydia, Rickettsia, Treponema, Borrelia
- аб резерва
- угнетает поздние этапы внутриклеточного синтеза белка
- накапливается в ФЦ

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		21 стр из 61

- действует 6 ч.

Отрицательные черты:

- аллергия
- гепатотоксичность (нарушение структурной целостности гепатоцитов)

Кларитромицин

- более активен, чем эритромицин (в 2-4 р)

Рокситромицин

- ШСД (+ Г- enterobacter)

Азалиды:

Азитромицин (сумамед)

- высокая эффективность в отношении Г- кокков, возбудителей атипичных пневмоний (mycoplasma)
- x100 сильнее эритромицина накапливается в фагоцитах – повышение их активности
- применяется 1 раз в 1-2 дня (более активен)

Линкозамиды:

- линкомицин

Отрицательные черты:

- быстрое развитие резистентности и макроорганизма
- действует на Bacteroides и другие анаэробы
- накапливается в костной ткани (хорошо применять при остеомиелите)

Клиндамицин:

- накапливается в костной ткани
- бактериостатическое действие
- внутрь и парентерально
- более активен, чем предшественник
- медленнее развивается резистентность

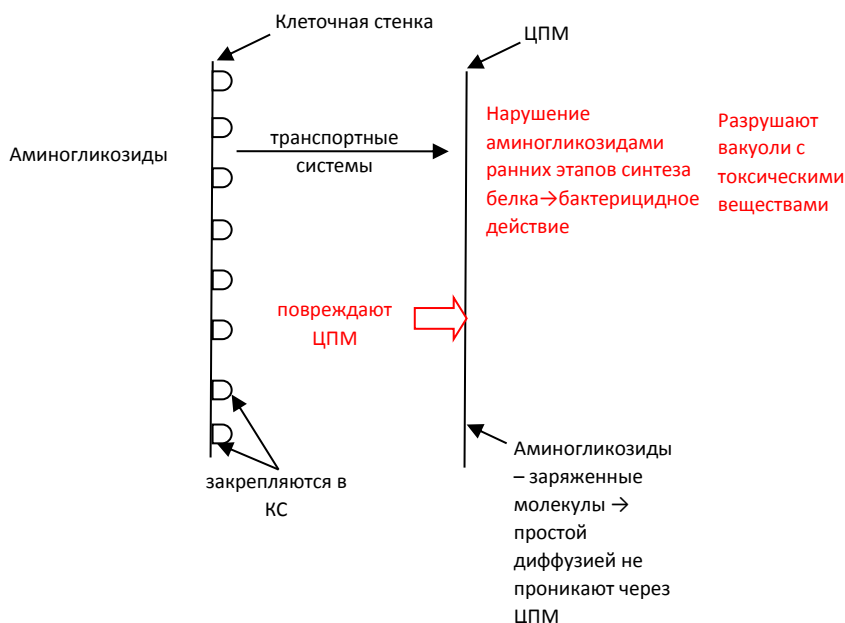
Отрицательные черты:

- возможно развитие псевдомембранозного колита

Аминогликозиды

- ШСД (корме анаэробов)

Механизм действия стрептомицина.



Таким образом, аминогликозиды:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		22 стр из 61

- Нарушают ранние этапы синтеза белка → бактерицидное действие
- Разрушают вакуоли с токсическими веществами
- Повреждают ЦПМ

<i>Первое поколение</i>	<u>Стрептомицин</u> см. механизм действия <u>Канамицин</u> действует на m. tuberculosis <u>Неомицин В</u> стерилизация ЖКТ перед хирургическими операциями
<i>Второе поколение</i>	<u>Гентамицин</u> используют 2 раза в сутки <u>Тобрамицин</u> <u>Изомицин</u>
<i>Третье поколение (полусинтетические)</i>	<u>Амикацин</u> <u>Метилмицин</u> дозы ниже, чем у других действует на атипичные m. tuberculosis

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются антибактериальные антибиотики?
2. Каковы механизмы действия антибиотиков?
3. Какие требования предъявляются к антибиотикам?

Тема 8. Химиотерапевтические средства. Антибиотики. Тетрациклины. Глипептиды и другие. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными антибиотиками.

Тезисы лекции.

Тетрациклины

- широкий спектр действия
- бактериостатические

короткого действия – на 20-45% связываются с белками плазмы	тетрациклин окситетрациклин
длительного действия – на 80-90% связываются с белками плазмы	метациклин доксидиклин, морфоциклин

Отрицательные черты:

- гепатотоксическое действие (прямое токсическое действие на гепатоциты)

Левомецетин

- вводится внутрь, парентерально
- широкий спектр действия (кроме анаэробных)
- лечение тяжелых кишечных инфекций (препарат резерва)

Отрицательные черты:

- токсическое влияние на кроветворение
- у детей медленно метаболизируется (также у аллергиков)

Полимиксин

- не всасывается из ЖКТ

QAZAQSTAN QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		23 стр из 61

- бактерицидное действие
- действует только на Г- (инфекции мочевыводящей системы)

Отрицательные черты:

- нефротоксичность

Гликопептиды

- бактерицидное действие
- препараты резерва

Ванкомицин

Лейкоплакин

- действуют на Г+ кокки, Clostridium
- проникает через ГЭБ
- применяется парентерально

Фузидиевая кислота

- узкий спектр действия – Г+ микроорганизмы

Побочные эффекты антибиотиков

- 1) влияние на иммунитет
- 2) химиотерапевтическое действие
- 3) токсические эффекты на органы и ткани
- 4) смешанного характера
 - a. Влияние на иммунитет
 - аллергия (ГНТ) – перекрестная в пределах одной группы препаратов
 - подавление клеточного иммунитета (иммунодепрессанты) (бактерицидное действие меньше бактериостатического при нерациональном использовании)
 - b. Химиотерапевтическое действие
 - суперинфекция (ШСД)
 - реакция обострения (бактерицидный антибиотик)
- c. Токсические органотропный эффект:

Гепатотоксическое действие	тетрациклины (также являются хелатообразующими соединениями - связывают Ca^{2+} в кости – вызывают повышение окостенения, нарушение формирования зубов)
Нефротоксичность	полимиксины аминогликозиды цефалоспорины I
Ототоксичность	аминогликозиды обратимо действуют на волосковые клетки (также действуют их метаболиты)→образуются в результате действия аминогликозидов NO , O_2 →окислительный стресс→снижение выделения глутамата (первичного медиатора) корковая глухота (неправильное восприятие звуков)→отмена аминогликозидов Могут также вызывать: ванкомицин эритромицин при длительном назначении

Профилактика отрицательных черт - рациональная антибактериальная терапия:

- назначать антибиотики ШСД, бактерицидные
- подбирать оптимальную длительность использования
- комбинировать препараты (но не бактерицидные+бактериостатические)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		24 стр из 61

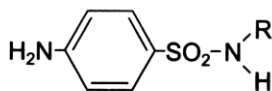
- **Иллюстративный материал:** Электронные слайды
- **Литература:** приложение 1
- **Контрольные вопросы (обратная связь):**
- 1. Как классифицируются антибактериальные антибиотики?
- 2. Каковы механизмы действия антибиотиков?
- 3. Какие требования предъявляются к антибиотикам?

Синтетические противомикробные средства разного химического строения.

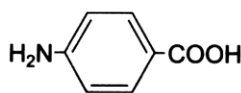
Цель: Ознакомить студентов с синтетическими противомикробными средствами разного химического строения.

Тезисы лекции

К сульфаниламидным препаратам относится группа соединений с общей структурной формулой:



Общая структура сульфаниамидов



Парааминобензойная кислота

Сульфаниламиды можно рассматривать как производные амида сульфаниловой кислоты.

Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов впервые была обнаружена в 1935 г. немецким врачом и исследователем Г. Домагком, который опубликовал данные об успешном применении в клинике прontosила (красного стрептоцида), синтезированного в качестве красителя. Вскоре было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при метаболизме сульфаниламид (стрептоцид).

Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине. Синтез различных модификаций сульфаниамидов осуществлялся в направлении создания более эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных препаратов.

За последние годы использование сульфаниамидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают сравнительно высокой токсичностью. Кроме того, в связи с многолетним, часто бесконтрольным и неоправданным применением сульфаниамидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

На микроорганизмы сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Механизм бактериостатического действия сульфаниамидов заключается, в том, что эти вещества, имея структурное сходство с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), конкурируют с ней в процессе синтеза фолиевой кислоты, являющейся фактором роста микроорганизмов.

Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтазу, а также препятствуют включению парааминобензойной кислоты в дигидрофолиевую. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований (рис. 37.1). В результате этого подавляется синтез нуклеиновых кислот, что приводит к торможению роста и размножения микроорганизмов.

Сульфаниламиды не нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты в клетках макроорганизма, поскольку последние не синтезируют, а утилизируют готовую дигидрофолиевую кислоту.

В средах, где имеется много ПАБК (гной, тканевой распад), сульфаниламиды малоэффективны. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина), гидролизующихся с образованием ПАБК.

Длительное применение сульфаниамидов приводит к возникновению устойчивости со стороны микроорганизмов.

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков,

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		25 стр из 61

пневмококков, гонококков, менингококков приобрели устойчивость. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении нокардий, токсоплазм, хламидий, малярийных плазмодиев и актиномицетов.

Сульфаниламидные препараты – синтетические химиотерапевтические вещества, структурной основой которых является амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид).

Спектр действия сульфаниламидных препаратов:

- **бактерии**- грамположительные и грамотрицательные кокки, кишечная палочка, шигеллы, холерный вибрион, возбудители сибирской язвы, газовой гангрены, дифтерии, пневмонии, чумы;
- **хламидин** – возбудители орнитоза, трахомы, паховой лимфогранулемы;
- актиномицеты;
- **простейшие** – возбудители токсоплазмоза и малярии.

Механизм противомикробного действия сульфаниламидов обусловлен их структурным сходством с парааминобензойной кислотой, необходимой для размножения чувствительных возбудителей. Последние используют парааминобензойную кислоту в синтезе фолиевой кислоты, участвующей в образовании пуриновых и пиримидиновых оснований (предшественников нуклеотидов и, соответственно, нуклеиновых кислот). В среде с большим содержанием парааминобензойной кислоты (гнойные раны, инфильтрация тканей новокаином, использование анестезина) эффективность сульфаниламидов снижается ввиду уменьшения их конкурентоспособности со специфическим конкурентным антагонистом.

Синтетические противомикробные средства разного химического строения.

Производные нитрофурана

К производным нитрофурана принадлежат фурацилин, фуразолидон, фурпдонин, фурагин. К ним чувствительны грамотрицательные энтеробактерии и коки, грамположительные кокки, простейшие (трихомонады, лямблии). Биодоступность составляет около 50%. Связываются с белками плазмы крови и равномерно распределяются по организму. Они хорошо проникают в лимфу, желчь, через плаценту. Продолжительность действия - 4-6 ч. Выделяются почками в неизменном виде. Особенность нитрофуранов заключается в том, что они эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам.

Фуразолидон - синтетический антибактериальный препарат, активный к возбудителям кишечных и протозойных инфекций (лямблии, трихомонады); назначают внутрь при шигеллезе, лямблиозе, паратифе, пищевая токсикоинфекция. При трихомонадном кольпите назначают комбинированно: внутрь и одновременно во влагалище.

Фурадонин при лечении пациентов с инфекционными заболеваниями мочевых путей назначают внутрь.

Фурацилин назначают преимущественно для наружного применения, если надо гнойную рану чем лечить, пролежни, язвы (язвы на коже причины), ожоги II и III степени - как антисептик (для промывания пролежней).

Фурагин - более активный и менее токсичный препарат. Употребляют внутрь для лечения больных пиелонефрит, цистит, уретрит, после операций в урологической, гинекологической практике; назначают для наружного применения при лечении гнойных ран, ожогов, конъюнктивита, после офтальмологических операций.

Нитрофураны - малотоксичные препараты при условии непродолжительного применения.

Побочные эффекты и осложнения: диспепсические явления; аллергические реакции; артериальная гипертензия (фуразолидон); нейротоксикоз (фу-радонин) антабусоподобное действие (снижение толерантности к алкоголю сохраняется в течение 5-7 суток после отмены препарата); у детей до 1 года может возникнуть гемолиз эритроцитов и образоваться метгемоглобин.

Особенности работы с производными нитрофурана:

- Препараты необходимо принимать внутрь после еды;
- Пациентам следует исключить из диеты продукты, содержащие аминокислоту тирозин (сыр, сливки, бананы), из которой образуется норадреналин.

Производные 8-оксихинолина

К производным 8-оксихинолина принадлежат нитроксолин, хлорхинальдола.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		26 стр из 61

Нитроксалин (5-НОК) - синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия; хорошо всасывается в ЖКТ, выделяется в неизмененном виде почками.

Показания к применению: инфекции мочевых путей и половых органов (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит), а также другие заболевания, обусловленные чувствительными к этому препарату микроорганизмами и грибами.

