



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для студентов
стоматологических
факультетов

под редакцией
А. А. Свистунова
В. В. Тарасова



Лаборатория
ЗНАНИЙ

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для студентов стоматологических факультетов

под редакцией

А. А. Свистунова

В. В. Тарасова

2-е издание (электронное)

Рекомендовано

Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника
для использования в образовательных учреждениях,
реализующих основные профессиональные образовательные
программы высшего образования по направлению
подготовки специалиста 31.05.03 «Стоматология»



Москва
Лаборатория знаний
2019

напи-
мации
ситета
годава-
одиче-
енным
логии.
са. Его
ля сту-

сая от-
профи-
ожным
з кото-
голога.
н учи-
с раз-
лу вра-
ретные
Прием
витиём
и мест-
йствия.
карств,
ескими
лекар-
логиче-
т них.
выбора
аратов.

редстав-
здания
икации

макоки-
йствию
злений.
им сред-
органов
действию

УДК 615.0 (075.8)

ББК 52.81

Ф24

Фармакология [Электронный ресурс] : учебник
Ф24 для студентов стоматологических факультетов /
под ред. А. А. Свистунова, В. В. Тарасова. — 2-е изд.
(эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf :
355 с.). — М. : Лаборатория знаний, 2019. — Систем.
требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-00101-648-9

Учебник «Фармакология» для стоматологических факультетов медицинских вузов написан преподавателями кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Содержание учебника полностью соответствует программе изучаемого курса.

Книга знакомит читателя с предметом и задачами фармакологии, источниками получения и этапами создания лекарственных препаратов, принципами их классификации, основами фармакокинетики и фармакодинамики. Раздел частной фармакологии содержит информацию о препаратах основных фармакологических групп. Особое внимание уделено препаратам, применяемым в стоматологии. В приложении приведены современные бланки рецептов и правила выписывания лекарственных средств.

Для студентов стоматологических факультетов, молодых специалистов и врачей-стоматологов.

УДК 615.0 (075.8)

ББК 52.81

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Фармакология : учебник для студентов стоматологических факультетов / под ред. А. А. Свистунова, В. В. Тарасова. — 2-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2019. — 352 с. : ил. — ISBN 978-5-00101-228-3.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

resurs markazi

Inv № 347253

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет),
2018

© Лаборатория знаний, 2018

ISBN 978-5-00101-648-9

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник «Фармакология» для стоматологического факультета написан преподавателями кафедры фармакологии Института Фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Авторами накоплен большой опыт преподавания фармакологии студентам-стоматологам и написан ряд методических пособий, в которых особое внимание уделяется лекарственным средствам и лекарственным формам, применяемым в стоматологии. Обобщение этих данных легло в основу настоящего учебника. Его содержание соответствует программе курса «Фармакология для студентов-стоматологов».

Фармакология — фундаментальная научная и практическая отрасль медицины, имеющая особое социальное значение для профилактики и лечения большинства заболеваний, является сложным предметом в системе высшего медицинского образования, без которого невозможна профессиональная деятельность врача-стоматолога.

В своей практической деятельности врач-стоматолог должен учитывать, что стоматологические заболевания могут сочетаться с различной патологией и сопровождаться ее обострением. Поэтому врачу-стоматологу необходимо знать группы средств и конкретные препараты, применяемые врачами любых специальностей. Прием препаратов системного действия может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, в том числе и в полости рта, а при местном использовании возможно проявление их резорбтивного действия. Все это требует от врача-стоматолога знаний о свойствах лекарств, а также особенностях их применения у пациентов с хроническими заболеваниями. Врач-стоматолог должен уметь использовать лекарственные средства как для профилактики и лечения стоматологических заболеваний, так и для предупреждения осложнений от них. Перед врачом-стоматологом встают задачи оптимального выбора и наиболее рационального использования лекарственных препаратов.

Учебник состоит из введения и двух основных разделов.

Во введении изложены предмет и задачи фармакологии, представлены источники получения лекарственных веществ, этапы создания лекарственных средств, принципы наименования и классификации лекарственных средств. Дана краткая история фармакологии.

«Раздел I. Общая фармакология» посвящен вопросам фармакокинетики и фармакодинамики, нежелательному побочному действию лекарственных средств и основным принципам лечения отравлений.

«Раздел II. Частная фармакология» посвящен лекарственным средствам, действующим на физиологические системы, функции органов и метаболические процессы в организме человека, а также действу-

ющим на патогенные микроорганизмы. В этой части представлены классификация и препараты основных фармакологических групп. Особое внимание уделено препаратам, применяемым в стоматологии.

В конце учебника в разделе «Общая рецептура» представлены современные бланки рецептов и правила выписывания лекарственных средств в различных лекарственных формах.

