

ОҢТҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии	044-
Лекционный комплекс	1стр. Из

Лекционный комплекс

Дисциплина	Фармакология
Код	Farm 3203
Название ОП	6B10103 «Стоматология»
Объем учебных часов/ кредитов	150/5
Курс и семестр изучения	3/5
Объем лекций	15

2023-2024 учебный год

ОҢТҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии	044-
Лекционный комплекс	2стр. Из

Протокол № 10 от 15.05 2023г

Зав.кафедрой к.ф.н., н.о.профессора



Токсанбаева Ж.С.

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA –1979– MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		Зстр. Из

Тема 1. Введение. Фармакология как научная дисциплина. История развития. Фармакокинетика, фармакодинамика лекарственных средств. Взаимодействие лекарственных средств.

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. Диоскарин – 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.

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-
Лекционный комплекс		4стр. Из

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
 - б) 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:
 - а) рекомбинантный инсулин
 - б) интерлейкины
 - с) 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.

• Мелкие 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.

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-
Лекционный комплекс		5стр. Из

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
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_A-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.

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-
Лекционный комплекс		бстр. Из

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 фармакодинамику и фармакокинетику:

Свойства вещества:

- структура
- физико-химические свойства
- доза или концентрация

4. Возраст

- 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.
- 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.
- 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.
- 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

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		7стр. Из

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

- 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

- 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, противомаларийное средство примахин у ряда больных вызывает разрушение эритроцитов (гемолиз), перекись водорода при нанесении на раневую поверхность у некоторых пациентов не вспенивается и т. п.
- 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

- 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.
- 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.
- 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).

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.

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-
Лекционный комплекс		8стр. Из

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.

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-
Лекционный комплекс		9стр. Из

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 зависит от значения рН 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: эл.слайды

5. Литература: приложение 1

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?

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		10стр. Из

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.

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.

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;

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-
Лекционный комплекс		11стр. Из

- 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 твердой 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», «Ампролизоль» 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;

- 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:

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-
Лекционный комплекс	12стр. Из

- 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, гастрал, фосфалюгель, сукральфат, квасцы и др.

Общие побочные эффекты:

- диспепсия,
- запор,
- 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.

Лекарственные средства:

- листья мяты перечной – настой, настойка, табл.,
- ментол – спиртовой р-р, капли. Входит в состав многих ЛС,
- валидол – табл.,
- горчичники,

O'NTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		13стр. Из

- терпентинное масло – в составе мазей, линиментов,
- скипидарная мазь,
- спирт муравьиный – наружно,
- горечи – настойка полыни, плантаглюцид и др.

Общие побочные эффекты:

- аллергические реакции.

4.Иллюстративный материал: эл.слайды

5. Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

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

Тема 3: Наркотические и ненаркотические анальгетики (НПВС)

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

Тезисы лекции:

1. Анальгетиками называют препараты, устраняющие или облегчающие чувство боли, которое сопутствует многим патологическим состояниям. Они избирательно снижают, подавляют болевую чувствительность, не влияя существенно на другие виды чувствительности и не нарушая сознания (анальгезия - утрата болевой чувствительности; ап - отрицание, algos - боль). Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

I-я - наркотические анальгетики или группа морфина.

II-я группа средств - это ненаркотические анальгетики (или НПВС), классическими представителями которых являются: аспирин или ацетилсалициловая кислота.

Отличие наркотических анальгетиков от ненаркотических.

Наркотические анальгетики:

- центрального действия;
- являются более мощными анальгетиками, они ослабляют боль любого генеза и любой локализации;
- однако они не обладают противовоспалительным действием;
- вызывают эйфорию, и при повторном применении к ним развивается психическая и физическая зависимость, поэтому их применение должно быть кратковременным;
- у них есть специфические антагонисты, которые ослабляют все эффекты этих средств.

Ненаркотические анальгетики:

- периферического действия;
- ослабляют головную, суставную, мышечную, зубную боль и боль, связанную с поражением нервов, и главным образом воспалительного генеза;
- т.е. они обладают противовоспалительным и жаропонижающим эффектами.

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-
Лекционный комплекс			14стр. Из

Несмотря на то, что препараты обеих групп устраняют боль, их фармакологическое действие различно, в связи, с чем указанные группы рассматриваются отдельно.

I. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические анальгетики (НА) – группа лекарственных средств, избирательно снижающих и подавляющих болевую чувствительность любого генеза, существенно не влияя на другие виды чувствительности и не нарушая сознания в терапевтических дозах.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ:

1. ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

Морфин

Кодеин

Омнопон

Морфилонг *морфин пролонгированного действия*

2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Этилморфина гидрохлорид

Бупренорфин

Налбуфин

3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Тримеперидин (промедол)

Просидол

Фентанил

Бупторфанол

Пентазоцин (фортрал)

Трамадол (трамал)

ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

средства делятся на:

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-
Лекционный комплекс		15стр. Из

1. АГОНИСТЫ

Активируют все типы рецепторов.

Морфина гидрохлорид, Морфилонг, Кодеин, Омнопон, Тримеперидин (промедол), Фентанил

2. ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

Активируют преимущественно мю-рецепторы.

Бупренорфин

3. АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ (при терапевтических дозах выступают как агонисты, при высоких – антагонисты)

Активируют каппа- и сигма- рецепторы и **блокирующие** мю- и дельта-рецепторы.

К ним относятся: **Буторфанол, Нальбуфин, Пентазоцин (фортрал), Налорфина гидрохлорид** преимущественно антагонист мю-рецепторов, не используется в качестве анальгетика), **Трамадол** (несколько иной механизм действия).

4. АНТАГОНИСТЫ

Блокируют все типы опиатных рецепторов.

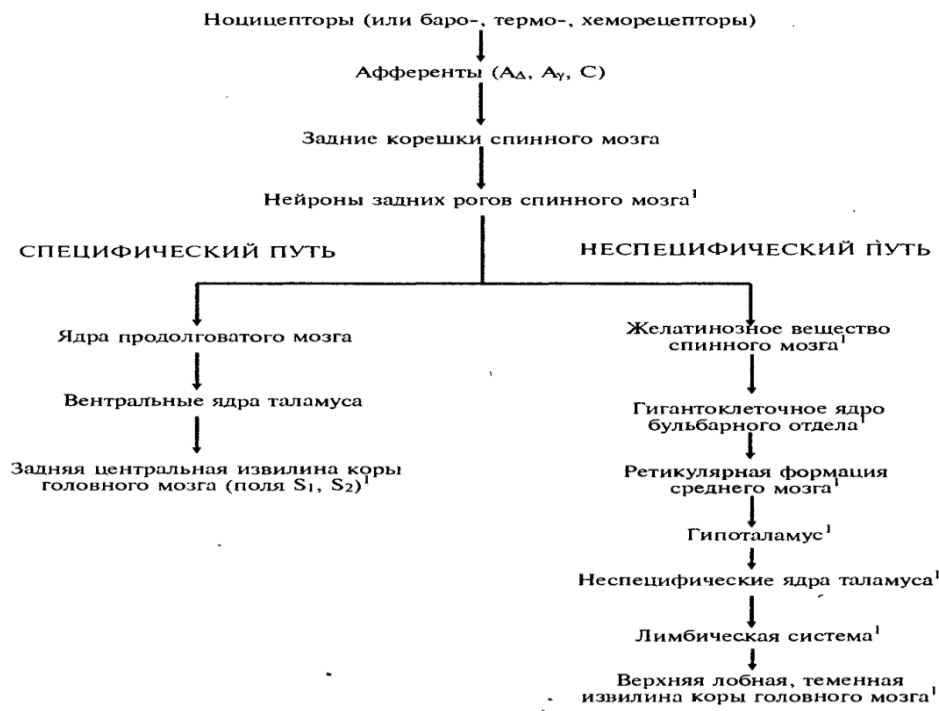
Налоксон, налтрексон.

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль (схема 7). При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать: специальные болевые рецепторы (ноцицепторы) - баро-, термо-, и хеморецепторы. Болевые импульсы от ноцицепторов (болевых рецепторов) по первичным афферентным волокнам передаются в задние рога спинного мозга (пластинки I и II), где происходит их переключение на первый вставочный нейрон. Отсюда возбуждение распространяется через таламус к сенсорным зонам коры головного мозга.

Практически ничего не известно о медиаторах, участвующих в проведении болевых импульсов, однако выявлено, что в окончаниях первичных афферентных волокон высвобождаются некоторые пептиды (например, субстанция Р, кальцитониноподобный пептид). Активность вставочных нейронов задних рогов спинного мозга регулируется несколькими ингибиторными механизмами. К ним относятся промежуточные нейроны, высвобождающие опиоидные пептиды (например, мет-энкефалины), окончания норадренолинергических и серотонинергических волокон, идущих от различных образований головного мозга, которые активируются опиоидными пептидами. Опиоидные пептиды, высвобождающиеся как в головном, так и спинном мозге, понижают активность вставочных нейронов задних рогов спинного мозга и вызывают анальгезию (обезболивание). Каким образом осуществляется торможение болевых импульсов, неясно,

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-
Лекционный комплекс		16стр. Из

известно лишь, что действие опиоидных пептидов опосредовано их влиянием на опиоидные рецепторы.



Примечание. 1. Места действия наркотических анальгетиков.

Схема 7. Ноцицептивная система

Анальгетическое действие наркотических анальгетиков связано с существованием в организме физиологической противоболевой системы *антиноцицептивной*, которая сложилась в процессе эволюции. Она позволяет «отсрочить» действие сильной боли ради спасения организма.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Опиоиды связываются в ЦНС со специфическими тормозными *опиатными* рецепторами. Опиатные рецепторы: _____ пресинаптические (преимущественно)

_____ постсинаптические
 _____ внесинаптические.

В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: **мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон**. Наиболее изучена физиологическая роль первых трех видов опиоидных

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-
Лекционный комплекс		17стр. Из

рецепторов – мю (μ), дельта (δ) и каппа (κ). Эндогенные пептиды обладают очень высоким сродством (аффинитетом) к указанным опиатным рецепторам.

Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием "ЭНДОРФИНЫ" (то есть эндогенные морфины). Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют энкефалинами (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин). В случае недостаточности антиноцептивной системы (антиболевой энкефалинергической), а это бывает при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии, болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств - **анальгетиков**.

Механизм обезболивающего действия

Наркотические анальгетики обладают аффинитетом к опиатным рецепторам, тем самым активизируют антиноцептивную систему. Наиболее широко продолжает применяться морфина гидрохлорид, на его примере и рассмотрим наркотические анальгетики.

Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных терминалей (окончания аксонов биполярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. В этих синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы и через Gi-белки ингибируется аденилатциклаза $\rightarrow$ влечет за собой понижение содержания в клетке цАМФ и в связи с чем блокируются Ca^{2+} -каналы и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы (субстанция Р, глутамат).

Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин активирует K^{+} -каналы, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и таким образом препятствует действию медиаторов, и, следовательно, понижение возбудимости клетки.

Локализация опиоидных рецепторов и основные эффекты, вызываемые их стимуляцией

Вид/подвид рецепторов	Локализация рецепторов	Эффекты стимуляции рецепторов

μ ₁	Пре- и постсинаптическая локализация: зрительный бугор гипоталамуса, кора больших полушарий, стриатум Внесинаптическая локализация: нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои)	- Аналгезия - Эйфория - Седативный эффект - Наркотическая зависимость - Сужение зрачка - Угнетение процессов высвобождения норадреналина - и ацетилхолина - Изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы: 1) увеличение секреции АКТГ, соматотропного гормона (СТГ), пролактина; 2) уменьшение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антидиуретического гормона (АДГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматостатина Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ
μ ₂	Преимущественно пресинаптическая локализация: кора больших полушарий, продолговатый мозг, средний мозг, спинной мозг Внесинаптическая локализация: нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слои)	Угнетение дыхания; угнетение сердечной деятельности; подавление кашлевого рефлекса Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ

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-
Лекционный комплекс		19стр. Из

Дель та	Преимущественно пресинаптическая локализация: кора головного мозга, гиппокамп, стриатум, миндалевидное ядро, спинной мозг Внесинаптическая локализация: нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слой)	Аналгезия; двигательная активность; галлюцинации; увеличение секреции антидиуретического гормона (АДГ); центральный гипотензивный эффект; удлинение фазы выдоха Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ
Каппа (к)	Пре- и постсинаптическая локализация: кора больших полушарий головного мозга, зрительный бугор, стриатум, спинной мозг Внесинаптическая локализация: нервные сплетения тонкого кишечника (слизистый и подслизистый слой)	Аналгезия; дисфория; седативный эффект; замедление пульса Уменьшение тонуса и двигательной активности ЖКТ



Рис. 9.3. Точки приложения действия морфина:

1 — постсинаптические опиоидные рецепторы, расположенные в таламусе; 2 — антиноцицептивная система среднего мозга; 3 — антиноцицептивная система продолговатого мозга; 4 — пре- и постсинаптические рецепторы задних рогов спинного мозга; 5 — чувствительные нервные окончания (при воспалении); а — сильвиев водопровод; б — голубое ядро; в — большое ядро шва

Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности, в неспецифических ядрах таламуса.

Морфин стимулирует опиоидные рецепторы в нейронах серого околотоводного вещества, в большом ядре шва, в парагигантоклеточном ядре. При этом снижается активность тормозных ГАМК-ергических нейронов и вследствие этого усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга. Эти тормозные влияния опосредованы через высвобождение серотонина и норадреналина.

Действие морфина **на кору**: центры удовольствия, радости активизируются, а центры неудовольствия, переживаний угнетаются. Создается состояние блаженства, отрешенности, отсутствие проблем. За счет этого формируется психическая зависимость.

Действие **на подкорку** - морфин возбуждает центр вагуса и центр глазодвигательного нерва. Угнетает дыхательный и кашлевой центр. На рвотный центр действует в 50%

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-
Лекционный комплекс		21стр. Из

случаев. На сосуды морфин и его аналоги действуют в токсических дозах, угнетают сосудодвигательный центр, снижая АД (морфиновый шок).

Действие **на гипоталамус** проявляется в снижении температуры, повышением продукции пролактина (соматотропного гормона), снижение гонадотропина и андрогена, угнетении полового поведения, повышение сахара в крови и т.д.

Фармакологические эффекты морфина на организм связывают с влиянием на ЦНС и периферическим действием.

Центральные эффекты морфина. Он оказывает мозаичное действие на центральную нервную систему, то есть одни центры угнетает, а другие возбуждает.

Угнетающие эффекты:

- Анальгетический эффект, т.е. **снижает** болевую чувствительность;
- Седативный эффект (состояние покоя, с замедлением реакций на раздражители, сонливостью, нарушением способности к рассуждению);
- Противокашлевой эффект как следствие **угнетения** кашлевого центра;
- **Угнетение** дыхания связанное с понижением чувствительности нейронов дыхательного центра к углекислоте. При применении морфина в терапевтических дозах дыхание становится редким и глубоким, при передозировке - наступает остановка дыхания;
- Понижение температуры тела ниже нормы, что особенно отчетливо проявляется при применении больших доз морфина. Развитие гипотермии связывают с **угнетением центра терморегуляции** в гипоталамусе и снижением теплопродукции;

Возбуждающие эффекты морфина:

- Эйфория - возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем. У некоторых людей, не испытывающих боли, может наоборот, развиться дисфория (ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие);
- Сужение зрачков (миоз). Возникает в результате **возбуждения** центра глазодвигательного нерва.
- Брадикардия вследствие **повышения тонуса блуждающего нерва.**
- Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении. Развиваются вследствие **стимуляции** рецепторов триггерной зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин действует угнетающе.
- Влияние на продукцию гормонов. Морфин **повышает** секрецию пролактина, **антидиуретического** гормона, соматотропного гормона, но **понижает** продукцию гонадотропных гормонов и адренокортикотропного гормона;
- **Повышение** тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательной мускулатуры);

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-
Лекционный комплекс		22стр. Из

- Возникновение лекарственной зависимости при повторном введении морфина в организм. Возникновение психологической зависимости связывают с вызываемой морфином эйфорией. Затем формируется физическая зависимость, проявляющаяся абстинентным синдромом, возникающем при отмене морфина. При этом возникают симптомы, противоположные тем, которые вызывает морфин: слезотечение, насморк, потливость, симптом «гусиной кожи», беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, которые исчезают при введении морфина.

Периферические эффекты морфина.

- Он **повышает тонус сфинктера Одди**, в связи с чем, уменьшает поступление в кишечник желчи и панкреатического сока, **увеличивает всасывание воды из кишечника**, тем самым уплотняет химус, **повышает тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта** и мышц кишечника, **снижает его перистальтику** (моторику). В итоге развивается **запор** (обстипация), то есть запирательный эффект.
- Повышение тонуса мочеточников может спровоцировать приступ почечной колики, а повышение **тонуса сфинктеров уретры** может привести к **задержке мочеиспускания**;
- **Стимуляция высвобождения гистамина** приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может спровоцировать **бронхоспазм**;

В терапевтических дозах он не влияет на артериальное давление, при увеличении дозы расширяет сосуды за счет небольшого угнетения сосудодвигательного центра и выделения гистамина из тучных клеток. Может вызвать ортостатическую гипотонию.

Механизм спазмогенного действия обусловлен:

- 1) повышением тонуса парасимпатической иннервации (**за счет растормаживания центров вагуса**)
 - 2) прямым тоногенным действием на стенку гладкомышечных органов через имеющиеся там опиатные рецепторы
- !!! При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холинолитиками и миотропными спазмолитиками.**

Морфин

Действие морфина при подкожном введении развивается в течение 10-15 мин., при приеме внутрь - через 20-30 мин и сохраняется после однократного введения в течение 3–6 часов.

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-
Лекционный комплекс		23стр. Из

К действию морфина при его повторном приеме развивается привыкание (толерантность), что сопровождается ослаблением его анальгетического действия, так, что для получения первоначального эффекта необходимо повышение дозы.

Фентанила цитрат

Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие (при внутривенном введении анальгетический эффект развивается в течение 2-3 мин. и продолжается около 30 мин.). По анальгезирующей активности по меньшей мере в 80 раз сильнее морфина. Высоколипофилен, хорошо всасывается с поверхности кожи и может быть использован в виде трансдермальных лекарственных форм.

Бупренорфина гидрохлорид

Действие развивается несколько медленнее, но продолжается дольше, чем у морфина: после однократного введения эффект сохраняется 6-8 часов, при повторном введении - до 24 часов.

Трамадол

Также относится к анальгетикам с центральным механизмом действия. Однако в отличие от опиоидов трамадол ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и таким образом активирует адренергическую и серотонинергическую передачу в нисходящих путях антиноцицептивной системы. Аффинность к м-рецепторам умеренная, а для к и д - слабая. По активности уступает морфину (внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг эквивалентно по анальгетической активности 10 мг морфина). Эффект сохраняется в течение 4-6 часов. Трамадол в меньшей степени угнетает дыхание, и оказывает более слабое влияние на моторную функцию ЖКТ и тонус желчевыводящих и мочевыводящих путей по сравнению с морфином. Биодоступность при приеме внутрь выше чем у морфина.

Налоксон

Действие непродолжительное, около 1-2 часов, что следует учитывать при лечении отравлений - симптомы передозировки опиоидами могут возобновиться спустя этот период.

Применение

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-
Лекционный комплекс		24стр. Из

- острое отравление опиоидными анальгетиками. Назначают в/в 0,4-2 мг каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания или до общей дозы 10 мг.

Ф.в.: 0,04% р-р в амп. по 1 мл в виде гидрохлорида.

Налтрексон (Naltrexone).

Отличается большей продолжительностью действия (до 24 часов после однократного введения) и эффективностью при приеме внутрь.

Применение

- для лечения опиоидной зависимости.

Назначают внутрь по 0,05 1 раз в день или по 0,1 через день. Ф.в.: табл. 0,05, капс 0,01 и 0,05.