Побочные эффекты: диспепсические явления, аллергические реакции, окрашивание мочи в ярко-желтый цвет.

Хлорхинальдол. Препарат оказывает противомикробное, антипрото-зоюну, протимикозну действие. Наиболее активен в отношении грампозитив-ных и грамотрицательных бактерий.

Показания к применению: шигеллез, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, дисбактериоз.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, поражение зрительного нерва.

Противопоказания: заболевания печени и почек, поражение зрительного нерва, неврит.

Производные нафтиридину

Кислота Налидиксовая (неграм, невигамон) - синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия. Препарат оказывает противомикробное активностью в отношении кишечной палочки, возбудителей шигеллеза, вульгарного протея, палочки Фридендера, брюшнотифозной палочки. Препарат быстро всасывается, действие сохраняется 8 ч, выводится почками и накапливается в высоких концентрациях в моче.

Показания к применению: пиелонефрит, пиелит, цистит, операции на органах мочеполовой системы.

Противопоказания: болезни печени, почек, возраст до 1 года. Осторожно следует назначать больным с нарушением дыхания, гипоксией.

Кислота оксолиниевая. Действует бактерицидно на грамотрицательные бактерии, а также на штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

Показания к применению: пиелонефрит, пиелит, цистит, при катетеризации мочевых путей.

Побочные эффекты: диспепсические явления; аллергические реакции; нейро-токсичность.

Фторхинолоны

Фторхинолоны - это синтетические химиотерапевтические средства, являющиеся производными хинола с атомами фтора в структуре.

Препараты имеют преимущество перед антибиотиками хорошо проникают в ткани, клетки и имеют широкий спектр противомикробного действия; наибольшая активность отмечена в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, особенно энтеробактерий. Тип действия - бактерицидный.

Ципрофлоксацин (ципробай, Цифран) - наиболее активный препарат этой группы. Оказывает широкий спектр противомикробного действия. Хорошо всасывается и проникает в различные органы и ткани, клетки. Накапливается в миндалинах и воспалительной жидкости. Выводится почечными и внепочечными путями.

Показания к применению: инфекции дыхательных и мочевых путей, мягких тканей, костей, суставов, инфекции пищеварительного тракта, холангит, холецистит, хламидиоз, гонорея, менингит, сепсис, онкологические заболевания.

Побочные эффекты: диспепсия, дисбактериоз, аллергические реакции, дисплазия хрящевой ткани у детей.

Противопоказания: возраст до 12 лет, период беременности и кормления грудью.

Норфлоксацин (номицин). Оказывает бактерицидное действие. Имеет широкий спектр противомикробной активности в отношении синегнойной, гемофильной и кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, менингококка, микроорганизмов, продуцирующих (3-лактамазу).

Показания к применению: инфекции мочевых путей, предстательной железы, гонорея, «диарея путешественников».

Противопоказания: возраст до 14 лет, период беременности и кормления грудью, а также тяжелая степень почечной недостаточности.

Офлоксацин (офлоксин таривид). Обладает широким спектром противомикробного действия, преимущественно влияет на грамотрицательные бактерии. Хорошо всасывается в ЖКТ, легко проникает в органы и ткани. Выделяется почками.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		27 стр из 61

Показания к применению: инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи, мышц, внутренних органов (почек и мочевых путей, половых органов), гонорея, остеомиелит.

Побочные эффекты: аллергия, диспепсические явления, головная боль, бессонница.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Классификация сульфаниламидов
2. Показания и противопоказания к применению фторхинолонов
3. Синтетические противомикробные средства разного химического строения.

Тема 9. Нестероидные противовоспалительные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: дать студентам понятие о нестероидные противовоспалительные средствах.

Тезисы лекции:

Нестероидные противовоспалительные средства

Ненаркотические анальгетики - средства, снижающие восприятие боли без заметного нарушения других функций центральной нервной системы и лишённые (в отличие от наркотических анальгетиков) психотропного действия (а значит, и наркогенности), угнетающего влияния на нервные центры, что позволяет их применять более широко и длительно. Однако их обезболивающее действие существенно слабее, а при болях травматического и висцерального характера они практически неэффективны.

Помимо анальгетического эффекта, препараты этой группы обладают **жаропонижающим и противовоспалительным действием**, многие в терапевтических дозах снижают агрегацию тромбоцитов и взаимодействие иммунокомпетентных клеток. Механизм действия ненаркотических анальгетиков до конца не ясен, но предполагают, что в основе их эффекта лежит угнетение синтеза простагландинов в различных тканях. В механизме действия ненаркотических анальгетиков определенную роль играет влияние на таламические центры, которое приводит к торможению проведения болевых импульсов в коре мозга. По характеру центрального действия эти анальгетики отличаются от наркотических рядом особенностей (не влияют на способность центральной нервной системы к суммации подкорковых импульсов).

В механизме действия салицилатов важную роль играет ингибирование биосинтеза простагландинов. Они вмешиваются в разные звенья патогенетической цепи воспаления.

Ингибирование биосинтеза простагландинов ведет не только к уменьшению воспаления, но и к ослаблению альгогенного действия брадикинина. Ненаркотические анальгетики также стимулируют "ось" гипофиз-надпочечники, способствуя тем самым высвобождению кортикоидов.

Так как способность проникать в ткани неодинакова у разных препаратов, выраженность вышеперечисленных эффектов у них сильно разнится. На этом основании их подразделяют на **анальгетики-антипиретики** (простые анальгетики) и **анальгетики-антифлогистики, или нестероидные противовоспалительные средства**. Большинство препаратов представляют собой слабые кислоты, поэтому они хорошо проникают в зону воспаления, где могут концентрироваться. Элиминируются они в основном в виде неактивных метаболитов (биотрансформация в печени) с мочой, в меньшей степени - с желчью.

Анальгетический и жаропонижающий эффекты развиваются быстро; противовоспалительное и десенсибилизирующее действие - медленнее; оно требует больших доз. При этом возрастает риск развития осложнений, связанных с ингибированием синтеза простагландинов (задержка натрия, отеки, язвообразование, кровоточивость и др.), с прямым токсическим действием некоторых химических групп на ткани (угнетение кроветворения, метгемоглобинемия и др.), аллергическими и парааллергическими ("аспириновая астма", "аспириновая триада") реакциями. Во время беременности ингибиторы синтеза простагландинов могут угнетать и задерживать родовую деятельность,

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии	044-41\	
Лекционный комплекс		28 стр из 61

способствовать преждевременному закрытию артериального протока. В I триместре их обычно не назначают в связи с опасностью патогенного действия (хотя для большинства препаратов доказано на животных отсутствие тератогенности). В последние годы появляются препараты, угнетающие и циклооксигеназу (синтез простагландинов, тромбосана, простаглицина), и липооксигеназу (синтез лейкотриенов), что увеличивает противовоспалительную активность, одновременно устраняя возможность параллергических реакций (вазомоторный ринит, сыпь, бронхиальная астма, "аспириновая триада").

Перспективным направлением является создание новых препаратов с относительной избирательностью в отношении различных циклооксигеназ (ингибитор тромбосан-синтетазы ибупрофен (ибупрофен); ингибитор синтетазы ПГ F2-альфа тиапрофен, реже вызывающий бронхоспазм, язвы желудка и отеки, связанные с недостаточностью ПГ F2; ингибиторы ЦОГ-2 найз (нимесулид)).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяют при болях и воспалении суставов и мышц, невралгиях, головных болях. Как жаропонижающие их назначают при лихорадке (температура тела выше 39 °C), для усиления антипиретического действия сочетают с сосудорасширяющими, нейролептиками и антигистаминными препаратами. Салицилаты провоцируют синдром Рея при вирусных заболеваниях у детей до 12 лет, амидопирин и индометацин могут вызывать судороги, поэтому антипиретиком выбора является парацетамол. Высокой противовоспалительной и десенсибилизирующей активностью обладают, помимо салицилатов, препараты 4-8-й групп (см. классификацию). Производные анилина лишены противовоспалительной активности, пиразолон как НПВС применяют редко, так как он угнетает кроветворение и обладает малой широтой терапевтического действия.

Противопоказаниями к применению НПВС являются аллергические и парааллергические реакции на них, язвенная болезнь желудка, заболевания кроветворной системы, I триместр беременности.

Классификация ненаркотических анальгетиков

Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота (аспирин), салицилат натрия, ацелизин, салициламид, метилсалицилат. Представители этой группы характеризуются низкой токсичностью (ЛД-50 ацетилсалициловой кислоты равняется 120 г), но заметным раздражающим действием (опасность язвообразования и кровотечений). Препараты данной группы противопоказаны детям до 12 лет.

Производные пиразолона: анальгин (метамезол), амидопирин (аминофеназон), бутадан (фенилбутан), антипирин (феназон). Препараты имеют малую широту терапевтического действия, угнетают кроветворение, поэтому не назначаются длительно. Анальгин ввиду хорошей водорастворимости применяется внутримышечно, подкожно и внутривенно для экстренного обезболивания и лечения гипертермии, амидопирин повышает судорожную готовность у детей младшего возраста и уменьшает диурез.

Производные пара-аминофенола: фенацетин и парацетамол. Представители этой группы лишены противовоспалительной активности, антиагрегантного и антиревматического действия. Практически не вызывают язвообразования, не угнетают функцию почек, не повышают судорожную активность мозга. Парацетамол является средством выбора при лечении гипертермии, особенно у детей. Фенацетин при длительном применении вызывает нефрит.

Производные индолуксусной кислоты: индометацин, сулиндак, селективный ингибитор ЦОГ-2 - коксиб. Индометацин является эталоном по части противовоспалительной активности (максимальная), но вмешивается в обмен медиаторов мозга (снижает уровень ГАМК) и провоцирует бессонницу, возбуждение, гипертонию, судороги, обострение психозов. Сулиндак превращается в индометацин в организме больного, имеет более длительное и замедленное действие.

Производные фенилуксусной кислоты: диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен). Этот препарат редко вызывает язвообразование и применяется главным образом как противовоспалительное и противоревматическое средство.

Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен, пирпрофен, тиапрофеновая кислота, кетопрофен. Ибупрофен сходен с диклофенаком; напроксен и пирпрофен дают больший

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		29 стр из 61

противовоспалительный эффект; тиапрофен проявляет большую избирательность в подавлении синтеза ПГ F2-альфа (реже оказывает побочное действие на бронхи, желудочно-кишечный тракт и матку).

Производные фенамовой (антраниловой) кислоты: мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота. Мефенамовая кислота применяется главным образом как обезболивающее и жаропонижающее средство; флуфенамовая - как противовоспалительное средство (слабый анальгетик).

Оксикамы: пироксикам, лороксикам (ксефокам), теноксикам, селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам. Препараты отличаются длительностью (12-24 ч) действия и способностью хорошо проникать в воспаленные ткани.

Разные препараты. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 - набултон, нимесулид (найз), кислота нифлумовая - по своим свойствам близки к мефенамовой кислоте; высокоактивные ингибиторы ЦОГ-2 - целекоксиб (целебрекс), виокс (дифиунизал - производное салициловой кислоты) - оказывают пролонгированное противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Производное пирролизинкарбоксиловой кислоты - кеторолак (кеторол) - обладает выраженным анальгезирующим эффектом.

Разные средства, оказывающие противовоспалительное действие: димексид, мефенамина натриевая соль, желчь медицинская, битофит. Эти препараты применяются местно при болевых синдромах в ревматологии и при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Чистыми антипиретиками являются производные пара-аминофенола и салициловой кислоты. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 применяют в качестве НПВС при наличии противопоказаний к применению обычных НПВС.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются НПВС?
2. Каков основной медиатор воспаления и каковы их патофизиологические эффекты?

Противоаллергические средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: дать студентам понятие о противоаллергических средствах.

Противогистаминные средства (блокаторы гистаминовых H1-рецепторов)

Противогистаминные средства, блокируя H1-рецепторы, устраняют эффекты гистамина (повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника и матки, понижение АД, увеличение проницаемости капилляров с развитием отека, гиперемии и зуд). Они не влияют на стимуляцию гистамином секреции желез желудка, синтез гистамина и высвобождение свободного гистамина.

Классификация препаратов по химическому строению:

- этаноламины: димедрол, тавегил (клемастин);
- этилендиамины: супрастин (хлоропирамин);
- фенотиазины: дипразин (пипольфен);
- производные тавегила: фенкарол (квифенадин);
- тетрагидрокарболины: диазолин (омерил);
- производные пиперидина - терфенадин (селдан), лоратадин (klarитин).

Кроме блокады H1-рецепторов, противогистаминные средства обладают и другими свойствами. Димедрол, дипразин и супрастин угнетают ЦНС (седативный и снотворный эффект). Дипразин усиливает действие наркотических анальгетиков и средств для наркоза. В высоких дозах вызывают двигательное и психомоторное возбуждение, тремор и бессонницу. Тавегил, фенкарол, терфенадин и лоратадин в меньшей степени влияют на ЦНС. Диазолин на ЦНС практически не влияет.