Настоящий учебник может представлять интерес не только для студентов-стоматологов, но и для студентов медицинских и фармацевтических вузов.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Свистунов Андрей Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н.

Тарасов Вадим Владимирович — доцент, к. ф. н.

Макеева Ирина Михайловна — профессор, д. м. н.

Чубарев Владимир Николаевич — профессор, к. б. н.

Сологова Сусанна Сергеевна — доцент, к. б. н.

Зацепилова Тамара Анатольевна — доцент, к. б. н.

Преферанская Нина Германовна — доцент, к. ф. н.

Козин Сергей Валерьевич — доцент, к. б. н.

Гусейнов Магомед Джамалудинович — старший преподаватель

Григоревских Екатерина Михайловна — старший преподаватель

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	— аденозинтрифосфат
БМКК	— блокаторы медленных кальциевых каналов
БРА	— блокатор рецепторов ангиотензина
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГАМК _a	— рецептор γ -аминомасляной кислоты А типа
ГИП	— гликозозависимый инсулиотропный полипептид
ГК	— гипертонический криз
ГПП-1	— глюкагоноподобный пептид-1
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДОФА	— диоксифенилаланин
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкины
ИМТ	— индекс массы тела
ИНСД	— индивидуальная насыщающая суточная доза
ИПСД	— индивидуальная поддерживающая суточная доза
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
ЛВ	— лекарственные вещества
ЛП	— липопротеины
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛС	— лекарственные средства
МАО	— моноаминоксидаза
МНН	— международное непатентованное наименование
НАД	— никотинамидаденидинуклеотид
НАДФ	— никотинамидаденидинуклеотидфосфат
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
ПГ	— простагландин
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
РААС	— ренин-ангиотензинальдостероновая система

СИОЗС	— селективные (избирательные) ингибиторы обратного (нейронального) захвата серотонина
ТАП	— тканевый активатор плазминогена
ТГ	— триглицериды
ТИ	— терапевтический индекс
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
АМРА	— α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
АТС	— Anatomical Therapeutic Chemical classification (анатомо-терапевтико-химическая классификация)
CAS	— Chemical Abstracts Service
ED ₅₀	— доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% животных
GAT-1	— синаптический переносчик γ -аминомасляной кислоты 1-го типа
LD ₅₀	— доза, вызывающая гибель 50% животных
NMDA	— ионотропный глутаматный рецептор, связывающий N-метил-D-аспартат
SV2A	— синаптический везикулярный гликопротеин 2A
β -АБ	— β -адреноблокатор

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *pharmakon* — лекарство, яд и *logos* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом. Фармакология изучает действие лекарственных веществ, применяемых для профилактики и лечения различных заболеваний. Изыскание новых эффективных и безопасных лекарственных средств — одна из важнейших задач фармакологии.

Фармакология изучает взаимодействие веществ с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целостного организма. Изучение проводится сначала на экспериментальных животных, а затем на человеке.

Изучая механизмы действия веществ, обладающих лекарственными свойствами, фармакология формулирует для химиков и технологов гипотезы и теории для целенаправленного изыскания новых лекарственных средств, дает врачам широкий теоретический фундамент для их рационального применения. Фармакология находится на стыке многих наук — химии, биофизики, фармации, медицины, биологии.

В фармакологии как в медико-биологической науке принято выделять три основные части: теоретическую, экспериментальную и клиническую. Теоретическая и экспериментальная части фармакологической науки составляют фундаментальную фармакологию. Экспериментальная фармакология является связующим звеном между теоретической и клинической фармакологией и фундаментом для клинической фармакологии и фармакотерапии.

Клиническая фармакология изучает особенности действия новых и традиционных лекарственных средств на больных людях с использованием всего арсенала врачебных методов исследования. Она уточняет схемы применения лекарственных средств, их дозирование и другие обстоятельства, обеспечивающие максимальную лечебную эффективность препарата при его минимальном отрицательном влиянии на человека. Эта весьма важная ветвь фармакологии разрабатывается лечащими врачами в клиниках медицинских институтов или специальных научно-исследовательских лечебных институтах.

Фармакотерапия — наука о лечении болезней с помощью лекарственных средств. Она совершенствуется лечащими врачами на основе данных экспериментальной и клинической фармакологии. Один из ее основных принципов — индивидуальный подбор лекарственных препаратов, их доз и схем применения.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Современные технологические методы позволяют получать лекарственные вещества из различных источников. Это могут быть:

- минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат);
- ткани и органы животных (тиреоидин, тималин, ферментные препараты, регулирующие пищеварение);
- растения (глауцин, сенозиды А и В, папаверин, морфин, паклитаксен);
- микроорганизмы (антибиотики, энтерол, линекс). Большое значение имеет технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (инсулины);
- химический синтез (сульфаниламиды, диазепам, хлоропирамин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота). Большинство современных лекарственных средств являются продуктами химического синтеза.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами — GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufactured Practice, надлежащая практика производства лекарственных средств) и GCP (Good Clinical Practice, надлежащая практика проведения клинических испытаний лекарственных средств).