Показания к применению наркотических анальгетиков:

1. Как обезболивающие средства:

- а) при обширных травмах для профилактики травматического шока и при травматическом шоке;
- б) при инфаркте миокарда;
- в) в послеоперационном периоде;
- г) при почечной (*промедол, так как он не влияет на тонус мочевыводящих путей*), печеночной и кишечной коликах вместе со спазмолитиками;
- д) в неоперабельную стадию злокачественных новообразований;
- е) для обезболивания родов, лучше промедол, так как он меньше угнетает дыхательный центр плода.

2. Для нейролептанальгезии - одного из видов общего обезболивания применяют фентанил вместе с антипсихотическим средством дроперидолом. Оба они составляют препарат таламонал.

3. Как средство премедикации во время наркоза, до наркоза, то есть в анестезиологии.

4. При сердечной астме, то есть при острой сердечной недостаточности, когда при снижении сократительной активности миокарда в крови накапливается углекислый газ, который начинает раздражать дыхательный центр, а у больного возникает одышка, вводят морфин или фентанил для снижения чувствительности дыхательного центра к углекислому газу. В данном случае эффект обусловлен снижением возбудимости ЦНС и патологической одышки. Он вызывает расширение периферических сосудов, вследствие чего происходит перераспределение крови из системы легочных артерий в расширенные периферические сосуды. Это сопровождается уменьшением кровотока и снижением давления в легочной артерии и ЦВД. Таким образом, снижается работа сердца.

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-
Лекционный комплекс		25стр. Из

5. При остром отеке легких.

6. Кодеин можно использовать как противокашлевое средство, если имеет место сухой, непродуктивный, изнурительный кашель при коклюше, при тяжелой форме бронхита или пневмонии. По данному показанию морфин назначают, например, при обширных операциях, травмах грудной клетки.

Противопоказания к назначению наркотических анальгетиков:

Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:

1. Ранний детский возраст (до 2-х лет) - опасность угнетения дыхания. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года;
2. У беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);
3. При самых различных видах дыхательной недостаточности (эмфизема легких, при бронхиальной астме, при кифосколиозе, ожирении);
4. Повышение внутричерепного давления, потому что морфин повышает внутричерепное давление, может спровоцировать эпилепсию.
5. Противопоказано назначение наркотиков детям до 2 лет. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года, и возможно при использовании наркотиков получить паралич дыхательного центра и смерть.
6. Эти препараты противопоказаны при черепно-мозговой травме, так как из-за угнетения дыхания и накопления углекислоты в крови происходит расширение сосудов мозга, что увеличивает опасность возникновения его отека.
7. При острых болях в животе их можно назначить только после (!) постановки диагноза.

Побочные эффекты наркотических анальгетиков: Дисфория, угнетение дыхания (снижается возбудимость к углекислоте), тошнота, рвота, сухость во рту, ригидность мышц туловища, запор, брадикардия, артериальная гипотония, почечная или печеночная колики, гиперемия кожных покровов (за счет гистамина).

Уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

аналептиками (кофеин)

противорвотными (метоклопрамид)

слабительными (лист сенны)

антибрадикардическими (атропин)

миотропными (но-шпа)

антигистаминными

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		26стр. Из

ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ:

Если интервал между введением морфина и оказанием помощи менее 12-ти часов, то имеет смысл сделать промывание желудка марганцовкой (калия перманганат). Она окисляет морфин и опиаты - в результате рециркуляции морфин в больших количествах поступает в просвет ЖКТ, где его и необходимо обезвредить.

Клиническая картина острого отравления:

У взрослого человека острое отравление наблюдается при приеме наркотических анальгетиков в дозе 60 мг и более. Прием более 250 мг приводит к летальному исходу.

При остром отравлении состояние больного очень тяжелое; кожа бледная, холодная, цианотичная; отмечается понижение температуры тела; затруднено мочеотделение; спутанность сознания; поверхностное редкое дыхание.

В конце отравления – снижение АД, брадикардия, резкое сужение зрачка (точечные размеры зрачка, и это позволяет отличить отравление морфином от отравления снотворными), в конце от гипоксии зрачок расширяется. Смерть наступает вследствие угнетения дыхания или шока, отека легких и т.д. (вторичные инфекции).

Специфические меры помощи:

Назначение антагонистов – налоксон (полный антагонист), налорфин (на уровне центра дыхания).

Неспецифические меры помощи:

1. промывание желудка нужно делать и при парентеральном введении морфина и промывают желудок 0,05% раствором калия перманганата;
2. укутать больного;
3. поставить катетер;
4. назначение симптоматической терапии – необходимы противосудорожные препараты (диазепам).
5. при глубоком угнетении дыхания – ИВЛ.

Хроническое отравление морфином:

Физическая зависимость – возникновение синдрома отмены или абстиненции при прекращении повторного введения морфина.

Абстинентный синдром проявляется на 6 - 10 - 12 сутки (36-48 часов) после последней инъекции морфина. Возникает риноррея, слезотечение, озноб, гусиная кожа, гипервентиляция, гипертермия, мидриаз. Это возбуждение адренергической системы.

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-
Лекционный комплекс		27стр. Из

Также характерны мышечные боли, рвота, диарея, тахикардия, потливость, расстройство сна, галлюцинации, тревожность, беспокойство, агрессивность. Происходит активация адренергической системы – «бум катехоламинов». Поэтому используются при лечении бета-адреноблокаторы, нейролептики, центральные м-холинолитики. Применяют препараты, способствующие детоксикации организма - рекомендован курс гемодеза, натрия сульфата, комплекс витаминов В.

Специфические меры помощи:

- Назначение наркотических анальгетиков.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе 60 мг и более.

Основные признаки: спутанное сознание

поверхностное редкое дыхание

гипотония

резко суженные зрачки (**точечные размеры зрачка**), в конце

от гипоксии зрачок расширяется

понижение температуры тела

Смерть - в результате паралича дыхательного центра.

Специфические антагонисты:

налоксон - полный антагонист по всем эффектам

налорфин - на уровне центра дыхания

Симптоматическая терапия:

промывание желудка

согревание

опорожнение мочевого пузыря (катетер)

спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие пути

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-
Лекционный комплекс		28стр. Из

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (НАРКОМАНИЯ)

Психическая зависимость - в начале наркомании прием препарата ради получения эйфории.

Физическая зависимость - в дальнейшем прием препарата для снятия абстиненции.

Синдром отмены (абстинентный синдром)

проявляется:

мидриаз

Слезотечение, озноб, «гусиная кожа»,

Гипервентиляция, гипертермия

резкие колебания АД, аритмии

мышечные и суставные боли

спастические боли в желудке

потеря аппетита, рвота, диарея

тревога, враждебность

бессонница, галлюцинации

насморк, чихание

потливость, зевота, астения, лихорадка

Признаки синдрома отмены появляются через 6-10 часов после последней дозы морфина, максимум развивается через 36-48 часов

Признаки абстиненции возникают и у новорожденных, если мать во время беременности получала наркотические анальгетики. Если ребенку не оказать помощь, он может погибнуть.

Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании.

Для получения эффекта необходимы всё возрастающие дозы препарата (до 10,0-14,0 морфина!)

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-
Лекционный комплекс		29стр. Из

Клиника абстинентного синдрома имеет фазовый характер.

Первая фаза. Через 6–18 (5–12) часов после последнего приема отмечаются начальные симптомы:

- психическая зависимость (наркотический голод)
- плохое настроение,
- эмоциональное напряжение, раздражение.

Помимо этих признаков проявляется реакция вегетативной нервной системы:

- расширение зрачка,
- слезящиеся глаза,
- чиханье, насморк, слюнотечение, озноб, потливость, «гусиная кожа», зевота,
- снижается аппетит, поверхностный сон.

Самостоятельно купируется в течение 3–5 дней.

Вторая фаза. В середине 2-х суток лишения. Появляются дополнительные признаки.

- приступы потливости и слабости
- чувство озноба сменяется жаром
- неудобство в мышцах спины, ног, шеи, рук «как будто отсидел», желание потянуться боль в межчелюстных суставах и жевательных мышцах (усиливается при движении или мыслях о еде)
- усиливаются симптомы 1-й фазы.

Третья фаза *(конец вторых суток).*

- появляются мышечные боли (сводит, тянет, крутит),
- судороги периферических мышц,
- двигательная суетливость (в начале движения боли несколько ослабевают, затем становятся боли тяжелыми,
- тоскливо-злобное настроение с переживаниями безнадежности, бесперспективности наивысшее развитие симптомов двух предыдущих фаз,
- восприятие окружающего двигательным возбуждением, агрессией.

Четвертая фаза *(на 3-и сутки отнятия до 5–10 дней)*

- появляются диспепсические явления: боли в животе, кишечнике, рвота, понос до 10–15 раз в сутки
- выраженность предыдущих симптомов,
- субфебрилитет,
- умеренная гипертензия,
- тахикардия,
- гипергликемия,

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		30стр. Из

- повышенная свертываемость крови,
- м.б. внутричерепная гипертензия

Например, к частичным агонистам относится препарат налорфин, который применяют для лечения передозировки наркотических анальгетиков. Налорфин, «подойдя» к опиоидному рецептору, вытесняет из связи с ним морфин, т.е. купирует агонистическое действие морфина на рецептор. Связываясь с рецептором, налорфин в незначительной мере оказывает на него стимулирующее действие, которое не в состоянии подавить активность дыхательного центра, т.е. оказывает частичное агонистическое действие на опиоидный рецептор, параллельно с этим блокирует его для морфина, тем самым проявляя антагонистическое действие по отношению к морфину. Неудобство налорфина заключается в том, что в случае передозировки его стимулирующее действие на рецептор усиливается и он угнетает дыхательный центр, так же как и морфин.

ощущения. Специфический путь (неоспиналоталамический) — быстрый, мало-нейронный, воспринимающий эпикритическую боль (пороговую, светлую, эмоционально неокрашенную, точно локализованную, отвечающую на вопрос — где болит?). Неспецифический путь (палеоспиналоталамический) — медленный, многонейронный, с многочисленными переключениями, воспринимающий протопатическую боль (надпороговую, темную, эмоционально окрашенную, плохо локализованную, отвечающую на вопрос — как болит?) (см. схему 7). Этот вариант боли может возникнуть от небольших по силе, но длительно повторяющихся раздражений, суммирующихся в ядрах таламуса.