Дипразин, димедрол и супрастин обладают умеренным спазмолитическим действием. Димедрол снижает АД (ганглиоблокирующее действие). Супрастин и дипразин обладают М-холиноблокирующим действием. Анестезирующее действие наблюдается у всех препаратов, за

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		30 стр из 61

исключением терфепарина и лоратадина. Длительным действием обладают лоратадин (24 ч), терфенадин (12-24 ч) и диазолин (48 ч). Применяются при крапивнице, сенной лихорадке, рините, конъюнктивите, ангионевротическом отеке, аллергических состояниях после приема антибиотиков. Побочные эффекты: сухость в полости рта, сонливость, седативный эффект, аритмия. С осторожностью назначают при заболеваниях печени и почек, а также работникам транспорта.

Иллюстративный материал: электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются иммуотропные средства?
2. Какие типы аллергии вы знаете?
3. Каков основной медиатор аллергии и каковы их патофизиологические эффекты?

Тема 10. Противовирусные средства. Противопротозойные средства. Противогрибковые средства. Противогельминтные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с противовирусными и противопротозойными средствами.

Противовирусные средства:

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. В связи с этим многие химические соединения, тормозящие репликацию вирусов, также угнетают жизнедеятельность клеток хозяина и оказывают выраженные токсические эффекты. В последнее время удалось установить, что заражение вирусами приводит к активации в клетках хозяина ряда вирусоспецифичных биохимических реакций, которые наблюдаются только при репликации вирусных геномов и не являются жизненно необходимыми для клеток хозяина. Именно эти реакции могут служить мишенями при создании избирательно действующих противовирусных средств.

Процесс репликации вируса протекает в несколько этапов. Он начинается с фиксации (адсорбции) вируса к специфическим рецепторам клеточной стенки. Затем начинается проникновение (виropексис) вирионов внутрь клетки хозяина. Клетка путем эндоцитоза захватывает прикрепленные к ее оболочке вирусы внутрь. После растворения лизосомальными ферментами вирусной оболочки освобождается нуклеиновая кислота (депротеинизация вируса), которая проникает в ядро клетки и начинает управлять процессом размножения вируса. Сначала она заставляет клетку синтезировать так называемые «ранние» белки-ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот дочерних вирусных частиц. Затем происходит синтез вирусной нуклеиновой кислоты. Следующим этапом является синтез «поздних» или структурных белков с последующей сборкой вирусной частицы. Последний этап взаимодействия вируса и клетки заключается в выходе зрелых вирионов во внешнюю среду.

Противовирусные средства — это лекарственные вещества, способные тормозить процессы адсорбции, проникновения и размножения вирусов.

Для профилактики и лечения вирусных инфекций применяют химиотерапевтические препараты, интерфероны и индукторы интерферона.

Противовирусные средства

Химиотерапевтические препараты, применяемые при вирусных инфекциях, классифицируют в зависимости от направленности действия на различные стадии взаимодействия вирусной частицы с клетками макроорганизма (табл. 39.1, рис. 39.1).

Таблица 39.1. Классификация противовирусных средств

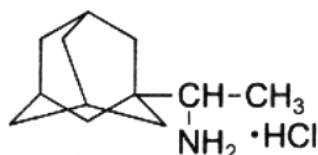
Стадия взаимодействия	Группа	Препараты
Адсорбция и проникновение вируса в клетку	Препараты иммуноглобулинов	Гамма-глобулин Сандоглобулин

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		31 стр из 61

	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Депротеинизация	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Образование активных белков	Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, ганцикловир Фамцикловир, валацикловир
		Рибавирин, идоксуридин Видарабин
		Зидовудин, ламивудин Диданозин, зальцитабин
	Производное фосфорно-муравьиной кислоты	Фоскарнет натрия
Синтез структурных белков вируса	Производные пептидов	Саквинавир, индинавир

Г а м м а - г л о б у л и н (иммуноглобулин G) содержит специфические антитела к поверхностным антигенам вируса. Препарат вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 нед для профилактики гриппа, кори в период эпидемии. Другой препарат человеческого иммуноглобулина G — Сандоглобулин - вводится внутривенно 1 раз в месяц по тем же показаниям. При применении препаратов возможно развитие аллергических реакций.

Римантадин (Ремантадин) и Амантадин (Мидантан) являются трициклическими симметричными адамантанаминами. Применяют препараты с целью раннего лечения и профилактики гриппа типа А₂ (азиатский грипп). Назначают внутрь. К наиболее выраженным побочным эффектам препаратов относятся: бессонница, нарушения речи, атаксия и другие нарушения центральной нервной системы.



Римантадин

Рибавирин (Виразол, Рибамидин) – синтетический аналог гуанозина. В организме препарат фосфорилируется, превращаясь в моно- и трифосфат. Монофосфат рибавирина является конкурентным ингибитором инозинмонофосфат дегидрогеназы, что приводит к угнетению синтеза гуаниновых нуклеотидов, а трифосфат ингибирует вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование мРНК. В результате подавляется репликация как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов.

Рибавирин применяется при гриппе типа А и В, герпесе, гепатите А, гепатите В в острой форме, кори, а также инфекциях, вызванных респираторно-синтициальным вирусом. Препарат применяется внутрь и ингаляционно. При применении препарата возможны бронхоспазм, брадикардия, остановка дыхания (при ингаляциях). Кроме того, отмечаются кожные сыпи, конъюнктивит, тошнота, боли в животе. Рибавирин оказывает тератогенное и мутагенное действие.

Противопаразитарные средства. Противогрибковые средства. Противогельминтные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Противопаразитарные средства подавляют активность простейших. К простейшим относят трихомонады, лямблии, амёбы кишечные, возбудители малярии, токсоплазмы, лейшмании.

Антиамебные препараты. Амебиаз вызывается кишечными амёбами. Амёбы паразитируют в просвете кишечника, в стенке кишечника или в других органах (например, желчевыводящие протоки в печени, легкие). При кишечном амебиазе препараты вводятся внутрь, при внекишечном амебиазе – парентерально.

Классификация:

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		32 стр из 61

1. ЛС, применяемые при амебиазе любой локализации – метронидазол, тинидазол, ниридазол.
2. ЛС, применяемые при кишечной форме амебиаза: производные оксихинолина (хиниофон, мексаформ, интестопан).
3. при локализации амев в печени – хингамин.
4. тканевые формы амебиаза с локализацией амев в стенке кишечника или в печени – эметина гидрохлорид, висмут-йодид.

Метронидазол (трихопол), тинидазол (фасижин) – легко проникает в клетки простейших, где вызывает нарушение ДНК паразитов. Препарат легко всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани и жидкости, выводится почками. Применяется для подавления активности амев, лямблий, трихомонад. Побочные эффекты: металлический привкус во рту, тошнота, рвота, головная боль. Противопоказан при беременности и в период лактации, а также при нарушении образования крови. Метронидазол не сочетаем с алкоголем, так как вызывает замедление разрушения спирта в организме.

Хиниофон – образует комплексы с ферментами амев и вызывает гибель простейших, угнетает дыхание амев. Из ЖКТ плохо всасывается, большая часть препарата остается в просвете кишечника и выделяется с фекалиями. Побочные эффекты: боли в животе, диарея. Противопоказан при гиперфункции щитовидной железы, заболеваниях печени и почек.

Эметина гидрохлорид – вызывает повреждение цитоплазмы амев, нарушается синтез РНК амев. Под его влиянием погибают активные формы (вегетативные) амев. На амевы, находящиеся в форме цист – влияет слабо. Используют при внекишечном и остром кишечном амебиазе у больных, не переносящих метронидазол. Вводят подкожно или внутримышечно. Поб. эффекты: боли в мышцах, сердечная слабость, полиневриты, тошнота, рвота. Противопоказан при аритмиях, болезнях почек, беременности.

Антилямблиозные средства.

Лямблии паразитируют в желчевыводящих протоках и 12-перстной кишке. Чаще всего используют метронидазол и фуразолидон.

Фуразолидон – подавляет жизнедеятельность лямблий и трихомонад. Он инактивирует ферменты лямблий, а также вызывает образование в простейших токсичных веществ. Поб. эффекты: диспепсия, у людей со сниженной функцией почек может вызывать поражение зрительного нерва и снижение чувствительности нервных окончаний.

Метронидазол - для лечения лямблиоза применяют 2-3 мес.

Противомалярийные средства.

Малярия – вызывается плазмодиями. Малярия от больного к здоровому человеку передается самкой комара вида АНОФЕЛЕС.

Малярия протекает в несколько этапов. В связи с этим препараты также применяются в зависимости от стадии заболевания.

1. препараты, разрушающие плазмодии в эритроцитах – хинин, акрихин, хингамин, хлоридин.
2. препараты, разрушающие гибель простейших в печеночных клетках – хлоридин, примахин, хиноцид.

Возбудитель трихомоноза - *Trichomonas vaginalis* - проявляет свое действие вульвовагинитом, кольпитом, уретритом. Препаратом выбора является метронидазол. К группе метронидазола относится также тинидазол (фазижин), который эффективен при амебиазе и лямблиозе и действует продолжительнее, чем метронидазол. Из других препаратов используются трихомоноцид (производное аминохинолина), нитазол, фуразолидон и орнидазол (тиберал).

Возбудитель токсоплазмоза - *Toxoplasma gondii* - вызывает поражения лимфатических узлов кишечника, легких и других органов. Для лечения используются хлоридин (противомалярийный препарат) и сульфаниламидные препараты, а также антибиотики (клиндамицин и спирамицин).

Возбудитель балантидиоза (*Balantidium coli*) поражает толстую кишку. Для терапии используются антибиотик мономицин, а также антибиотики из группы тетрациклинов, противоамебиазные препараты хиниофон и йодохинол и метронидазол.

Средства, применяемые в лечении лейшманиозов

Существует кожная форма лейшманиоза, вызываемая *Leishmania tropica*, и висцеральная форма, вызываемая *Leishmania donovani* (кала-азар). Лечение висцеральной формы осуществляется препаратами

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		33 стр из 61

пятивалентной сурьмы, которые вводятся парентерально и переносятся хорошо. Побочные эффекты: тошнота, головная боль, агранулоцитоз.

Кожная форма лейшманиоза также лечится препаратами сурьмы. Местно назначают акрихин, аминогликозиды (мономицин) и менее токсичные метронидазол и кетоконазол.

Средства, применяемые в лечении трипаносомозов

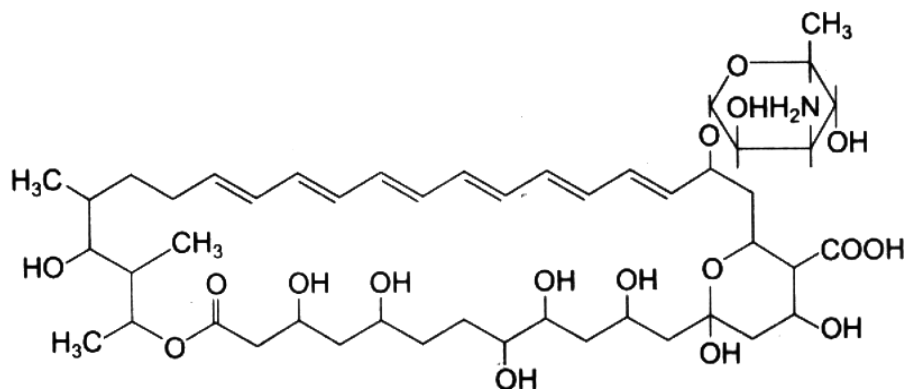
Возбудители инфекции - *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodesiense*, которые вызывают сонную болезнь; *Trypanosoma cruzi* вызывает развитие болезни Чагаса. В терапии применяют меларсонол (соединение мышьяка, являющееся препаратом выбора), эфлорнитин, пентамидин и сурамин. Последние два препарата применяют на ранних стадиях болезни (они не проникают через гематоэнцефалический барьер). При болезни Чагаса используют примахин (противомалярийное средство), пуромидин, бензиндазол, нифуртимокс

Противогрибковые средства

Полиеновые антибиотики — вещества сложного химического строения, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо.

Полиеновые антибиотики связываются с эргостеролом — основным компонентом оболочки грибов, в результате чего в оболочке образуются гидрофильные поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества, что приводит к гибели клетки (фунгицидное действие). Поскольку в биомембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.

Амфотерицин В — антибиотик, продуцируемый лучистыми грибами. Обладает широким спектром противогрибковой активности. Применяется по жизненным показаниям при тяжелых формах системных микозов. Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его применяют парентерально. Амфотерицин В проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через ГЭБ. Выделяется из организма почками. $t_{1/2}$ составляет 24—48 ч, но при систематическом применении может возрастать до 15 дней вследствие кумуляции в тканях. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 4-6 ч.