Кандидатами на роль медиаторов боли прежде всего являются вещество Р, ~~холецистокинин, соматостатин, а также I-глутамат~~

Кандидатами на роль медиаторов боли прежде всего являются вещество Р, холецистокинин, соматостатин, а также I-глутамат.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

На клеточном уровне

Полагают, что все опиоидные рецепторы являются рецепторами I типа, т.е. опосредуют свои эффекты через специализированные сигнальные G-белки. При возбуждении опиоидных рецепторов через G_i-белки ингибируется аденилатциклаза → влечет за собой понижение содержания в клетке цАМФ и в связи с этим снижается активность Ca²⁺-каналов. Кроме того, при возбуждении опиоидных рецепторов активируются K⁺- каналы, что ведет к гиперполяризации мембраны нейронов и таким образом препятствует действию медиаторов, и, следовательно, понижение возбудимости клетки.

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-
Лекционный комплекс		31стр. Из

Наиболее изучена физиологическая роль первых трех видов опиоидных рецепторов — мю (μ), дельта (Δ) и каппа (κ).

Налоксон начали применять у больных и без передозировки наркотических анальгетиков в случаях, когда повышена активность эндопиеидов: угнетение дыхания у новорожденных детей, перенесших гипоксию в родах; острая гипотензия при геморрагическом, эндотоксическом; травматическом шоке, когда избыточное количество освободившихся эндорфинов нарушает секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников. Этот препарат назначают при ожирении, для понижения аппетита и при проведении дифференциальной диагностики наркоманий.

II. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ - это обезболивающие, анальгезирующие средства, не оказывающие существенного влияния на ЦНС, не вызывающие наркомании и наркоза. Другими словами, в отличие от наркотических анальгетиков они не обладают седативным и снотворным эффектом; эйфория, привыкание и лекарственная зависимость при их применении не возникают.

Это группа ЛС, эффективных при болевом синдроме воспалительного генеза (то есть при неярко выраженных болях) и обладающих специфической триадой эффектов — анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным.

Воспаление — патологический процесс, протекающий в три фазы и проявляющийся характерными клиническими признаками (покраснение, отек, боль, повышение температуры и нарушение функции). Воспаление сопровождается нарушением иммунитета.

Противовоспалительные средства — это группа препаратов, которые угнетают процессы асептического воспаления в различных его фазах: альтерации, экссудации, нарушение микроциркуляции, пролиферации. Они угнетают воспалительные реакции при аллергии, при воздействии на организм физических (высокая и низкая температура), химических (кислоты, щелочи) и механических факторов. К нестероидным П. с. относятся ненаркотические анальгетики с выраженными противовоспалительными свойствами

Основные звенья патогенеза воспаления.

1. Нарушение целостности клеточных и субклеточных мембран. Происходит нарушение митохондриальных мембран, в результате чего нарушаются процессы биологического окисления, накапливаются недоокисленные продукты обмена (молочная и пировиноградная кислоты), что вызывает ацидоз. Повреждение лизосомальных мембран приводит к выходу из них ферментов, в результате чего усиливаются процессы протеолиза, гликолиза и липолиза.

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-
Лекционный комплекс		32стр. Из

2. Нарушение микроциркуляции в очаге воспаления. Происходит выход жидкой части плазмы в воспаленные ткани (развивается отек). В этих тканях из-за отека происходит сдавливание сосудов и микроциркуляция нарушается. При воспалении усиливается агрегация тромбоцитов, приводящая к тромбообразованию, что еще в большей степени нарушает кровообращение.

3. Чрезмерное высвобождение медиаторов воспаления: гистамина, кининов, брадикининов, норадреналина, адреналина, простагландинов.

В зависимости от химического строения и особенностей механизма действия противовоспалительные средства делят на:

1. нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – ненаркотические анальгетики (ННА);
2. стероидные противовоспалительные средства (СПВС) – глюкокортикоиды.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Ключевой элемент механизма действия НПВС (ННА) – угнетение синтеза простагландинов, обусловленное торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты.

При повреждении клеток из мембранных фосфолипидов под влиянием фосфолипаз, прежде всего фосфолипазы А₂ высвобождается арахидоновая кислота. Это источник как медиаторов воспаления, так и ряда БАВ, участвующих в физиологических процессах организма - простациклина, разжижающего кровь, тромбосана А₂, повышающего свертываемость крови, гастропротективных простагландинов и др).

Метаболизм арахидоновой кислоты происходит 2 путями:

- циклооксигеназным (образование простагландинов, простациклина, тромбосана А₂) при участии ЦОГ;
- липооксигеназным (образование лейкотриенов (интерлейкинов) при участии липооксигеназы).

Простагландины считают основными медиаторами воспаления, так как они сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам воспаления (гистамину и брадикинину), а также уменьшают порог чувствительности, повышают чувствительность сосудистой стенки к гистамину и серотонину, что приводит к локальному расширению сосудов (покраснение кожи, увеличение сосудистой проницаемости => отек). Простагландины также повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к

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-
Лекционный комплекс		33стр. Из

действию вторичных пирогенных веществ (например, интерлейкин 1), синтезирующихся под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

Существует ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

ЦОГ-1 - структурный фермент, постоянно присутствующий в большинстве клеток (за исключением эритроцитов). Регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток (гастропротекция, агрегация тромбоцитов, состояние почечного кровотока, тонуса матки, сперматогенеза и др.)

ЦОГ-2 – участвует в синтезе противовоспалительных простагландинов.

ЭФФЕКТЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

1. противовоспалительный;
2. анальгезирующий;
3. жаропонижающий;
4. антиагрегационный (предотвращают агрегацию тромбоцитов);
5. антиподагрический.

Противовоспалительное действие является результатом угнетения синтеза простагландинов главным образом в очаге воспаления. Это приводит к ослаблению прежде всего таких проявлений воспаления как гиперемия и отек.

Механизм анальгетического действия НПВС также связывают с угнетающим влиянием этих веществ на синтез простагландинов. Простагландины вызывают гипералгезию – *повышение чувствительности ноцицепторов к альгогенным факторам в очаге воспаления.*

Жаропонижающее действие проявляется понижением повышенной температуры тела до нормы. Снижение температуры происходит вследствие *увеличения теплоотдачи* (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Этот эффект связан с угнетением синтеза простагландинов в гипоталамусе и ослаблением их влияния на центр терморегуляции. Изоформой фермента, представленного в этой области мозга является ЦОГ-2.

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС – ННА:

I. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы:

1. производные салициловой кислоты - кислота ацетилсалициловая (аспирин и аспириносодержащие средства), дифлунизал (долобид), метилсалицилат

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		34стр. Из

2. производные пиразолона - фенилбутазон (бутадион)
3. производные индолуксусной кислоты - индометацин, сулиндак
4. производные пропионовой кислоты - ибупрофен (нурофен), напроксен, кетопрофен (кетонал, кетофен, фастум)
5. производные антраниловой кислоты - кислота мефенамовая, нифлумовая кислота (доналгин);
6. производные фенилуксусной кислоты - диклофенак натрия (вольтарен, ортофен), ацеклофенак (азртал)
7. производные энолиев/оксикамы - пироксикам, теноксикам, лорноксикам (ксефокам)

II. Ингибиторы преимущественно ЦОГ-2 - нимесулид (нимесил, найз), мелоксикам (мовалис),

III. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 - целекоксиб, рофекоксиб, набуметон

IV. Анальгетики-антипиретики с слабым противовоспалительным действием

1. производные парааминофенола - ацетаминофен (парацетамол) и все ЛВ, содержащие парацетамол (Панадол, эфералган - УПСА);
2. производные пиразолона – аналгин (метамизол)
3. производные уксусной кислоты - кеторолак (кетанов, кеторол)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

1. невралгия, миалгия, артралгия;
2. ревматическая и инфекционно-воспалительная лихорадка;
3. коллабронхогенозы (ревматизм, ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, узелковый периартериит);
4. профилактика образования тромбов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

1. ulcerогенный эффект (язвы вызывающий);
2. геморрагии (снижают агрегацию тромбоцитов);
3. церебральные нарушения (шум в ушах, ослабление слуха, беспокойство, судороги, нарушение дыхания, галлюцинации). При использовании индометацина в печени могут образоваться метаболиты, похожие на серотонин. Это приводит к головокружению, нарушению сна, галлюцинации;
4. бронхоспазм (аспириновая астма) в результате преобладания липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты увеличивается образование лейкотриенов, оказывающих бронхоспастическое действие;

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-
Лекционный комплекс		35стр. Из

5. селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут вызвать острую почечную недостаточность, торможение заживления язв желудка, обратимое бесплодие;

6. гематотоксичность (производные пирозолона) – лейкопения, агранулоцитоз;

7. отеки в результате блокирования ЦОГ в канальцах почек (через 4-5 дней после начала приема препаратов). Наиболее опасны в этом отношении бутадйон, индометацин;

8. поражение печени (гепатиты) – парацетамол. У взрослых приводит к гепатиту, а у детей его не вызывает, так как у них метаболизм идет по другому пути;

9. тератогенный эффект – ацетилсалициловая кислота в первом триместре может привести к расщеплению верхнего неба у плода. Прием НПВС в последней неделе беременности вследствие угнетения синтеза простагландина F2, отвечающего за тонус и сократительную активность миометрия, может вызвать слабость родовой деятельности, а также преждевременное закрытие артериального протока у плода и гиперплазию сосудов малого круга кровообращения;

10. ретинопатии, кератопатии – в результате отложения индометацина в сетчатке и роговице;

11. неврит зрительного нерва при длительном приеме ибупрофена;

12. нарушение функции почек – может быть обусловлено как ингибирующим действием на синтез сосудорасширяющих простагландинов, так и их нефротоксическим действием (прямым или иммунным).