Амфотерицин В

Амфотерицин В очень токсичен и вызывает многочисленные нежелательные побочные эффекты: нефротоксичность (гипокалиемия, гипомагниемия), нейротоксичность (парезы, тремор, судороги), гематотоксичность (анемия), лихорадка, артериальная гипотония, аллергические реакции, диспептические расстройства, местнораздражающее действие (флебиты). При заболеваниях печени и почек препарат противопоказан.

Нистатин и леворин наиболее активно действуют на дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Применяются внутрь. Препараты практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте и оказывают местное действие. Применяются для лечения кандидомикозов слизистых оболочек рта, влагалища, кишечника. С профилактической целью препараты назначаются для предупреждения развития кандидоза при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия. При приеме препаратов могут наблюдаться диспепсические расстройства и повышение температуры тела.

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		34 стр из 61

Гризеофульвин — антибиотик, продуцируемый *Penicillium griseofulvum*. По химическому строению отличается от полиеновых антибиотиков. Гризеофульвин обладает узким спектром активности (грибы-дерматофиты) и эффективен только при дерматомикозах. Препарат нарушает процесс деления грибковых клеток, т.е. оказывает фунгистатическое действие. Гризеофульвин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, особенно при приеме с жирной пищей, и накапливается в кератинсодержащих тканях (кожа, ногти, волосы). Препарат не убивает внедрившиеся в кератин грибы, а предотвращает инфицирование вновь образующегося кератина. Вновь образуемый во время лечения кератин содержит гризеофульвин и поэтому устойчив к грибковой инвазии. Таким образом, выздоровление наступает при полной замене инфицированного кератина. Применяется гризеофульвин при поражениях стоп, кистей, кожи головы, волос и ногтей. При инфекциях кожи и волос лечение проводят в течение 2—6 нед, ногтей - 6-12 мес. При приеме препарата возможны следующие побочные эффекты: диспептические расстройства, нейротоксичность (головокружение, головная боль), нарушение функций печени, аллергические реакции. Препарат нельзя назначать при тяжелых поражениях печени, беременности, системной красной волчанке.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Средства, применяемые в лечении трипаносомозов
2. Классификация противовирусных средств
3. Классификация антиамебных препаратов

Тема 11: Противотуберкулезные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: : ознакомить студентов с противотуберкулезными средствами. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Тезисы лекции:

Противотуберкулезные средства I группы

а) Синтетические средства

Основным представителем группы гидразидов изоникотиновой кислоты (ГИНК) является изониазид (тубазид, изоникотин). Он обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (превосходит стрептомицин). В отличие от стрептомицина воздействует и на внутриклеточно расположенные микобактерии туберкулеза. Оказывает угнетающее влияние на возбудителя проказы. Другие микроорганизмы к изониазиду нечувствительны.

На микобактерии туберкулеза изониазид оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие, механизм которого до сих пор не выяснен. Имеются данные, что изониазид угнетает синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза. С этим связывают и высокую избирательность действия изониазида на микобактерии, так как в тканях макроорганизма, а также у других микроорганизмов миколовых кислот нет. Не исключено, что определенное значение имеет ингибирование синтеза нуклеиновых кислот.

Устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду развивается значительно медленнее, чем к стрептомицину и рифампицину. Изониазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Препарат легко проникает через тканевые барьеры и относительно равномерно распределяется по всем тканям. Обнаруживается в бактериостатических концентрациях в ликворе и серозных полостях. Большая часть изониазида подвергается химическим превращениям с образованием метаболитов и конъюгатов. Одним из важных путей инактивации изониазида в организме является ацетилирование. Установлено, что скорость этого процесса генетически обусловлена. У одних людей

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		35 стр из 61

происходит медленная инактивация изониазида, при этом его концентрация в организме снижается более постепенно, чем в случае быстрой инактивации препарата. Скорость снижения содержания изониазида в плазме на 50% ($t_{1/2}$) в этих группах может различаться в 2,5 раза. Естественно, что отмеченные особенности следует учитывать при дозировании изониазида, так как от этого зависит не только поддержание бактериостатических концентраций вещества, но и развитие побочных эффектов.

Основное количество изониазида и продуктов его превращения выделяется в течение 1-х суток. Выводятся они главным образом почками. Используют изониазид при всех формах туберкулеза. Вводят препарат обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости его можно назначать внутривенно__ (он хорошо растворяется), внутримышечно. Растворы изониазида используют также для промывания серозных полостей и свищевых ходов.

Применение изониазида может сопровождаться разнообразными побочными эффектами. Основным отрицательным свойством изониазида является его нейротоксичность. Проявляется она главным образом невритами, в том числе иногда отмечается поражение зрительного нерва. Возможны неблагоприятные эффекты со стороны ЦНС (бессонница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти, нарушение равновесия). У некоторых больных отмечаются сухость в полости рта, тошнота, рвота, запор, легкая анемия. Аллергические реакции относительно редки. В ряде случаев возникают кожные реакции, лихорадка, эозинофилия. Многие из побочных эффектов изониазида связаны с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата (схема 29.2), который является коэнзимом, необходимым для разнообразных превращений аминокислот.

В связи с этим для предупреждения побочных эффектов (например, невритов) одновременно с изониазидом назначают пиридоксин (витамин В6).

Аллергические реакции устраняют противоаллергическими средствами.__

К производным гидразида изоникотиновой кислоты относятся также фтивазид, метазид, салюзид растворимый. Все они менее активны, чем изониазид, и никаких преимуществ по сравнению с ним не имеют. Применяют их редко, обычно при непереносимости изониазида.

б) Антибиотики

Группа рифамицина

Рифамицин (рифопин) является антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces mediterranei*. Он представляет собой сложную макроциклическую структуру. К этой же группе относится полусинтетический препарат рифампицин (рифампин, рифадин, римактан).

Оба соединения оказывают выраженное действие на микобактерии туберкулеза и лепры, а также на грамположительные бактерии. В высоких концентрациях активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, капсульных бактерий, отдельных штаммов синегнойной палочки, шигелл, сальмонелл) и некоторых видов протей.

Механизм противомикробного действия антибиотиков группы рифамицина связан, по-видимому, с угнетением синтеза РНК (очевидно, за счет ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы). Они оказывают бактериостатическое, а в больших концентрациях бактерицидное действие.

Особенно интересен рифампицин, который при приеме внутрь по активности приближается к изониазиду. Рифампицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Он легко проникает через тканевые барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Терапевтический эффект сохраняется до 8—12 ч. Выделяется препарат с желчью, частично с мочой, бронхиальными и слезными железами.

Основное применение — лечение всех форм туберкулеза. Однако к рифампицину довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза, в связи с чем его целесообразно комбинировать с другими противотуберкулезными средствами. Рифампицин используют также в случаях, когда другие препараты не эффективны.

Рифампицин назначают внутрь и внутривенно, рифамицин — внутримышечно, внутривенно и местно. Препараты группы рифамицина могут оказывать отрицательное влияние на функцию печени (особенно на фоне имеющегося заболевания или при длительном использовании препаратов). Возможна

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		36 стр из 61

лейкопения. У ряда больных наблюдаются диспепсические нарушения. Иногда отмечаются аллергические реакции.

Не рекомендуется применять эти антибиотики в первые 3 мес беременности (не исключено неблагоприятное влияние на плод). Следует учитывать, что рифампицин окрашивает мочу, мокроту и слезную жидкость в красный цвет.

Одним из недостатков рифампицина является его высокая стоимость.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Средства, применяемые в лечении туберкулеза
2. Средства, применяемые в лечении устойчивых форм туберкулеза

Тема 12. Средства применяемые при злокачественных новообразованиях. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с противоопухолевыми препаратами.

Тезисы лекции:

Лекарственные средства занимают важное место в лечении злокачественных новообразований. В медицинскую практику вошли многие препараты, которые эффективны не только при заболеваниях крови (гемобластозах), но и при истинных опухолях. К сожалению, имеющиеся противоопухолевые средства недостаточно совершенны. Как правило, они обеспечивают только ремиссию и лишь при некоторых опухолевых заболеваниях (например, при хорионэпителиоме матки, остром лимфобластозе у детей, лимфогранулематозе, злокачественных опухолях яичка, раке кожи без метастазов) путем применения ряда препаратов можно добиться полного излечения. Одним из лимитирующих моментов в лекарственном лечении злокачественных новообразований является привыкание опухолевых клеток к препаратам.

Процесс привыкания можно до известной степени замедлить путем комбинированного применения препаратов с разной структурой и неодинаковым механизмом действия.

Существенным недостатком большинства современных препаратов является также малая избирательность действия в отношении опухолевых клеток. Обычно применение цитотоксических средств сопровождается серьезными побочными и токсическими эффектами. При этом особенно сильно страдают активно пролиферирующие ткани (костный мозг, слизистая оболочка кишечника).

Отрицательно влияют многие препараты и на половые железы (могут вызывать стерильность). Ряд антибиотиков с противоопухолевой активностью обладают кардиотоксическим эффектом. У препаратов платины выражено нефротоксическое действие. Цитотоксические препараты часто вызывают тошноту и рвоту. Однако при использовании препаратов в терапевтических дозах побочные эффекты обычно обратимы.

Противоопухолевые цитотоксические средства обладают также иммунодепрессивным, мутагенным и тератогенным эффектами.

В ряде случаев для уменьшения токсического действия и повышения эффективности препаратов их вводят внутриартериально непосредственно к опухоли. При этом целесообразно уменьшить венозный отток от пораженных тканей, что повышает длительность контакта веществ с опухолевыми клетками и снижает выраженность неблагоприятных влияний, связанных с резорбтивным действием веществ. Из этих же соображений иногда прибегают к перфузии растворами противоопухолевых препаратов той области, где локализована опухоль.

Противопоказаниями к применению большинства противоопухолевых средств являются угнетение кроветворения, острые инфекции, выраженное нарушение функции печени и почек.

В последние годы в качестве компонентов комбинированной химиотерапии опухолевых заболеваний стали включать иммуностимулирующие средства (интерфероны и др.), интерлейкины и прочие вспомогательные средства. В ряде случаев это дает благоприятный эффект.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		37 стр из 61

Естественно, что противоопухолевые препараты назначают в случаях, когда этот метод лечения может дать лучший эффект, чем другие. Современная химиотерапия опухолевых заболеваний основана на комбинированном применении (одновременном или последовательном) противоопухолевых средств из разных групп. Часто химиотерапию сочетают с хирургическим удалением опухоли и лучевой терапией. Вещества, применяемые в качестве противобластомных средств, могут быть представлены следующими группами.

1. Алкилирующие соединения

/ Хлорэтиламины — эмбихин, сарколизин, допан, хлорбутин, циклофосфан, проспидин

2. Этиленимины — тиофосфамид

3. Производное метансульфоновой кислоты — миелосан

4. Производные нитрозомочевин — нитрозометилмочевина, ломустин, кармустин, нимустин

5. Триазины — дакарбазин, прокарбазин

6. Соединения платины — цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

1. Антагонисты фолиевой кислоты — метотрексат

2. Антагонисты пурина — меркаптопурин

3. Антагонисты пиримидина — фторурацил, фторафур, цитарабин

III. Антибиотики с противоопухолевой активностью

1. Актиномицины — дактиномицин

2. Антрациклины — рубомицин, доксорубин, карминомицин

3. Флеомицины — блеомицин, блеомицетин

4. Производные ауреоловой кислоты — оливомицин

5. Разного химического строения — брунеомицин, митомицин

IV. Препараты растительного происхождения

1. Алкалоиды барвинка розового — винбластин, винкристин

2. Алкалоиды тисового дерева (таксаны) — таксол, таксотер

3. Подофиллотоксины, выделяемые из подофилла щитовидного, — этопозид, тенипозид

4. Алкалоиды безвременника великолепного — колхамин, колхицин

V. Ферментный препарат — L-аспарагиназа

VI. Гормоны и их антагонисты

1. Андрогены — тестостерона пропионат, медротестерона пропионат, тетрастерон

2. Эстрогены — диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол

3. Гестагены — оксипрогестерона капронат, медроксипрогестерона ацетат

4. Антагонисты эстрогенов — тамоксифен, торемифен

5. Антагонисты андрогенов — флутамид, андрокур

6. Агонисты гипоталамического гормона, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов, — гoserелин, лейпрорелин

7. Ингибиторы ароматазы — аминоглутетимид, летрозол

8. Глюкокортикоиды — преднизолон, дексаметазон

V II. Цитокины

1. Интерфероны — а-интерферон

2. Интерлейкины — альдеслейкин

V III. Моноклональные антитела — герцептин и др.

Таким образом, количество препаратов с противоопухолевой активностью очень велико. Задача клинициста состоит в том, чтобы выбрать для каждого конкретного пациента наиболее целесообразные препараты и определить необходимый лечебный курс.

Большинство противобластомных средств вызывает ряд побочных эффектов, лимитирующих их применение. Чтобы в какой-то степени нивелировать эти осложнения или предупредить их, используется целый комплекс вспомогательных

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		38 стр из 61

средств, применяемых при химиотерапии опухолевых заболеваний. К ним относятся следующие группы:

I. Средства, стимулирующие кроветворение, — колониестимулирующие факторы

1. Стимуляторы лейкопоэза — лейкомакс, молграмостим, филграстим

2. Стимуляторы эритропоэза — эритропоэтин

II. Противорвотные средства — ондансетрон, трописетрон, метоклопрамид

III. Средства, повышающие иммунную защиту организма, — интерфероны, интерлейкины, препараты тимуса, левамизол

IV. Средства, подавляющие проявления карциноидного синдрома, при злокачественных нейроэндокринных опухолях — октреотид

V. Средства, препятствующие остеопорозу при метастазах опухолей в кости, — бисфосфонаты (памидронат, клодронат, золедронат¹ и др.)

Кроме того, применяются кардиопротекторные, цитопротекторные средства, вещества, защищающие мочевыводящие пути от повреждения отдельными противоопухолевыми препаратами (их метаболитами) и др.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К алкилирующим средствам относятся препараты разных групп химических соединений (см. классификацию и структуры).

Относительно механизмов взаимодействия алкилирующих средств с клеточными структурами существует следующая точка зрения. На примере хлорэтиламинов (а) показано, что в растворах и биологических жидкостях они отщепляют ионы хлора. При этом образуется электрофильный карбониевый ион, который переходит в этиленимоний (в).

Последний также образует функционально активный карбониевый ион (г), взаимодействующий, согласно имеющимся представлениям, с нуклеофильными структурами² ДНК (с гуанином, фосфатными, аминосульфгидрильными группами и др.)- Таким образом, происходит алкилирование субстрата (отсюда и термин «алкилирующие средства»). По аналогичному принципу, очевидно, действуют и другие представители этой группы противобластомных средств.

Взаимодействие алкилирующих веществ с ДНК, в том числе поперечное связывание молекул ДНК, нарушает ее стабильность, вязкость и впоследствии целостность.

Все это приводит к резкому угнетению жизнедеятельности клеток. Их способность к делению подавляется, многие клетки гибнут. Алкилирующие средства действуют на клетки в интерфазе. Особенно выражено их цитостатическое влияние в отношении быстропролиферирующих клеток.

Поводом к синтезу хлорэтиламинов послужили данные о способности иприта (д) вызывать выраженную лейкопению. Для медицинской практики были получены менее токсичные производные азотистого иприта (е), которые представляют собой бис-(2-хлорэтил)амины, называемые сокращенно хлорэтилдаминами.

Различаются хлорэтилдамины значением R (е).

Первым таким препаратом был эмбихин (мустин; мустарген; R = CH₃). Затем

были синтезированы препараты, в которых хлорэтиламиновые группировки связаны с биогенными веществами. Так, допан в качестве R содержит 4-метилурацил, сарколизин — остаток аминокислоты фенилаланина. Биогенные вещества в

данном случае рассматриваются в качестве носителей токсичных хлорэтиламиновых группировок.

Предполагается, что таким путем можно повысить противоопухолевую избирательность действия алкилирующих средств.

Большая часть хлорэтиламинов применяется в основном при гемобластозах (хронической лейкемии, лимфогранулематозе (болезнь Ходжкина), лимфо- и ретикулосаркомах; рис. 34.1). Сарколизин (рацемельфолан), активный при миеломной болезни, лимфо- и ретикулосаркомах, эффективен при ряде истинных опухолей (семиноме, костной опухоли Юинга). При семиноме яичка сарколизин дает положительный результат даже при наличии метастазов.

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		39 стр из 61

Эффективным препаратом является циклофосфан. Это наиболее часто применяемый препарат из группы хлорэтиламинов. Сам циклофосфан не оказывает цитотоксического действия. В результате химических превращений в печени из него образуются активные метаболиты (фосфамид и акролеин), которые и обеспечивают противоопухолевый эффект. Препарат вызывает более или менее длительные ремиссии при гемобластозах (в том числе при остром лимфолейкозе), множественной миеломе. Кроме того, его применяют при раке яичников, молочной железы, мелкоклеточном раке легкого. Допан и хлорбутин вводят внутрь, циклофосфан и сарколизин — парентерально и энтерально. В эту группу может быть отнесен проспидин, активный при раке гортани.

Препарат вызывает диспепсические и неврологические нарушения, но относительно мало угнетает кроветворение. Этиленимины представлены значительным числом препаратов (тиофосфамид, дипин, бензотэф, иминос и др.). Синтез этих препаратов был основан на приведенных выше данных о превращении хлорэтиламинов в этиленимины. Из этилениминов в медицинской практике наиболее часто используется тиофосфамид (тиотеп). Его применяют при истинных опухолях (рак яичников, молочной железы) и при гемобластозах (хронический лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркоматоз и ретикулосаркоматоз).

Другие этиленимины обладают аналогичными противоопухолевыми свойствами.

Их назначают при недостаточной активности тиофосфамида или его непереносимости.

Вводят их парентерально — внутривенно, внутримышечно. Производное метансульфоновой кислоты миелосан применяется при обострениях

хронического миелолейкоза. Вводят его внутрь. Аналогичным по применению препаратом является миелобромол (митобронитол, дибромманнит).

По химическому строению он существенно отличается от миелосана. Активен при устойчивости к миелосану.

Из производных нитрозомочевины выраженными цитотоксическими свойствами обладает нитрозометилмочевина. Этот препарат эффективен при мелкоклеточном раке легких и лимфогранулематозе. К этой группе относятся также кармустин и ломустин. Они эффективны при опухолях мозга, опухолях толстой и прямой кишки, болезни Ходжкина и других лимфомах. Из побочных явлений при применении производных нитрозомочевины отмечаются тошнота, рвота, флебиты, угнетение кроветворения. Последнее особенно выражено при длительном приеме препаратов.

К производным нитрозомочевины относится также фотемустин (мюстофоран). Применяется при лечении злокачественной меланомы и первичных опухолей головного мозга.

Известны также цитотоксические средства из группы триазенов и гидразинов — дакарбазин, прокарбазин (натулан) и др. Дакарбазин особенно эффективен при меланоме.

К числу алкилирующих средств относятся и соединения платины. Одним из таких препаратов является цисплатин (платинол). Он активен только в цис-конфигурации.

Механизм противобластного действия и для этой группы соединений объясняют их способностью проникать в клетку и взаимодействовать с ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает ее функционирование. Вводят цисплатин внутривенно (при приеме внутрь он неэффективен). Большая его часть связывается с белками плазмы крови. Через гематоэнцефалический барьер препарат проникает плохо. Частично выделяется почками.

Применяют его в основном в сочетании с другими противобластными препаратами при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах. Препарат обладает выраженной токсичностью. Поражает канальцы почек, может снижать слух, вызывать тошноту, рвоту, лейкопению, тромбоцитопению, нарушения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем; возможны аллергические реакции.

К этой группе относятся также карбоплатин и ряд других препаратов платины.

Применение алкилирующих средств лимитирует вызываемое ими угнетение кроветворения. Возникают лейкопения, тромбоцитопения, а также анемия. В зависимости от степени этих изменений приходится уменьшать дозу препаратов или прекращать их введение. В последние годы для стимуляции кроветворения применяют цитокины — гранулоцитарно-макрофагальный и

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		40 стр из 61

гранулоцитарный колониестимулирующие факторы (филграстим, молграмостим), а также ряд интерлейкинов и эритропоэтин (см. главу 18). Для предупреждения возможных инфекций, связанных с подавлением иммунитета, используют антибиотики. Такую тактику применяют при аналогичных осложнениях, связанных с использованием и других противобластомных средств.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Препараты этой группы являются антагонистами естественных метаболитов.

При наличии опухолевых заболеваний используют в основном следующие вещества (см. структуры).

Антагонисты фолиевой кислоты

Метотрексат (аметоптерин)

Антагонисты пурина

Меркаптопурин (леупурин, пуринол)

Антагонисты пиримидина

Фторурацил (флуороурацил)

Фторафур (тегафур)

Цитарабин (цитозар)

Флударабина фосфат (флудара)

По химическому строению антиметаболиты лишь похожи на естественные метаболиты, но не идентичны им. В связи с этим они вызывают нарушение синтеза нуклеиновых кислот¹.

Это отрицательно сказывается на процессе деления опухолевых клеток и приводит их к гибели.

Действуют антиметаболиты на разных этапах синтеза нуклеиновых кислот. Так, механизм противобластного эффекта метотрексата, очевидно, заключается в угнетении дигидрофолатредуктазы, а также тимидилсинтетазы. Это нарушает образование пуринов и тимидина, в результате чего угнетается синтез ДНК. Меркаптопурин, по-видимому, препятствует включению пуринов в полинуклеотиды. Полагают, что фторурацил нарушает синтез нуклеотидов или тимидина и их включение в ДНК. Имеются данные о том, что в клетках опухоли фторурацил превращается в 5-фтор-2-дезоксидеоксиуридин-5-монофосфат, который является ингибитором фермента тимидилсинтетазы.

Антагонист фолиевой кислоты метотрексат и антагонист пурина меркаптопурин назначают главным образом при острых лейкозах. Метотрексат эффективен при указанной патологии в основном у детей, а меркаптопурин — также у взрослых.

Кроме того, меркаптопурин и особенно метотрексат с успехом применяют при хорионэпителиоме матки. Метотрексат используют также в комбинированной химиотерапии ряда истинных (солидных) опухолей, например рака молочной железы.

При лечении острых лейкозов улучшение общего состояния и гематологической картины происходит постепенно. Продолжительность ремиссии исчисляется несколькими месяцами.

Принимают препараты, как правило, внутрь. Метотрексат выпускают и для парентерального введения.

Метотрексат выделяется почками, преимущественно в неизмененном виде.

Часть препарата задерживается в организме очень длительное время (месяцы).

Меркаптопурин подвергается в печени химическим превращениям и в моче обнаруживаются его метаболиты.

Отрицательные стороны действия препаратов проявляются в угнетении ими кроветворения, тошноте, рвоте. У ряда больных наблюдается нарушение функции печени. Метотрексат поражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вызывает конъюнктивит.

Антагонист пиримидина фторурацил существенно отличается по спектру ан-тибластного действия от метотрексата и меркаптопурина. Если последние эффективны главным образом при остром лейкозе, т.е. при гемобластозе, то фторурацил

применяют при истинных опухолях. Его назначают при раке желудка, поджелудочной железы и толстой кишки, раке молочной железы. У части пациентов фторурацил обеспечивает временную регрессию опухолей. Вводят препарат внутривенно, так как из желудочно-кишечного тракта он всасывается плохо. В печени фторурацил подвергается химическим превращениям.

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		41 стр из 61

Образующиеся метаболиты выделяются почками.

Токсичность препарата значительная. Из неблагоприятных эффектов наиболее серьезны угнетение кроветворения и язвенное поражение пищеварительного тракта (стоматит, энтерит). Кроме того, нарушается аппетит, возникают тошнота, рвота, диарея. Отмечаются также облысение, поражение ногтей, дерматит. В связи с тем что фторурацил вводится только внутривенно, для энтерального применения был предложен капецитабин (кселода). Это пролекарство, из которого в ткани опухоли под влиянием тимидинфосфорилазы высвобождается 5-фтор-урацил. При этом системное действие последнего выражено в небольшой степени.

Аналогичными фторурацилу свойствами обладает фторафур, являющийся фтористым производным пиридина. Он несколько менее токсичен, чем фторурацил. Применяют его при раке молочной железы, раке прямой и толстой кишок, раке желудка.

К антиметаболитам относятся также тиогуанин и цитарабин (цитозин-арабинозид), которые применяют при острых миелоидной и лимфоидной лейкозах. Антагонист пиридина флударабин фосфат (флудара) в основном используют при хроническом лимфоцитарном В-клеточном лейкозе и неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Классификация противоопухолевых препаратов.
2. Механизм действия противоопухолевых средств.
3. Побочные действия противоопухолевых препаратов.

Тема 13: Гормональные средства. Кортикостероидные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: Ознакомить студентов с гормональными и кортикостероидными средствами.

Тезисы лекции:

Глюкокортикоиды как препараты, являются структурными и функциональными аналогами гормонов, синтезируемых пучковой зоной коры надпочечников. Секреция глюкокортикоидов контролируется гипофизом путём высвобождения кортикотропина (АКТГ), секреция которого в свою очередь регулируется релизинг-гормоном гипоталамуса. Концентрация глюкокортикоидов в крови (в том числе и синтетических аналогов) в обратно пропорциональной зависимости определяет скорость высвобождения релизинг-гормона, что характеризует регуляцию всей системы по механизму обратной связи. Секреция глюкокортикоидов подвержена суточным колебаниям: наибольшую секрецию глюкокортикоидов отмечают к 6-8 ч утра, наименьшую — к середине ночи.