Факторы риска развития почечных осложнений:

- сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- хроническая почечная недостаточность;
- избыточная масса тела;

13. метгемоглобинемия и гемолиз эритроцитов – при использовании парацетамола у детей до одного года или у людей, имеющих генетическую предрасположенность;

14. аллергические реакции –

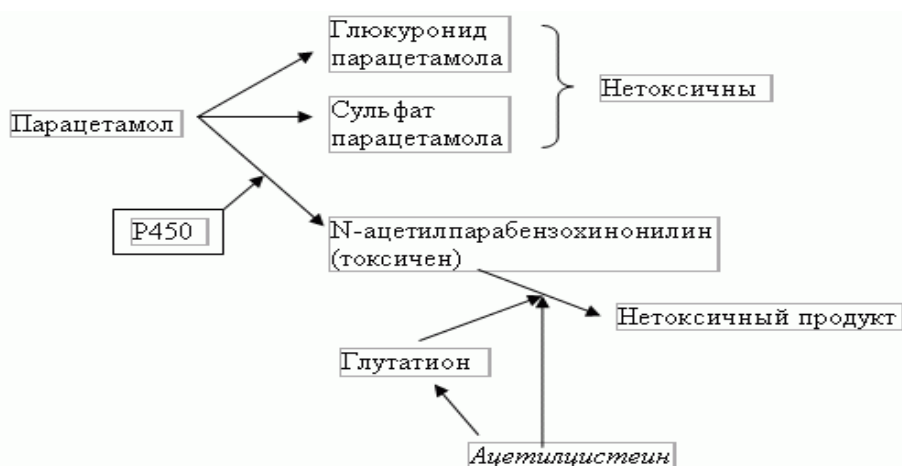
- синдром Лайла (тотальный некролиз кожных покровов),
- синдром Рейе (остро развивающаяся тяжелая энцефалопатия в сочетании с жировой дистрофией печени, почек, мозга). Чаще встречается у детей младшего возраста (6 лет). Развитие этого синдрома связано с применением аспирина при вирусных инфекциях (грипп, ветряная оспа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

1. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2.кровоточивость;
- 3.психозы;

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-
Лекционный комплекс		36стр. Из

- 4.бронхиальная астма;
- 5.беременность (в первом триместре особенно!);
- 6.при лактации;
- 7.лейкопении;
- 8.заболевания крови;
- 9.тяжелое поражение почек;
10. индивидуальная непереносимость;
11. аспирин противопоказан детям до 12-ти лет (до 15-ти лет с гипертермией на фоне вирусных заболеваний).



2-3-кратное превышение терапевтической дозы - гепатотоксичность, нефротоксичность, смерть.

Лечение передозировки: ацетилцистеином.

Примечание:

У детей не развит P450-не образуется токсичное вещество, невозможен токсический эффект.

4.Иллюстративный материал: эл.слайды

5. Литература:приложение 1

6.Контрольные вопросы:

1. ЛС , угнетающие передачу возбуждения в холинергических синапсах
2. применение антихолинэстеразных препаратов
3. Классификация холиномиметиков

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-
Лекционный комплекс		37стр. Из

Тема 4: Средства, влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства

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

Тезисы лекции:

Адренотропные средства влияют на передачу возбуждения в адренергических синапсах.

1. Классификация адренотропных средств

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), тропафен (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), бетаксоллол (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, бетаксоллол.

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		38стр. Из

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 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 миометрии. 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, тропафена, 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 адренергических синапсах.

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		39стр. Из

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.

Иллюстративный материал: эл.слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Классификация средств, влияющих на эфферентную нервную систему (холиномиметики, холинолитики, ганглиоблокаторы, миорелаксанты, адреномиметики, адренолитики, симпатолитики).
2. М-холиномиметики прямого и непрямого действия: механизмы действия, фармакокинетика, фармакодинамика, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания.
3. Стимуляторы Н-холинорецепторов: фармакокинетика, фармакодинамика, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания.

Тема 5. Общие принципы проведения химиотерапии. Антибиотикорезистентность. Антисептические и дезинфицирующие средства

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

Тезисы лекции

История:

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-
Лекционный комплекс		40стр. Из

- 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 галоидов:

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-

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-
Лекционный комплекс		41стр. Из

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, йодинол); 4) йодосодержащие органические вещества (рентгеноконтрастные препараты).

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), жёлтый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Оказывает противомикробное действие, главным образом при инфекциях,

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-
Лекционный комплекс		42стр. Из

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 сиропообразная 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 (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).

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		43стр. Из

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 применением 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

Литература: приложение 1

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. Антибактериальные антибиотики – 1 часть

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными антибиотиками.

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
------------------------	--

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-
Лекционный комплекс	44стр. Из

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 нистатин
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
- монобактамы

Механизм действия:

- угнетение синтеза пептидогликана клеточной стенки в период митоза.

Биосинтетические (естественные) пенициллины.

бензилпенициллин

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-
Лекционный комплекс		45стр. Из

- действует на Г+ кокки, Г- кокки, клостридии, возбудителя сибирской язвы, haemophilus, с. 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

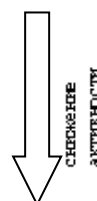
карбенициллина динатриевая соль

Азлоциллин

действует на P.aeruginosa

Мезлоциллин

Карбенициллин



В-лактамаза ингибиторлары:

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

Ампициллин + оксациллин = Ампиоктар

3) ***цефалоспорины***

бірінші буын

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

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-
Лекционный комплекс		46стр. Из

<i>екінші буын</i>	действуют также на Enterobacteriae индолпозитивный Proteus
<i>третьего поколения</i>	меньше действуют на Г- действуют на Pseudomonas aeruginosa
<i>четвёртого поколения</i>	действуют в основном на Г ⁺ -цефепим цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотаксим, моксалактам цефалексин и цефаклор эффективны при приеме внутрь цефокситин действует на Bacteroides

4) **карбапенемы**

Имипенем

- устойчив к β-лактамазе
- разрушается дегидропептидазой (в канальцах почек)→комбинируют с её блокатором –
циластатином (имипенем+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

Макролиды:

Эритромицин

- действует на Г⁺, некоторые Г⁻ кокки, Chlamydia, Rickettsia, Treponema, Borrelia
- аб резерва
- угнетает поздние этапы внутриклеточного синтеза белка
- накапливается в ФЦ
- действует 6 ч.

Отрицательные черты:

- аллергия
- гепатотоксичность (нарушение структурной целостности гепатоцитов)

Кларитромицин

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

Рокситромицин

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-
Лекционный комплекс		47стр. Из

- 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 микроорганизма
- 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

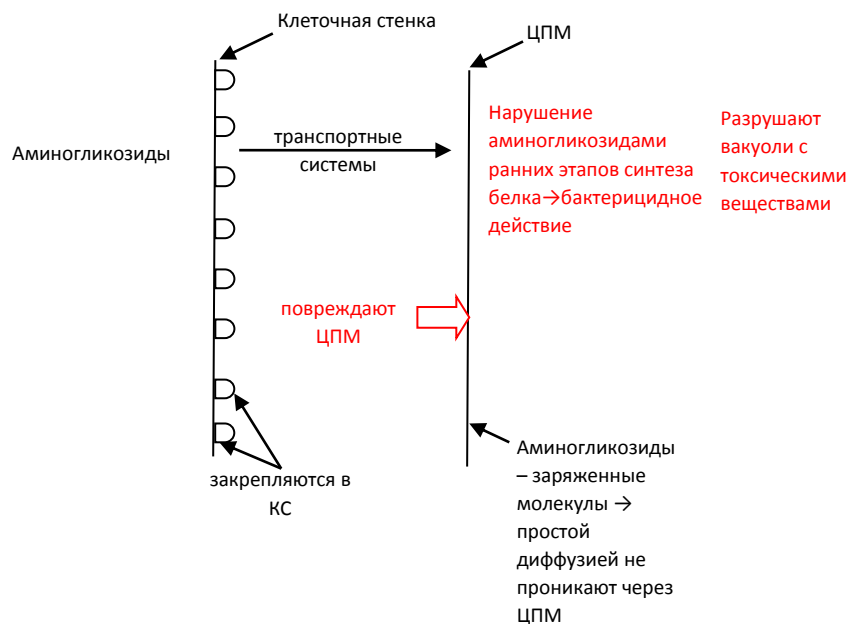
Отрицательные черты:

- возможно развитие псевдомембранозного колита

Аминогликозиды

- ШСД (кроме анаэробов)

Механизм действия стрептомицина.



Таким образом, аминогликозиды:

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

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-
Лекционный комплекс		48стр. Из

- 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

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

Отрицательные черты:

- нефротоксичность

Гликопептиды

- бактерицидное действие
- препараты резерва

Ванкомицин

Лейкоплакин

- действуют на Г+ кокки, Clostridium

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-
Лекционный комплекс		49стр. Из

- проникает через ГЭБ
- применяется парентерально
- Фузидиевая кислота
- узкий спектр действия – Г+ микроорганизмы
- **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 7. Химиотерапевтические средства. Антибактериальные антибиотики – 2 часть

Цель: Ознакомить студентов с побочными эффектами антибактериальной терапии.

Тезисы лекции

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:

<i>Гепатотоксическое действие</i>	тетрациклины (также являются хелатообразующими соединениями - связывают Ca^{2+} в кости – вызывают повышение окостенения, нарушение формирования зубов)
<i>Нефротоксичность</i>	полимиксины аминогликозиды цефалоспорины I
<i>Ототоксичность</i>	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 <i>Могут также вызывать:</i> ванкомицин

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-
Лекционный комплекс		50стр. Из

	эритромицин при длительном назначении
--	---------------------------------------

Профилактика отрицательных черт - рациональная антибактериальная терапия:

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

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

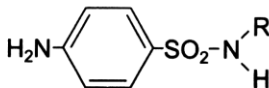
1. Как классифицируются антибактериальные антибиотики?
2. Каковы механизмы действия антибиотиков?
3. Какие требования предъявляются к антибиотикам?

Тема 8. Синтетические противомикробные средства разного химического строения.

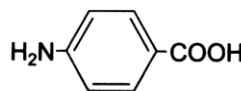
Цель: Ознакомить студентов с синтетическими противомикробными средствами разного химического строения.