Лекарственные препараты этой группы подразделяют на природные глюкокортикоиды (кортизон — пролекарство, образующее активный метаболит гидрокортизон, и гидрокортизон) и синтетические (например, преднизолон, дексаметазон) препараты.

История гормонов коры надпочечников

Кора надпочечников продуцирует два вида гормонов — глюкокортикоиды (кортизон и гидрокортизон), влияющие на обмен углеводов, жиров и белков, и минералокортикоиды (альдостерон и др.), участвующие в регуляции водно-солевого обмена. Глюкокортикоиды подавляют также воспалительные реакции в тканях.

Недостаточность гормонов коры надпочечников может приводить к болезни Аддисона, который в 1885 г. впервые описал ее симптомы в своей монографии «Общие и местные проявления при болезни надпочечниковых капсул». В 1886 г. физиолог Броун-Секар произвел двустороннюю адреналэктомию у животных и экспериментально доказал жизненную необходимость надпочечников.

В XIX в. было также доказано, что с помощью экстрактов из тканей надпочечников можно в какой-то мере восполнить недостаточность кортикостероидных гормонов.

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA —1979— SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		42 стр из 61

В конце XIX в. предпринимались неоднократные попытки лечения лиц с болезнью Аддисона при помощи экстрактов из надпочечников, которые назначались для приема внутрь.

Но так как существует множество предшественников гормонов надпочечников, их выделение было очень сложной задачей. В 1896 г. Ослер лечил больных глицериновыми экстрактами из свежих надпочечников свиней.

Однако только лишь в 1929 г. Хартманом и сотрудниками были проведены первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников, доказавшие его очень высокую терапевтическую эффективность при болезни Аддисона.

В 1934 г. профессор клиники Мейо Эдуард Кендалл сообщил, что он смог выделить в кристаллическом виде вещество, которое он считал одним из кортикостероидов и назвал кортином.

Затем Кендалл и его сотрудники выделили в 1936 г. из экстракта коры надпочечников 22 стероидных гормона, большинство из которых оказались биологически неактивными биохимическими предшественниками глюкокортикоидов.

В то же время они сумели выделить и несколько активных форм гормонов коры надпочечников, среди которых был и кортизон.

Кендалл считал, что кортизон сможет стать ценным препаратом для лечения различных кожных и глазных заболеваний, а также для лечения ревматоидного артрита. Но количество полученного кортизона было недостаточным для проведения клинической апробации.

В 1937 г. Райхштейн выделил из надпочечников гидрокортизон, и в том же году синтезировали первый стероид – дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников.

Затем в 1948 г. из желчных кислот был получен кортизон. Полученного кортизона хватило для проведения клинических испытаний, и в 1949 г. появились публикации о его высокой эффективности при ревматоидном артрите.

К концу 1940-х гг. Кендалл со своими сотрудниками изучил 30 из 38 этапов биосинтеза кортизона. Помощь при изучении последних этапов синтеза оказал ученый Льюис Саретт, и в конце 1945 г. в лаборатории Кендалла был синтезирован кортизон в небольших количествах, а через два года, после разработки более простого метода синтеза, стало возможным серийное производство кортизона.

В 1950 г. Кендаллом и сотрудниками был синтезирован кортизол (гидрокортизон). Хенч, Кендалл и Райхштейн проводили его подробное исследование и клинические испытания, за что были удостоены Нобелевской премии.

Свою часть премии Кендалл разделил с несколькими другими сотрудниками, принимавшими участие в синтезе глюкокортикоидов. В дальнейшем синтез новых стероидов продолжался, а основные усилия были направлены на поиск препаратов с более избирательным действием и меньшей частотой побочных эффектов, чем у гидрокортизона. В 1955 г. Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон.

Практически одновременно с введением в медицинскую практику кортизона для клинического применения стал доступен и кортикотропин. В 1927 г. было доказано, что после удаления гипофиза у животных атрофируется кора надпочечников, а в 1933 г. выяснилось, что экстракты гипофиза вызывают у животных ее гипертрофию. В 1940-е гг. из гипофиза был выделен кортикотропин в чистом виде, а в 1960-е гг. – осуществлен его синтез.

В настоящее время глюкокортикоиды являются одними из самых используемых и высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

Однако, несмотря на их высокую эффективность, они обладают огромным количеством побочных свойств. Поэтому в последнее время появилась тенденция к сокращению их использования, в особенности системного. И если раньше глюкокортикоиды были панацеей практически от всех воспалительных заболеваний и их назначали врачи каждой специальности – от дерматологов до пульмонологов и ревматологов, то теперь эти препараты являются средством запаса.

Применение их оправданно только в том случае, когда использовались уже все возможные лекарственные препараты из других групп, а лечебного эффекта достигнуто

Взаимосвязь между химической структурой и фармакодинамикой

OǞTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		43 стр из 61

Все глюкокортикоиды по химическому строению имеют сходство с гидрокортизоном (кортизолом) и различаются химическими группами, присоединёнными к его молекуле, что приводит к существенным изменениям их свойств.

- Преднизон (кетогруппа вместо гидроксильноз* в положении 11) — пролекарство (активный метаболит образуется в процессе биотрансформации).
- Преднизолон (двойная связь между атомами углерода в положениях 1 и 2) обладает в 4 раза большей глюкокортикоидной активностью, чем кортизол.
- Метилпреднизолон (содержит метильный радикал в положении 6) по глюкокортикоидной активности в 5 раз превосходит кортизол.
- Флудрокортизон (добавление атома фтора в положении 9) превосходит кортизол как по глюкокортикоидной (в 12 раз), так и по минералокортикоидной (в 125 раз) активности. Его назначают при первичной надпочечниковой недостаточности или гипoadьдостеронизме.
- Дексаметазон (добавление 16-метильной группы к молекуле флудрокортизона) в отличие от флудрокортизона обладает незначительной минералокортикоидной активностью, но сохраняет высокую глюкокортикоидную.
- Бетаметазон (по структуре идентичен дексаметазону, за исключением 16β-метильной группы) применяют местно.
- Триамцинолон (замена метильной группы в молекуле дексаметазона на 16α-гидроксильную) по глюкокортикоидному действию аналогичен метилпреднизолону, но практически не вызывает задержки натрия в организме.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Глюкокортикоиды диффундируют через клеточные мембраны в цитоплазму и связываются со специфическими глюкокортикоидными рецепторами. Образовавшийся активированный комплекс проникает в ядро и стимулирует образование и-РНК, что обуславливает синтез ряда регуляторных белков. Ряд БАВ (катехоламины, медиаторы воспаления) способен инактивировать комплексы «глюкокортикоид-рецептор», снижая тем самым активность глюкокортикоидов. Основные эффекты глюкокортикоидов следующие.

- **Влияние на иммунную систему.**
 - Противовоспалительное действие (преимущественно при аллергической и иммунной формах воспаления) вследствие нарушения синтеза Пг, ЛТ и цитокинов, уменьшения проницаемости капилляров, снижения хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и подавления активности фибробластов.
 - Подавление клеточного иммунитета, аутоиммунных реакций при трансплантации органов, снижение активности Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов.
- Влияние на водно-электролитный обмен.
 - Задержка в организме ионов натрия и воды (увеличение реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев), активное выведения ионов калия (для препаратов с минералокортикоидной активностью), увеличение массы тела.
 - Уменьшение всасывания ионов кальция с пищей, уменьшение их содержания в костной ткани (остеопороз), повышение экскреции с мочой.
- Влияние на обменные процессы.
 - На липидный обмен — перераспределение жировой ткани (повышенное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса, живота), гиперхолестеринемия.
 - На углеводный обмен — стимуляция глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран клеток для глюкозы (возможно развитие стероидного диабета).
 - На белковый обмен — стимуляция анаболизма в печени и катаболических процессов в других тканях, уменьшение содержания глобулинов в плазме крови.
- Влияние на ССС — повышение АД (стероидная артериальная гипертензия) вследствие задержки жидкости в организме, увеличения плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах, усиления прессорного действия ангиотензина II.
- Влияние на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники — угнетение вследствие механизма отрицательной обратной связи.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		44 стр из 61

- Влияние на кровь — лимфоцитопения, моноцитопения и эозинопения, в то же время глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию эритроцитов, увеличивают общее количество нейтрофилов и тромбоцитов (изменения в клеточном составе крови проявляются уже через 6—12 ч после приёма и сохраняются при длительном применении этих ЛС в течение нескольких недель).

Фармакокинетика:

Всасывание

Глюкокортикоиды для системного применения плохо растворимы в воде, хорошо — в жирах и других органических растворителях. Они циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками (неактивном) состоянии. Инъекционные формы глюкокортикоидов представляют собой их водорастворимые эфиры или соли (сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты), что обуславливает быстрое начало действия. Действие мелкокристаллических суспензий глюкокортикоидов развивается медленно, но может длиться до 0,5—1 мес; их применяют для внутрисуставных инъекций.

Препараты глюкокортикоидов для приёма внутрь хорошо всасываются из ЖКТ, $C_{\text{тах}}$ в крови отмечают через 0,5—1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов.

Распределение

При концентрации кортизола в плазме крови 200 мкг/л 95% его связано с кортизолсвязывающим α -глобулином (транскортином), при этом содержание свободного кортизола составляет всего 10 мкг/л. При концентрации кортизола выше 200 мкг/л возникает полное насыщение транскортина.

Все синтетические глюкокортикоиды по сравнению с гидрокортизоном в меньшей степени связываются с белками плазмы крови (на 60—70%) и практически полностью распределяются в ткани, поэтому эффективны в меньших дозах. При гипопротениемии (например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, спру, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказывать токсическое действие.

Метаболизм

Глюкокортикоиды метаболизируются в печени путём окисления, восстановления и конъюгирования и выделяются почками в виде сульфатов и глюкуронидов. Синтетические глюкокортикоиды также метаболизируются в печени, но скорость их метаболизма ниже. Ещё медленнее метаболизируются фторированные препараты. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции нейтральных 17-кортикостероидов и транскортина.

Все системные глюкокортикоиды проникают через плаценту, где гидрокортизон и преднизолон превращаются в менее активные кортизон и преднизон. Дексаметазон и бетаметазон создают высокие концентрации в крови плода и могут вызвать угнетение функций надпочечников, поэтому беременным при необходимости предпочтительнее назначать преднизолон, а не дексаметазон и бетаметазон.

Выведение

Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий T , фторированные препараты — наиболее длинный. $T_{1/2}$ препаратов в плазме крови варьирует от нескольких минут до 5 ч и отличается от длительности их активности. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, поэтому нет необходимости в коррекции доз препаратов.

По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения разделяют на препараты короткого, средней длительности и длительного действия.

Побочные эффекты

Частота и тяжесть осложнений при приёме глюкокортикоидов возрастает с увеличением дозы препарата и/или длительности лечения. Использование альтернирующей терапии и местное (ингаляционное, накожное, внутрисуставное) применение препаратов уменьшает частоту нежелательных реакций.

Наиболее часто развиваются инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), в том числе туберкулёз (противопоказание к назначению глюкокортикоидов), остеопороз, патологические переломы костей, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости, кровоизлияния, угри, атрофия кожи и подкожной клетчатки, отёки, артериальная гипертензия, стероидный диабет, задержка роста и полового созревания у детей, неустойчивое настроение, психозы (при приёме высоких доз), глаукома (с возможным экзофтальмом), гипергликемия,

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		45 стр из 61

гиперлипидемия, повышение аппетита, синдром Кушинга, стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения из ЖКТ, эзофагит, панкреатит, вторичная надпочечниковая недостаточность (при отмене ГКС после их длительного применения).

- Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности — приём препаратов лишь в утренние часы, использование альтернирующей терапии, постепенное снижение дозы при отмене препарата.
- Факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности — применение в дозе выше 2,5—5 мг/сут (в пересчёте на преднизолон), длительность лечения более 10—14 дней, приём глюкокортикоида в вечернее время суток (приём 5 мг преднизолонa вечером опаснее, чем 20 мг утром), применение фторированных глюкокортикоидов.

Основные проявления синдрома отмены связаны с вторичной надпочечниковой недостаточностью — недомогание, головная боль, депрессия, артралгия, миалгия, боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, слабость, усугубление бронхиальной астмы и усиление других аллергических проявлений.

В большинстве случаев нежелательные эффекты глюкокортикоидов не требуют отмены препарата. Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, катаракта необратимы даже при отмене гормона.

Лекарственное взаимодействие

Действие глюкокортикоидов усиливают эритромицин (замедление их метаболизма в печени), салицилаты (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогены. Индукторы микросомальных ферментов печени (например, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин) снижают эффективность глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды ослабляют действие антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных препаратов и усиливают действие теофиллина, адреномиметиков, иммуносупрессантов, НПВС (см. Приложение, табл. 2). При сочетании глюкокортикоидов с непрямыми антикоагулянтами возможно развитие язв желудка и язвенного кровотечения.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какова классификация гормональных средств?
2. Каково основное побочное действие гормональных средств?
3. Каков механизм действия гормональных и кортикостероидных средств?