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 протозила (красного стрептоцида), синтезированного в качестве красителя. Вскоре было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при метаболизме сульфаниламид (стрептоцид).

Впоследствии на основе молекулы сульфаниамида 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),

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

конкурируют с ней в процессе синтеза фолиевой кислоты, являющейся фактором роста микроорганизмов.

Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу, 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 сульфаниламидов 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, 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,

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		52стр. Из

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.

Нитроксолин (5-НОК) - синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия; хорошо всасывается в ЖКТ, выделяется в неизменном 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-зойну, протимикозну действие. Наиболее активен в отношении грампозитив-ных и грамотрицательных бактерий.

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

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-
Лекционный комплекс		53стр. Из

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 протей, палочки Фридлендера, 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.

OÑTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		54стр. Из

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.

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. Средства, влияющие на иммунные процессы. Противовоспалительные средства. Противоаллергические средства.

Цель лекции: дать студентам понятие о иммуномодулирующих и противоаллергических средствах.

Тезисы лекции:

Положительное действие разных лекарственных средств можно объяснить их способность повышать общую сопротивляемость организма или его неспецифический иммунитет, а также влиять на специфические иммунные реакции.

1. Иммуностимуляторы

Повышение общей сопротивляемости организма может наблюдаться, например, под влиянием ряда стимулирующих препаратов (кофеин, элеутерококк, женьшень и др.), витаминов (ретинол, аскорбиновая кислота, витамины группы В и др.), производных пиридина (метилурацил, пентоксил). Метилурацил и пентоксил стимулируют также процессы регенерации, в частности лейкопоз. Стимулирующим действием на иммунитет обладает дибазол.

Способностью стимулировать иммунные реакции (в том числе лейкопоз) обладают производные нуклеиновой кислоты, а также ряд биогенных препаратов (спленин, церулоплазмин, энкад).

К числу средств, способствующих стимуляции иммунных процессов и способных специфически активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги), относится ряд препаратов микробного и дрожжевого происхождения (продигиозан, пирогенал).

Способность этих препаратов повышать общую резистентность организма и ускорять процессы регенерации послужила основанием для их широкого применения в комплексной терапии инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний, при вяло текущих регенерационных процессах и ряде других заболеваний.

Особенно важным стало изучение иммунологических свойств эндогенных соединений, образуемых самим организмом (лимфокинов). Эти соединения мобилизуют иммунные силы организма на борьбу с патологическими процессами. Одним из наиболее

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		55стр. Из

важных эндогенных иммуностимуляторов являются интерферон. Терапевтическую эффективность ряда лекарственных средств (продигиозан, полудан, арбидол) объясняют в определенной мере тем, что они стимулируют образование эндогенного интерферона, т. е. являются интерфероногенами.

Важнейшую роль в функционировании клеточного и гуморального иммунитета играет вилочковая железа (тимус). В ней происходит дифференциация стволовых клеток в лимфоциты, а также секреция специфических веществ (гормонов), оказывающих влияние на развитие и созревание определенных клеток лимфоидной ткани. Из экстракта вилочковой железы выделен ряд гормонов, представленных в основном полипептидами (тимозин, гомеостатический тимусный гормон, тимопозитин I и II, тимусный гуморальный фактор) и соединениями стероидной структуры (тимостерин). Из вилочковой железы получен ряд экстрактивных препаратов (тималин, тактивин, тимоптин, вилосен), предложенных для применения в качестве иммуностимулирующих средств. В той или иной степени они содержат перечисленные гормональные вещества, в том числе альфа-тимозин, и в значительной мере близки между собой по действию. Из другого органа иммунной системы - костного мозга - получен препарат В-активин (миелопид). Из синтетических иммуностимуляторов широко известен левамизол.

2. Иммуносупрессоры

В то же время важное медицинское значение имеют иммунодепрессивные (иммуносупрессивные) средства. В определенных условиях иммунные механизмы, играющие важную роль в защите организма от различных вредных воздействий, могут быть причиной нежелательных реакций. Так, отторжение пересаженных тканей и органов связано с иммунологической несовместимостью. При тканевой несовместимости организм вырабатывает к антигенам чужеродной ткани антитела, которые совместно с лимфоидными клетками вызывают ее повреждение и гибель. Имеются также данные, что некоторые заболевания (системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура, узелковый периартериит, аутоиммунный гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, ревматизм и др.) могут рассматриваться как аутоиммунные процессы, возникающие в результате высвобождения содержащихся в организме специфических антигенов.

В нормальных условиях эти антигены находятся в связанном состоянии и иммунопатологических реакций не вызывают. В связи с указанными причинами большое значение получил поиск лекарств, тормозящих иммуногенез, подавляющих продукцию антител.

Поскольку антитела вырабатываются лимфоцитами и плазматическими клетками, иммунодепрессивное действие могут оказывать различные химические соединения, подавляющие пролиферативные процессы в лимфоидных (иммунокомпетентных) тканях и угнетающие биосинтез нуклеиновых кислот. Иммунодепрессивной активностью обладают вещества различных фармакологических групп, в том числе кортикотропин и кортикостероиды.

Особенно сильной иммунодепрессивной активностью отличаются цитостатические вещества - препараты, применяемые в качестве противоопухолевых средств (циклофосфан, хлорбутин, тиофосфамид, проспидин); к ним же относятся антиметаболиты (6-меркаптопурин, 5-фторурацил) и некоторые антибиотики (актиномицин). Препараты этих групп применяются в настоящее время как

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-
Лекционный комплекс		56стр. Из

иммунодепрессанты. Специальным иммунодепрессивным препаратом является азатиоприм, который по строению и действию близок к цитостатическому препарату 6-меркаптопурину.

Иммунодепрессивные препараты весьма эффективны при применении с целью преодоления тканевой несовместимости и лечения аутоиммунных заболеваний. Однако существующие в настоящее время препараты не обладают достаточной избирательностью действия, их применение сопровождается выраженными побочными действиями. Они могут оказать угнетающее влияние на кроветворение, вызвать лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, активацию вторичной инфекции, способствовать развитию септицемии, а при длительном применении - развитию злокачественных новообразований. Возможно подавление продукции интерферона, понижение общих защитных функций организма. Иммунодепрессанты должны применяться по строгим показаниям.

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 различается. 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.

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		57стр. Из

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, 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, тромбоксана, простаглицлина), 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 тромбоксан-синтетазы ибупрофен (ибуфен); 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 °С), 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 они угнетают 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: аналгин (метамезол), амидопирин (аминофеназон), бутадон (фенилбутазон), антипирин (феназон). Препараты имеют малую широту терапевтического действия, угнетают кроветворение, поэтому не назначаются длительно. Аналгин ввиду хорошей водорастворимости применяется

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-
Лекционный комплекс		58стр. Из

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 - стодолак. 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 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 - набулитон, 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.

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-
Лекционный комплекс		59стр. Из

Препараты по программе: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон ацетонид, кислота ацетилсалициловая, месалазин, метамизол, фенилбутазон, индометацин, дифенгидрамин, прометазин, тималин, тактивин, леваимзол, (декарис), азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин (сандиммун), лоратадин (klaritin), кетотифен (задитен).

Препараты, для которых необходимо знание доз:

гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон ацетонид, кислота ацетилсалициловая, месалазин, метамизол, фенилбутазон, индометацин, дифенгидрамин, прометазин, тималин, тактивин, леваимзол, (декарис), азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин (сандиммун), лоратадин (klaritin), кетотифен (задитен)

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 (klaritin).

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 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: эл.слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются иммуностропные средства?
2. Какие типы аллергии вы знаете?

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		60стр. Из

3. Каков основной медиатор аллергии и каковы их патофизиологические эффекты?

Тема 10. Противовирусные средства.Противопротозойные средства.Противогрибковые средства.Противогельминтные средства.

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

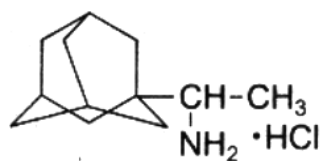
Стадия взаимодействия	Группа	Препараты
Адсорбция и проникновение вируса в клетку	Препараты иммуноглобулинов	Гамма-глобулин Сандоглобулин
	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Депротеинизация	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин

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-
Лекционный комплекс		61стр. Из

Образование активных белков	Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, ганцикловир Фамцикловир, валацикловир
		Рибавирин, идоксуридин Видарабин
		Зидовудин, ламивудин Диданозин, зальцитабин Фоскарнет натрия
Синтез структурных белков вируса	Производное фосфорно-муравьиной кислоты	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 подавляют активность простейших. К простейшим относят трихомонады, лямблии, амебы кишечные, возбудители малярии, токсоплазмы, лейшмании.

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-
Лекционный комплекс		62стр. Из

Антиамебные препараты. Амебиаз вызывается кишечными амебами. Амебы 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:

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 амеб в печени – хингамин.
4. тканевые формы амебиаза с локализацией амеб 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 амеб, 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 сочетается с алкоголем, так как вызывает замедление разрушения спирта в организме.

Хиниофон – образует комплексы с ферментами амеб и вызывает гибель простейших, угнетает дыхание амеб. 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 амеб, нарушается синтез РНК амеб. Под его влиянием погибают активные формы (вегетативные) амеб. На амебы, находящиеся в форме цист – влияет слабо. Используют при внекишечном и остром кишечном амебиазе у больных, не переносящим 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.

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		63стр. Из

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 пятиялентной 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

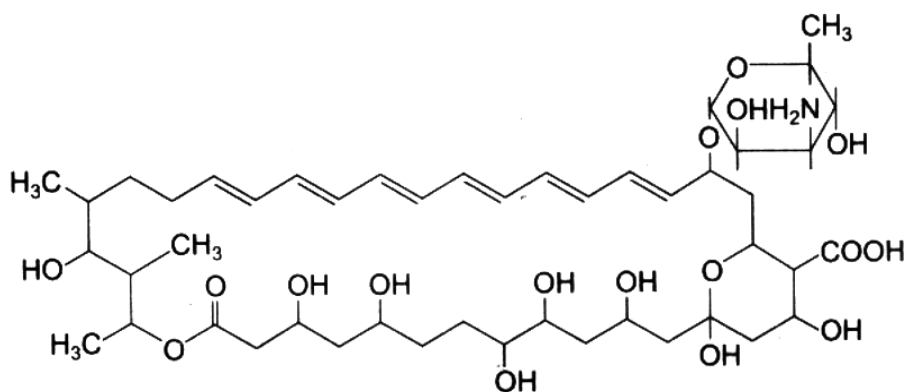
Полиеновые антибиотики — вещества сложного химического строения, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо.