Тема 14: Средства влияющие на ЦНС. Снотворные средства. Противосудорожные, противозипептические средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с препаратами, применяемыми при судорожном синдроме и паркинсонизме

Тезисы лекции

Противозипептические средства.

Эпилепсия - хроническое заболевание, протекающее в следующих формах: 1) большие судорожные припадки; 2) психомоторные припадки; 3) малые припадки; 4) миоклонус-эпилепсия. Соответственно этим формам подразделяют Противозипептические ЛС. МД этих ЛС недостаточно выяснен. Повидимому, он складывается из подавления активности нейронов эпилептогенного очага и угнетения передачи импульсов из него. Считают, что это действие связано со стабилизацией клеточных мембран, угнетением процесса деполяризации. возможно, в результате действия на натриевые каналы. Очевидно, имеет значение увеличение содержания тормозного медиатора - ГАМК.

При больших судорожных припадках используют фенobarбитал, дифенин, гексамидин, натрия вальпроат, карбамазепин, клоназепам. Препаратами выбора являются фенobarбитал и дифенин. Действие фенobarбитала было рассмотрено в теме "Снотворные средства". Противозипептическое действие фенobarбитала связывают с угнетением нейронов эпилептогенного очага и распространения возбуждения

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		46 стр из 61

на двигательные нейроны коры. Его назначают в субгипнотических дозах. Он оказывает также седативное и снотворное действие, может кумулировать и вызывать лекарственную зависимость.

Дифенин способствует выведению ионов натрия из нейронов и препятствует их возбуждению при передаче импульсов из эпилептогенного очага и с пирамидного тракта на мотонейроны спинного мозга. Он отличается от фенобарбитала более избирательным действием, отсутствием снотворного эффекта, менее выраженными кумулятивными свойствами. ПЭ проявляются нарушениями ЦНС (головокружение, атаксия, тремор, нистагм, диплопия и др.), гиперпластическим гингивитом, диспептическими расстройствами, кожными высыпаниями. Остальные ЛС имеют менее выраженное действие, поэтому рассматриваются как вспомогательные. Их используют, главным образом, при непереносимости фенобарбитала и дифенина. Гексамидин и хлоракон оказывают менее выраженное противосудорожное действие, но переносятся больными, как правило, легче. При длительном применении могут вызывать диспептические расстройства, угнетать функции печени, почек, кроветворных органов, поэтому необходим постоянный контроль.

Иногда большие припадки приобретают затяжной характер и следуют один за другим. Возникает эпилептический статус. Для его купирования используют в/в введения сибазона (диазепама), клоназепама, фенобарбитала-натрия, дифенина-натрия и средств для наркоза. Лучшими являются сибазон и клоназепам.

Психомоторные припадки характеризуются неосознанными и немотивированными поступками, сумеречным сознанием и автоматизмом поведения. При этом утрачивается память на события, происшедшие в период припадка. Для лечения используют те же препараты, что и при больших припадках. Препаратом выбора является карбамазепин (финлепсин), который наряду с противосудорожным действием оказывает успокаивающий эффект и улучшает настроение. Его можно использовать при всех остальных формах эпилепсии. ПЭ: нарушения ЦНС (головная боль, головокружение, нарушение аккомодации зрения), диспептические расстройства. Карбамазепин нельзя комбинировать с ингибиторами МАО (ниаламид и др.) и с алкоголем.

При малых припадках используют триметин и этосуксимид. МД триметина связан с угнетением полисинаптических рефлексов спинного мозга и нейронов. Препарат токсичен и может вызывать тяжелые поражения кроветворного аппарата (апластическая анемия, агранулоцитоз), поэтому необходим систематический контроль за кровью. Вызывает поражения почек, печени, аллергические реакции. Этосуксимид менее токсичен, при малых припадках используют преимущественно его. Однако контроль за кровью также обязателен.

Миоклонус-эпилепсия проявляется судорожными подергиваниями мышц без потери сознания. Она наиболее устойчива к лечению. Препаратами выбора являются транквилизаторы из группы бензодиазепинов (сибазон, нитразепам, клоназепам). Считают, что их действие связано с активацией ГАМК через бензодиазепиновые рецепторы.

Натрия вальпроат активен при больших, малых припадках и миоклонус-эпилепсии. Считают, что МД его связан с накоплением ГАМК.

Противопаркинсонические средства.

Паркинсонизм - заболевание, при котором резко повышен тонус мышц, наблюдается тремор (постоянное непроизвольное дрожание), скованность движений. Считают, что эта болезнь связана со снижением содержания дофамина в базальных ядрах и в черной субстанции. При этом снижается тормозное влияние неостриатум на мотонейроны спинного мозга. В связи с этим для лечения используют ЛВ, которые увеличивают содержание дофамина или стимулируют дофаминовые рецепторы. При дефиците дофамина начинают преобладать холинергические влияния, участвующие в регуляции функций экстрапирамидной системы. Поэтому лечебного эффекта можно добиться также за счет блокады холинорецепторов. В связи с этим Противопаркинсонические ЛС можно разделить на 2 группы: 1) ЛВ, активирующие дофаминергические влияния (леводопа, мидантан); 2) ЛВ, угнетающие холинергические влияния (циклодол, тропаксин, амизил).

Леводопа - левовращающий изомер предшественника дофамина - диоксифенилаланина. Дофамин плохо проникает через ГЭБ, леводопа - хорошо, благодаря чему накапливается в стриопалидарной системе и восстанавливает запасы дофамина. Лечебный эффект леводопы проявляется при болезни Паркинсона, но

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		47 стр из 61

при лекарственном паркинсонизме она неэффективна. Действие развивается медленно (через неделю) и достигает максимума через месяц. Лечение длительными курсами. ПЭ: диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия, сердечные аритмии и др. связаны с накоплением дофамина в периферических органах и могут быть ослаблены при комбинировании леводопы с ЛВ, угнетающими ее превращение в дофамин на периферии (напр., карбидопа). Ее можно комбинировать с центральными холинолитиками, но нельзя с ингибиторами МАО (возникновение гипертензии) и витамином В6 (ослабление лечебного эффекта).

Мидантан способствует освобождению дофамина и угнетает его обратный нейрональный захват. Он эффективен как при болезни Паркинсона, так и при симптоматическом паркинсонизме. Действие развивается через 1-2 дня. ПЭ возникают редко (диспепсия, бессонница, ортостатическая гипотензия, головокружение и т.п.). Для блокады м-холинорецепторов используют циклодол, тропацин, амизил и др. Они хорошо проникают в мозг и блокируют м-ХР базальных ядер, благодаря чему устраняют двигательные нарушения, связанные с поражением экстрапирамидной системы. Наряду с центральными эффектами они оказывают периферическое холинолитическое действие, что является причиной ПЭ (сухость во рту, тахикардия, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, угнетение перистальтики и секреции ЖКТ). Со стороны ЦНС могут наблюдаться возбуждение, галлюцинации. Эти препараты применяют как при болезни Паркинсона, так и при симптоматическом паркинсонизме.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Дайте классификацию препаратам, применяемым при судорожном синдроме
2. Дайте характеристику препаратам, применяемым при судорожном синдроме
3. Дайте характеристику противопаркинсоническим средствам

Тема 15: Психотропные средства. Особенности применения лекарственных препаратов в педиатрии.

Цель: ознакомить студентов с психотропными лекарственными средствами.

Препараты этой группы применяют при нарушениях психической деятельности.

Их используют при лечении психозов, а также при невротических и неврозоподобных расстройствах, сопровождающихся состоянием напряжения, беспокойства, страха, тревоги и другими симптомами.

Механизмы действия психотропных веществ изучены лишь в небольшой степени, хотя масштабы таких исследований велики. Наиболее интересны сведения о влиянии этих веществ на межнейронную передачу, обмен биогенных аминов, на холинергические системы головного мозга, взаимодействие с пептидами, аминокислотами, оказывающими стимулирующее и тормозное влияние на нейроны. и др. Однако механизмы антипсихотического и антиневротического действия препаратов остаются недостаточно ясными, и прежде всего потому, что причины возникновения большинства психических заболеваний и психопатологических состояний неизвестны. Значительные трудности возникают при поиске и доклинической оценке потенциальных психотропных препаратов. К сожалению, не существует адекватных экспериментальных моделей психических расстройств, наблюдаемых у человека. В связи с этим приходится использовать комплекс разнообразных методик, позволяющих оценить влияние вещества на высшую нервную деятельность животных и на этом основании прогнозировать возможности их клинического применения. При исследовании психотропного действия веществ широко используют разнообразные варианты метода условных рефлексов, изучают их влияние на поведенческие реакции, эмоции, мотивации, двигательную активность, экспериментальные психозы и неврозы. Благодаря накопленному опыту в области психофармакологии можно, хотя и в общих чертах, предсказать сферу предполагаемого применения нового соединения, основываясь на некоторых имеющихся корреляциях между экспериментальными и клиническими данными. Однако решающее суждение о пригодности препарата для лечения или профилактики определенных психопатологических состояний можно высказать только после клинических исследований.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		48 стр из 61

Широкое внедрение в медицинскую практику психотропных средств началось с середины XX в. За прошедший период появилось множество препаратов, эффективных при различных психических расстройствах (табл. 11.1). Так, при психозах с успехом используют антипсихотические средства (аминазин, галоперидол и др.), антидепрессанты (имизин, флуоксетин), соли лития. Для большинства антипсихотических средств, помимо специфического антипсихотического эффекта, характерно успокаивающее (седативное) действие. Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять депрессии. Кроме того, антидепрессанты из группы неизбирательных ингибиторов МАО (ниаламид) обладают психостимулирующим эффектом. У трициклических антидепрессантов (например, у имизина) наряду с антидепрессивной активностью может проявляться как психостимулирующее, так и седативное действие. Соли лития применяются для лечения и профилактики маниакальных состояний; ни стимулирующего, ни седативного действия на психическую сферу здорового человека они не оказывают. При психических расстройствах непсихотического (невротического) характера назначают анксиолитики (диазепам и др.), седативные средства (бромиды, препараты валерианы) и психостимуляторы (сиднокарб). К психотропным веществам относятся и так называемые галлюциногены, или психотомиметики (ЛСД-25, мескалин и др.). Эти вещества вызывают кратковременные остро развивающиеся психозы. Лечебного значения галлюциногены не имеют, однако в социальном аспекте они требуют внимания, так как относятся к средствам, приводящим к развитию психической зависимости. Для фундаментальной медицины они представляют интерес в качестве веществ, вызывающих экспериментальные психозы. Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств является одним из наиболее крупных достижений медицины. Прежде всего это принципиально изменило ситуацию в терапии психических заболеваний. До появления этих препаратов возможности лечения такого контингента больных были более чем ограничены (в основном использовали электрошок и инсулиновую кому).

Кроме того, психотропные препараты существенно дополнили арсенал лекарственных средств, применяемых в других областях медицины — терапии, анестезиологии, неврологии и др. Важно и то, что успехи в создании психотропных средств в значительной степени стимулировали фундаментальные исследования (фармакологические, физиологические, биохимические, патофизиологические) по столь важной и вместе с тем сложной для познания проблеме, как механизмы разных проявлений высшей нервной деятельности, а также в выяснении этиологии и патогенеза психических нарушений и принципов их лечения.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)1

Препараты этой группы оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное (успокаивающее) действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций)

и задержке дальнейшего развития заболевания. Психоседативное действие характеризуется общим успокоением, сопровождающимся устранением аффективной напряженности, снижением беспокойства, тревоги, понижением двигательной активности. Механизм антипсихотического действия недостаточно выяснен. Высказывается предположение, что для большинства препаратов данной группы этот эффект связан с блоком постсинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов лимбической системы. Блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы проявляется антагонизмом с дофамином и дофаминиметиками (апоморфином, фенамином) как по поведенческим реакциям, так и на уровне отдельных нейронов.

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется также способность антипсихотических средств вызывать столь типичный для них побочный эффект, как экстрапирамидные нарушения. В этом случае все события разыгрываются в неостриатуме, где локализуется значительное число рецепторов, чувствительных к дофамину, которые блокируют антипсихотические средства.

Антагонизм между антипсихотическими средствами и дофамином подтверждается, в частности, экспериментами с ионофоретической инъекцией дофамина в область хвостатого ядра. Предварительное введение в этих условиях опыта антипсихотического средства аминазина устраняет угнетающее влияние дофамина на нейроны хвостатого ядра. Благодаря подавлению nigrostriatalной передачи и снижению тормозной функции черной субстанции в отношении неостриатума (см. рис. 10.1) изменяется участие последнего в регуляции двигательной активности. Проявляется это усилением активности α -моторных нейронов спинного мозга, повышением тонуса мышц и развитием лекарственного паркинсонизма (возникают

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		49 стр из 61

гипокинезия, ригидность, тремор). Предполагается, что изменение функционального состояния неостриатума может иметь значение и в развитии антипсихотического действия препаратов. С блокадой дофаминовых рецепторов связан также ряд других эффектов антипсихотических средств (табл. 11.2).