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

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-
Лекционный комплекс	64стр. Из

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, гипомagneмизация), 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.

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

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-
Лекционный комплекс		65стр. Из

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. Противоспирохетозные средства

Цель: Ознакомить студентов с противотуберкулезными и противоспирохетозными препаратами.

Тезисы лекции

Противотуберкулезные средства — химиотерапевтические вещества, подавляющие рост и жизнедеятельность микобактерий туберкулеза.

Туберкулез — хроническая рецидивирующая инфекция, при которой микобактерии туберкулеза, выделяемые ими токсины и продукты тканевого распада обуславливают многообразные нарушения нормальной жизнедеятельности и патологические изменения в разных органах. В зависимости от локализации возбудителя выделяют туберкулез органов дыхания и туберкулез внелегочный: кожи, костей и суставов, мочеполовой системы, центральной нервной системы, органов брюшной полости и др.

Основные принципы лечения туберкулеза заключаются в следующем:

- 1) для получения стойкого лечебного эффекта и предупреждения возможных рецидивов противотуберкулезные препараты должны применяться длительно (от 6 мес до 1 года и более);
- 2) для преодоления резистентности микобактерий следует применять комбинированную химиотерапию;
- 3) комплексное использование специфических противотуберкулезных препаратов и лекарственных средств из разных фармакологических групп (иммуностимуляторов, гормональных препаратов, муколитических средств и др.).

До 40-х годов прошлого столетия человечество не знало эффективно действующих противотуберкулезных средств. В 1944 г. из культуральной жидкости лучистого грибка Ваксманом был выделен стрептомицин. Два года спустя установили противотуберкулезную активность парааминосалициловой кислоты (ПАСК), а в 1952 г. была доказана эффективность производных гидразид изоникотиновой кислоты.

Активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладает значительное число препаратов, отличающихся по происхождению, химической структуре, механизму действия и клинической эффективности.

По происхождению все противотуберкулезные средства делят на антибиотики и синтетические антибактериальные средства.

1. Противотуберкулезные средства — антибиотики

- *Аминогликозиды*

Стрептомицина сульфат, канамицин, амикацин

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-
Лекционный комплекс		66стр. Из

- *Антибиотики разных химических групп*

Рифампицин, виомицин(Флоримицина сульфат), циклосерин, капреомицина сульфат.

2. Синтетические противотуберкулезные средства

- *Производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)*

Изониазид, фтивазид

- *Производные парааминосалициловой кислоты*

ПАСК (Натрия парааминосалицилат), кальция бензамидосалицилат (Бепаск)

- *Производные тиамида изоникотиновой кислоты*

Этионамид, протионамид

- *Производные разных химических групп*

Этамбутол, пиразинамид, тиацетазон.

Основное отличие синтетических противотуберкулезных средств от антибиотиков заключается в спектре действия: синтетические средства активны только в отношении микобактерий, а антибиотики обладают широким спектром антимикробного действия.

В зависимости от эффективности и токсичности противотуберкулезные средства делят на 2 группы:

1. Препараты I ряда (основные антибактериальные)

Изониазид и его производные, рифампицин, стрептомицин, ПАСК, этамбутол.

2. Препараты II ряда: (резервные)

Циклосерин, флоримицина сульфат, канамицин, этионамид, протионамид, пиразинамид, тиацетазон.

Противотуберкулезные средства I ряда более активны, однако при их применении довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза. Препараты II ряда менее активны по действию на микобактерии туберкулеза; их основная особенность заключается в том, что они действуют на микобактерии, ставшие устойчивыми к препаратам I ряда. Кроме того, многие препараты II ряда более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты.

Классификация противоспирохетозных средств

- Антибиотики (препараты пенициллина, тетрациклины, эритромицин, азитромицин, сумамед, цефтриаксон).

- Препараты висмута (бийохинол, бисмоверол, пентабисмол).

Неспецифические средства

- Иммунные препараты (тимоген, тималин, лаферон, метилурацил, декарис).

- стимулирующие средства (пирогенал, алоэ, ФиБС, плазмол, спленин, экстракт плаценты).

- Витаминотерапия.

Антибиотики группы пенициллина короткого действия (бензилпенициллина натриевая или калиевая соль) и препараты длительного действия (бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин) проявляют выраженную трепонем-цидную действие. К ним возникает резистентность. Препараты эффективны на всех стадиях сифилиса, их назначают курсами. Продолжительность различных курсов варьирует в зависимости от формы и стадии заболевания. При непереносимости антибиотикам группы пенициллина назначают другие антибиотики - тетрациклины, а также эритромицин, азитромицин, цефтриаксон, которые по эффективности уступают препаратам пенициллина.

Для лечения сифилиса используют препараты висмута.

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		67стр. Из

Бийохинол - подавляет размножение бледной спирохеты, оказывает противовоспалительное действие. Медленно всасывается и медленно выводится из организма. Применяют для лечения всех форм сифилиса, но ограниченно.

Бисмоверол - подавляет рост и размножение бледной спирохеты. Можно назначать при непереносимости бийохинолу для лечения всех форм сифилиса.

Препараты висмута вводят внутримышечно.

Побочные эффекты: темная кайма по краям десен (висмутовых кайма). Возможны гингивит, стоматит, колит, диарея, дерматит. Редко - поражение почек и печени.

Особенности работы с протиспирохетозными препаратами: пенициллины несовместимые с макролидами, адреналином, глюкозой, витаминами С, Р, К, В1Г В12;

- При применении препаратов висмута необходимо следить за состоянием слизистых оболочек полости рта, функцией почек и печени;

- Бийохинол вводить подогретым, длинной иглой;

- Азитромицин (сумамед) целесообразно назначать внутрь до еды, а эритромицин - после еды.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какова этиология туберкулеза?
2. Каковы меры профилактики развития устойчивости микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным средствам?
3. Какие требования предъявляются к противотуберкулезным средствам?

Тема 12. Противобластомные средства

Цель: ознакомить студентов с противобластомными средствами.

Тезисы лекции: Противоопухолевые (антибластомные) средства - это лекарственные вещества, задерживающие развитие истинных опухолей (рак, саркома и др.) и гемобластозов (лейкозы и др.).

Лечение злокачественных новообразований противоопухолевыми средствами обозначают термином «химиотерапия».

Химиотерапию используют для уменьшения вероятности метастазирования опухоли, а также для лечения онкологических заболеваний, недоступных для хирургического вмешательства.

В качестве противобластомных средств в медицинской практике используют лекарственные вещества различного происхождения (синтетические препараты, антибиотики, гормоны, ферменты). Противобластомные средства классифицируют следующим образом:

Цитотоксические средства.

Гормональные и антигормональные средства.

Цитокины.

Ферменты.

Радиоактивные изотопы.

Основу современной лекарственной терапии злокачественных новообразований составляют цитотоксические и цитостатические средства. Механизм цитостатического действия реализуется либо путем прямого взаимодействия с ДНК, либо через ферменты,

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-
Лекционный комплекс		68стр. Из

ответственные за синтез и функции ДНК. Однако подобный механизм не обеспечивает истинную избирательность противоопухолевого действия, поскольку уязвимыми для поражения цитостатиками являются не только злокачественные, но и активно пролиферирующие клетки нормальных тканей, что создает основу для развития осложнений.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Как классифицируются противобластомные средства?
2. Каковы механизмы действия противобластомных средств?
3. Какие требования предъявляются к противобластомным средствам?

Тема 13: Гормональные средства. Кортикостероидные средства.

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 рилизинг-гормоном гипоталамуса. Концентрация глюкокортикоидов в крови (в том числе и синтетических аналогов) в обратно пропорциональной зависимости определяет скорость высвобождения рилизинг-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.

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

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-
Лекционный комплекс		69стр. Из

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.

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-
Лекционный комплекс		70стр. Из

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

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 гидроксильной* 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 гипoadостеронизме.
- 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.

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-
Лекционный комплекс		71стр. Из

- 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 — стимуляции 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.
- 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 гипопроteinемии

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-
Лекционный комплекс		72стр. Из

(например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, спру, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать 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 $T_{1/2}$, 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, 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.

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		73стр. Из

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, фенобарбитал, 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, противоэпилептические средства.

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

Тезисы лекции

Противоэпилептические 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 Противоэпилептические 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 фенобарбитал, дифенин, гексамидин, натрия вальпроат, карбамазепин, клоназепам. Препаратами выбора являются фенобарбитал и дифенин. Действие фенобарбитала было рассмотрено в теме "Снотворные средства". Противоэпилептическое действие фенобарбитала связывают с угнетением нейронов эпилептогенного очага и распространения возбуждения на двигательные нейроны коры. Его назначают в сублипнотических дозах. Он оказывает также седативное и снотворное действие, может кумулировать и вызывать лекарственную зависимость.

OŇTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SKMA -1979- MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		74стр. Из

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

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-
Лекционный комплекс		75стр. Из

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, тропацин, 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 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 классификация препаратам, применяемым при судорожном синдроме
2. Дайте характеристику препаратам, применяемым при судорожном синдроме
3. Дайте характеристику противопаркинсоническим средствам

Тема 15: Психотропные средства. Средства, угнетающие ЦНС. Средства, стимулирующие ЦНС

Цель: Ознакомить студентов со свойствами снотворных средств, их побочными эффектами, а также с мерами помощи при отравлении ими.

Тезисы лекции

Отравления. Для лечения острых отравлений назначают аналептики – этимизол, коразол. Специфическим антагонистом считается кофеин. Назначают внутривенно. Хроническое отравление алкоголем является алкоголизмом.