На ЭЭГ седативное действие антипсихотических средств проявляется возникновением высоковольтных медленных колебаний (результат синхронизации ЭЭГ). Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, антипсихотические средства, по-видимому, в какой-то степени нарушают высвобождение этих биогенных аминов и их обратный нейрональный захват. Для некоторых антипсихотических средств (например, производных фенотиазина) в развитии психотропных эффектов может иметь значение их блокирующее влияние на серотониновые рецепторы и м-холинорецепторы головного мозга.

Антипсихотические препараты принято подразделять на так называемые «типичные» и «атипичные». Основное различие заключается в том, что для «типичных» препаратов характерен такой побочный эффект, как нарушение функции экстрапирамидной системы (возникают паркинсонизм и другие двигательные нарушения).

Для «атипичных» антипсихотических средств этот крайне отрицательный эффект наблюдается относительно редко и выражен в небольшой степени.

Основой этих различий является несколько иной спектр рецепторного действия, в частности, в отношении разных подтипов дофаминовых рецепторов.

К указанным группам относятся следующие препараты.

А. «Типичные» антипсихотические средства

Производные фенотиазина

Аминазин Трифтазин Фторфеназин

Производные тioxантена

Хлорпротиксен

Производные бутирофенона

Галоперидол

Б. «Атипичные» антипсихотические средства

Бензамиды

Сульпирид

Производные бензодиазепаина

Клозапин

Наибольшее количество препаратов относится к фенотиазиновым производным, которые в зависимости от радикалов у N 10 подразделяют на ряд подгрупп:

1. Алифатические производные (аминазин).
2. Пиперазиновые производные (трифтазин, фторфеназин).

Типичным представителем производных фенотиазина является аминазин

(хлорпромазина гидрохлорид, ларгактил). Аминазин имеет широкий спектр действия. Препарат оказывает выраженное

влияние на ЦНС, а также на периферическую иннервацию, исполнительные органы и обмен веществ.

Влияние на ЦНС проявляется рядом эффектов. Так, для аминазина характерны антипсихотическое и седативное действие, а также способность вызывать экстрапирамидные расстройства (при длительном применении). В больших дозах он вызывает гипнотический эффект: наступает поверхностный сон, легко прерываемый

внешним раздражением.

Характерным для аминазина является миорелаксирующее действие, проявляющееся снижением двигательной активности. Связано это с угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса в основном за счет воздействия на базальные ядра. Аминазин также уменьшает или полностью устраняет нисходящие облегчающие влияния ретикулярной формации на спинальные рефлексy. Непосредственно на спинной мозг препарат не действует.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		50 стр из 61

Аминазин угнетает центр терморегуляции. Конечный эффект зависит от температуры окружающей среды. Чаще всего наблюдается незначительная гипотермия (за счет увеличения теплоотдачи). В то же время при сочетании аминазина с физическим охлаждением возникает выраженное снижение температуры тела. Аминазин обладает отчетливым противорвотным эффектом, который связан с блокированием дофаминовых рецепторов пусковой зоны (trigger zone), расположенной на дне IV желудочка. Благодаря этому аминазин предупреждает рвоту, вызываемую апоморфином, морфином, многими противобластными средствами.

Одним из проявлений влияния аминазина на ЦНС является его способность потенцировать действие ряда нейротропных препаратов — средств для наркоза, снотворных наркотического типа, опиоидных анальгетиков. Усиление их эффектов частично связано с угнетением аминазином процессов биотрансформации этих препаратов.

Аминазин оказывает влияние и на периферическую иннервацию. Наиболее выражено у него а-адреноблокирующее действие. Так, на фоне аминазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает «извращение» эффекта адреналина и артериальное давление падает (см. главу 4; 4.2). Кроме того, аминазину присущи некоторые м-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства.

Это проявляется небольшим снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез. Передачу возбуждения в вегетативных ганглиях он не нарушает. Аминазин влияет не только на эфферентную, но и на афферентную иннервацию. При местном действии он вызывает выраженное раздражение, которое сменяется анестезией. У аминазина имеется отчетливая противогистаминная активность

(блокирует гистаминовые Н₁-рецепторы; см. главу 25). Он является также спазмолитиком миотропного действия. Для аминазина характерно влияние на сердечно-сосудистую систему, заключающееся в более или менее выраженном снижении артериального давления. Механизм гипотензии довольно сложен. Он связан с угнетением центров гипоталамуса, с а-адреноблокирующими и спазмолитическими свойствами аминазина, подавлением компенсаторных сосудосуживающих рефлексов, а также со снижением силы сердечных сокращений. Гипотензии обычно сопутствует рефлекторная тахикардия.

Вводят аминазин энтерально и парентерально. Длительность его терапевтического эффекта при однократном введении составляет приблизительно 6 ч. Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается не полностью. Метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер. Поэтому при указанном пути введения биодоступность аминазина составляет примерно 30%. В вену аминазин (с учетом его раздражающего действия) вводят медленно. В организме значительная его часть подвергается биотрансформации. Аминазин и разнообразные продукты его превращения выводятся почками и кишечником. Экскреция их происходит медленно (в течение многих дней). При длительном применении аминазина развивается привыкание к нему. Однако это касается лишь седативного, гипотензивного и ряда других эффектов; антипсихотическое действие при этом не изменяется. Большой интерес представляют соединения, у которых в боковой цепочке, связанной с атомом азота фенотиазина, имеется пиперазиновый цикл. Эта группа включает трифтазин, фторфеназин и др.

Трифтазин (трифлуоперазина гидрохлорид, стелазин) характеризуется более избирательным, чем аминазин, антипсихотическим влиянием и менее выраженным седативным эффектом. По противорвотной активности он превосходит аминазин.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Классификация психотропных препаратов.
2. Правила выписывания рецептов на психотропные препараты.
3. Механизм действия психотропных препаратов.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		51 стр из 61

Приложение 1

Основная литература:

- Фармакология :оқуқұралы = Фармакология : учебное пособие / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет
- Katzung , Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology [Text] : textbook / Katzung Bertram G. - 14 nd ed. - [S. l.] : McGraw-Hill education, 2018. - 1250 p.
- Goodman end Gilman's , A. The Pharmacological Basis of Therapeutics [Text] : textbook / Goodman & Gilman's A. ; editor L. L. Brunton . - 13 nd ed. - New York : McGraw-Hill Education, 2018. - 1419 p.
- Стикеева, Р. Қ. Фармакология-1: оқуқұралы / Р. Қ. Стикеева. - Алматы :Эверо, 2016. - 148 бет.с.
- Харкевич, Д. А. Основы фармакологии: учебник. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 720 с.
- Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник.- М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 704 с. :
- Харкевич, Д. А. Фармакология :оқулық. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 784 бет.
- Рахимов, Қ. Д. Фармакология :оқуқұралы. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2014. - 554 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 656 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы :Эверо, 2013. - 512 бет.с.
- Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 832 +эл.
- Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. 1-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Шымкент : ЮКГФА, 2012. - 500 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакотерапия. II-кітап:оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Шымкент : ОҚМФА, 2012. - 416 бет.с. -
- Копасова, В. Н. Фармакология: учеб.пособие / В. Н. Копасова. - М. :Эксмо, 2011. - 352 с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-ші кітап:оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. – Шымкент : Б. ж., 2010. - 664 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-ші кітап : оқулық / Н. Ж. Орманов , Л. Н. Орманова. – Шымкент : Б. ж., 2010. - 492 бет.с.

Дополнительная литература:

- Фармакология :нұсқаулық = Фармакология : руководство / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2017. - 640 бет с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16.-е издание. перераб., доп. и испр. М. Новая волна. 2017. – 1216 с.
- Дәнекерұлпаларауруларыныңфармакотерапиясы: оқулық / З. А. Керимбаева [ж.б.]. - Алматы :Эверо, 2016. - 184 б. с.
- Микробқа қарсы дәрілердің фармакологиясы: оқу құралы /Т. А. Муминов [ж/б.]; қаз. тіл. ауд. Н. М. Малдыбаева.- Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016.-552 бет. с.
- Фармакология антимикробных средств : учеб.пособие / Т. А. Муминов. - Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016. - 784 с. -
- Фармакология:руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / под ред. Д. А. Харкевича. - 6-е изд., испр. и доп. ; Рек. учебно-методическим объединением по мед. и фарм. образованию вузов России. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 512 с.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		52 стр из 61

- Рахимов, Қ. Д. Фитофармакология. Фармакология - Тезаурус. : оқу құралы = Фитофармакология. Фармакология -Тезаурус : учеб. пособие. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2015. - 528 с.
- Фармакология негіздері және рецептурасы : оқулық / М. З. Шайдаров [ж/б.]. - Астана : Акнұр, 2014. - 398 бет. с.
- Основы фармакологии с рецептурой : учебник / М. З. Шайдаров [и др.]. - Астана : Акнұр, 2014. - 406 с.
- Жаугашева, С. К. Фармакологический глоссарий/ С. К. Жаугашева, Н. Т. Дилдабекова, Рашид. Саджид = Фармакологиялық глоссарий / сөздік = PHARMACOLOGIC GLOSSARY : соварь. - 2-е изд ; Утв. и рек. к изд. Ученым советом КГМУ. - Алматы : Эверо, 2013. - 132 с.
- Асқорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов, Г.Ж. Садырханова. 2013.
- Тыныс алу жолдары ағзалары ауруларының фармакотерапиясы.: оқу құралы/ Н.Ж. Орманов. 2013.
- Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология : оқуқұралы .- Шымкент : "RISO", 2013. - 76 бет.с.
- Орманов , Н. Ж. Фармакологический справочник лекарственных препаратов (классификация, номенклатура, механизм действия и показания к применению) : учеб.-методическое пособие /ЮКГФА. - ; Утв. на ученом Совете ЮКГФА. - Алматы :Эверо, 2013. - 138 с.
- Орманов, Н. Ж. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология :оқуқұралы / Н. Ж. Орманов, Н. Р. Сырманова, Л. Н. Орманова ; ҚР денсаулық сақтау министрлігі; ОҚММА. - Алматы :Эверо, 2012. - 102 бет.с.
- Фармакология терминдері мен түсініктері. Тезаурус қазақ-орыстілдерінде : оқуқұралы ; Ред. басқ. Қ. Д. Рахимов. - Алматы : Б. ж., 2011. - 449 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология кесте мен сызбасы : оқу-әдістемелікқұрал. - Алматы :Эверо, 2011. - 368 бет.с.
- Орманов, Н. Ж. Фармакология кесте мен сызбада:оқуқұралы / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова ; ОҚМФА. - Шымкент : ОҚМФА, 2011. - 360 бет.с.
- Фармакология терминдері мен түсініктері. Тезаурус қазақ-орыстілдерінде: оқуқұралы / ҚР ұлттықғылымакад; фармакология және токсикология ин-ты; Фармакология және фармация ассоц. Қаз.-Ресей мед. ун-ті ; Ред. басқ. Қ. Д. Рахимов. - Алматы : Б. ж., 2011. - 449 бет.с.
- Электронные издания:**
- Асқорыту ағзалары ауруларының фармакотерапиясы. [Электронный ресурс]: Оқулық/ Керимбаева З. А., Орманов Н.Ж., Джакипбекова З.К., Орманов Т.Н. Шымкент, 2018ж.
- Kharkevitch, D. A. Pharmacology [Электронный ресурс] :textbookformedicalstudents / D. A. Kharkevitch. - Электрон.текстовые дан. (83.9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017. - эл. опт. Диск
- Фармакология [Электронный ресурс] :оқуқұралы / ред. бас. Г. М. Пичхадзе = Фармакология : учебное пособие / под ред. Г. М. Пичхадзе. - Электрон.текстовые дан. (43.0Мб). - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет с.
- Майский, В. В. Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учебник для мед.училищ и колледжей / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Электрон.текстовые дан. (36,1 МБ). - М. : Издательская группа "ГЭОТАР- Медиа", 2011. - 240 с.
- Аляутдин, Р. Н. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник для среднего проф. образования / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская. - Электрон.текстовые дан. (44,6 МБ). - М. : Издательская группа "ГЭОТАР- Медиа", 2010.-704 с.
- Харкевич, Д. А. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник . - Электрон. текстовые дан. (62,1 МБ). - М. : Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2010. - 752 с.
- Фармакология [Электронный ресурс] : учебник для мед училищ и колледжей / под ред. Р. Н. Аляутдина. - Электрон.текстовые дан. (43,0 МБ). - М. : Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2010. - 832 с.

ОҢТҰСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-41\
Лекционный комплекс		53 стр из 61