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-
Лекционный комплекс		76стр. Из

Снотворные средства способствуют засыпанию. Различают медленный сон и быстрый сон. Дефицит медленного сна приводит к хронической усталости, а недостаточность быстрого сна – причина возбудимости и раздражительности. Различают следующие нарушения сна - трудное засыпание, пробуждение во время сна, раннее пробуждение. При назначении снотворных средств учитывают нарушения сна: при трудном засыпании назначают короткодействующие средства (зопиклон, зольпидем), в остальных случаях длительно действующие препараты.

Снотворные делят на:

1. наркотического типа действия (барбитураты) – фенobarбитал
2. ненаркотического действия –бензодиазепины (нитразепам, феназепам, сибазон).

Механизм действия- эти препараты активизируют влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС. ГАМК – это медиатор торможения ЦНС.

Барбитураты медленно выводятся из организма (кумуляируют), нарушают структуру медленного сна. Поэтому человек тяжело пробуждается, чувствует себя вялым (синдром последействия). Барбитураты стимулируют ферменты печени, поэтому могут применяться для активизации антитоксической функции печени. Барбитураты вызывают зависимость, т.е. действуют наркотически.

Бензодиазепины мало нарушают структуру сна, также стимулируют влияние ГАМК в ЦНС, т.е. тормозят ЦНС. Пробуждение легкое после бензодиазепинов, но отмечается вялость, мышечная слабость, головокружение. Возможна зависимость (наркотическое действие) и привыкание (снижение эффекта).

Все снотворные средства оказывают разнообразные эффекты: при малых дозах – успокаивают (седативный), при увеличении дозирования – противосудорожный эффект, дальнейшее увеличение приведет к снотворному действию.

При систематическом применении снотворных развивается привыкание, возможно - пристрастие, возможна идиосинкразия - повышенная чувствительность (особенно к барбитуратам). Снотворные понижают тонус и перистальтику ЖКТ.

ОТРАВЛЕНИЯ.

Тяжелые отравления развиваются при приеме 10-20-кратных доз снотворного. При этом наблюдается глубокий сон, переходящий в наркоз. Наступает угнетение дыхания, резко снижается давление (так как угнетается сосудодвигательный центр и сократительная активность миокарда, уменьшается передача сосудосуживающих импульсов по симпатическим нервам). Смерть наступает от паралича дыхательного центра. При отравлениях назначают аналептики прямого действия («оживляющее» действие), но они повышают потребность мозга в кислороде и могут вызвать судороги, поэтому практически их не применяют. Промывают желудок, подают кислород.

Нейролептические средства. Это ЛВ, для которых основным является антипсихотическое и седативное (успокаивающее) действие. Антипсихотическое действие проявляется устранением бреда и галлюцинаций, замедлением развития психических заболеваний, а седативное - ослаблением возбуждения, тревоги, страха, агрессии, двигательной активности.

МД нейролептиков связывают с угнетением дофаминовых рецепторов лимбической системы. Установлено, что нейролептики блокируют дофаминовые D2-рецепторы, поэтому являются антагонистами как самого дофамина, так и средств, возбуждающих дофаминовые рецепторы. Считают, что антидофаминовый эффект лежит в основе

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-
Лекционный комплекс		77стр. Из

антипсихотического действия. Седативное действие связано с блокадой адренорецепторов активирующей части ретикулярной формации, в результате чего затрудняется передача импульсов в кору мозга. Имеются данные, что нейролептики угнетают также выход норадреналина и дофамина через пресинаптические мембраны и их обратный нейрональный захват.

Угнетая дофаминовые рецепторы лимбической системы, где локализованы центры эмоций, связанные с вегетативными и эндокринными центрами, нейролептики снижают вегетативный компонент и эмоциональную окраску психических реакций. В результате исчезает психическое напряжение, страх, снижается инициатива и интерес к окружающему до полного безразличия, устраняется психомоторное возбуждение и агрессивность, облегчается контакт с больными. Высшая нервная деятельность при этом существенно не страдает, но способность к запоминанию ослабевает.

В МД нейролептиков участвует также их влияние на обмен веществ в ЦНС: угнетение аэробного гликолиза в нейронах, обмена фосфолипидов и белков, трансмембранного переноса метаболитов и т.д.

Нейролептики по химической структуре делят на следующие группы: 1) производные фенотиазина (аминазин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин); 2) производные тиоксанта (хлорпротиксен); 3) производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол); 4) производные дибензодиазепаина (клозапин); 5) бензамиды (сульпирид); 6) алкалоиды (резерпин).

Наиболее типичным представителем фенотиазиновых производных является аминазин, проявляющий центральное и периферическое действие. Действие локализуется преимущественно в лимбико-ретикулярном комплексе, результатом которого является антипсихотический и седативный эффекты. В больших дозах аминазин оказывает гипнотическое действие в виде поверхностного сна. К центральным эффектам относят также расслабление мышц, связанное с угнетением облегчающего влияния ретикулярной формации на спинальные рефлексы. Угнетая центр терморегуляции, аминазин вызывает гипотермию, которая значительно усиливается при одновременном искусственном охлаждении тела. Этот эффект используют при искусственной гипотермии в хирургии.

Аминазин обладает противорвотным действием, которое проявляется при интоксикациях (азотемия, лучевая болезнь, токсикозы беременных, при интоксикации противоопухолевыми ЛС и т.д.). Механизм противорвотного действия связан с угнетением дофаминовых рецепторов пусковой зоны (триггер-зоны) рвотного центра. При рвоте, связанной с раздражением вестибулярного аппарата (морская, воздушная болезнь), а также с раздражением слизистой оболочки пищевого канала, аминазин мало эффективен. Аминазин потенцирует действие средств для наркоза, снотворных, наркотических, анальгетиков, усиливая также их угнетающее влияние на дыхательный Центр. Он угнетает вазомоторный центр. Этот эффект суммируется с периферическим а-адреноблокирующим действием на уровне сосудистой стенки, что приводит к понижению АД и угнетению вазомоторных рефлексов, в результате чего возрастает чувствительность организма к кровопотере. Аминазин блокирует H₁-гистаминорецепторы и оказывает антигистаминное действие. Этот эффект наиболее выражен у дипразина. Местно аминазин оказывает раздражающее действие.

Из кишечника аминазин всасывается плохо, метаболизируется в печени, угнетая ее ферменты, выводится почками и кишечником медленно. При длительном применении

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии		044-
Лекционный комплекс		78стр. Из

седативный и гипотензивный эффекты постепенно ослабевают, антипсихотический сохраняется. ПЭ: "нейролептический синдром" (психическая депрессия, паркинсонизм, спазмы мышц), желтуха, аллергия, раздражение слизистых, ортостатическая гипотензия, угнетение кроветворения.

Этаперазин отличается от аминазина более мощным противорвотным действием (в 5-10 раз). Трифтазин сильнее аминазина по антипсихотическому и противорвотному действию, но слабее по седативному, меньше снижает АД и расслабляет мышцы. Фторфеназин по своим свойствам близок к трифтазину.

Хлорпротиксен - производное тиоксанта, уступает аминазину по антипсихотическому эффекту, но обладает выраженным седативным действием, а также антидепрессивными свойствами.

Галоперидол является основным препаратом группы бутирофенона. Главным его преимуществом перед аминазином является более быстрое и сильное антипсихотическое действие. При парэнтеральном введении он купирует психическое возбуждение любой природы, включая галлюцинации, МЛ сходен с аминазином. В больших дозах вызывает полный покой и безразличие к окружающему, подавляет инициативу и двигательную активность. При этом тонус мышц возрастает в результате блокады тормозных влияний экстрапирамидной системы на спинальные рефлексы. Препарат оказывает сильное противорвотное, противосудорожное действие, слабо угнетает вазомоторный центр и периферические α -АР, поэтому не вызывает снижения АД и ортостатического коллапса. Однако он подавляет избыточные сосудистые реакции на травму, с которыми связаны необратимые изменения при шоке. Противошоковое действие, а также способность потенцировать действие средств для наркоза и наркотических анальгетиков в сочетании с нейролептическим эффектом позволяют использовать эту группу в нейролептанальгезии. С этой целью обычно применяют смесь дроперидола, обладающего быстрым, но непродолжительным действием, с анальгетиком фентанилом (таламонал).

Клозапин оказывает значительный антипсихотический эффект и меньше вызывает явления паркинсонизма при длительном применении. По МД и основным эффектам он сходен с аминазином, но сильнее действует на м-ХР головного мозга.

Сульпирид (эглонил, догматид) - производное бензамидов, избирательно блокирует дофаминовые D₂-рецепторы. Обладает выраженным антипсихотическим и противорвотным действием, но слабым седативным. Резерпин - алкалоид раувольфии, обладает слабым антипсихотическим действием и применяется при непереносимости других нейролептиков, а также при сочетании психозов с гипертонической болезнью.

Сферой применения нейролептиков является психиатрия. Их также широко используют при внутренних заболеваниях, в хирургии, при рвоте, икоте, при лечении наркомании и алкоголизма. Их не следует назначать при болезнях печени, при сердечной недостаточности, нарушениях кроветворения, органических поражениях ЦНС.

Иллюстративный материал: Электронные слайды

Литература: приложение 1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какова классификация снотворных средств?
2. Какие требования предъявляются к снотворным средствам?
3. Какие фармакологические эффекты характерны для производных бензодиазепаина?

O'ŇTÜSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Кафедра фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии			044-
Лекционный комплекс			79стр. Из

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.

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-
Лекционный комплекс		80стр. Из

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.

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 :Ақнұр, 2014. - 398 бет. с.

Основы фармакологии с рецептурой : учебник / М. З. Шайдаров [и др.]. - Астана :Ақнұр, 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.

Аскорыту 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.

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-
Лекционный комплекс		81стр. Из

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-орыс тілдерінде : оқуқұралы ; Ред. басқ. Қ. Д. Рахимов. - Алматы : Б. ж., 2011. - 449 бет.с.

Орманов, Н. Ж. Фармакология кесте мен сызбасы : оқу-әдістемелік құрал. - 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-орыс тілдерінде: оқуқұралы / ҚР ұлттық ғылымакад; 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:

Аскорыту 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.