О том, что разрабатываемое новое лекарственное средство соответствует международным стандартам, свидетельствует официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования — IND (Investigation New Drug).

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями ученых многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам.

Первый этап направлен на поиск перспективных соединений, обладающих лечебным действием. Он включает:

1. *Эмпирическое изучение* (от греч. *empeiria* — опыт) того или иного вида фармакологической активности различных веществ, полученных в результате химического синтеза. В основе этого изучения лежит метод проб и ошибок, при котором фармаколог берет существующие вещества и определяет с помощью набора фармакологических методик исследования их принадлежность к той или иной фармакологической группе. Такой путь отбора фармакологических веществ получил название скрининга.

2. *Модификацию* структур существующих лекарственных препаратов. Этот путь поиска новых лекарственных препаратов весьма распространен в настоящее время. Химики-синтики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например метил — этилом, пропилом и другими алкилами с более высокой молекулярной массой, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например галогены, или производят иные модификации имеющейся лекарственной структуры. Например, введение в структуру хинолона атома фтора позволило создать группу новых противомикробных средств — фторхинолоны.

3. *Целенаправленный синтез* лекарственных веществ означает поиск вещества с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия на данный орган или ткань. Так, модификация молекулы гистамина привела к созданию селективных антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов желудка.

Второй этап — доклиническое изучение активности отобранных для дальнейшего исследования веществ. Оно проводится на животных и делится на фармакологическое и токсикологическое. Цель фармакологических исследований — изучение механизма действия, основных фармакологических эффектов, терапевтической активности вещества. Цель токсикологических исследований — определение острой и хронической токсичности; изучение влияния на репродуктивную функцию, исследование на эмбриотоксичность и тератогенность, канцерогенность, мутагенность. В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} — доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} — доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Третий этап — клинические испытания лекарственного вещества. Проводится оценка терапевтической или профилактической эффективности, переносимости, установление доз и схем применения препарата, а также сравнение его характеристик с характеристиками других лекарственных средств.

Полученные в ходе исследований данные оформляются в виде соответствующих документов, которые направляются в государственные организации, регистрирующие данный препарат и дающие разрешение на его медицинское применение.

НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может иметь три основных наименования.

1. *Химическое наименование* отражает состав и структуру лекарственного вещества. Химические наименования редко упо-

требляются в практическом здравоохранении, но часто приводятся в аннотациях на лекарственные препараты и содержатся в специальных справочных изданиях, например: метиловый эфир 4-метил-3[2-(пропиламино)пропионамидо]-2-тиофенкарбоновой кислоты (артикаин)

2. *Международное непатентованное наименование* (МНН, International Nonproprietary Name, INN). Это наименование лекарственного вещества рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и принято для использования во всем мире в учебной и научной литературе для удобства идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе. Например: прокаин, метронидазол, кетопрофен.

3. *Торговое наименование* присваивается лекарственному средству фармацевтической фирмой, производящей данный лекарственный препарат, и часто является ее коммерческой собственностью. Например: торговое название дротаверина гидрохлорида — Но-шпа, кетопрофена — ОКИ.

Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами*, или *дженерическими препаратами*. Одно и то же лекарственное вещество может выпускаться разными фармацевтическими фирмами в одинаковых лекарственных формах и дозах, но иметь разные торговые наименования. Это *препараты-синонимы*.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. *Химическая классификация*. В ее основе лежит химическая структура лекарственных веществ. Например, производные фепантренизохинолина: морфин, кодеин; производные пурина: кофеин, зуфиллин; производные фенилалкиламина: адреналин, пропранолол. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты. Например, производные имидазола: клонидин оказывает гипотензивный, а метронидазол — противомикробный и противопротозойный эффекты.

2. *Фармакологическая классификация* является сложной, смешанной, многоступенчатой.

Согласно этой классификации лекарственные средства делятся на разряды (блоки), соответствующие системам организма, на которые они воздействуют. Например, лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, пищеварительную систему и т. д. Эти разряды (блоки) подразделяются на классы. Класс часто определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд (блок) «Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему»

подразделяется на классы: «Наркозные средства», «Снотворные средства», «Психотропные средства» и др. Классы делятся на группы. Например, класс «Наркозные средства» делится на группы: средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза. Группы делятся на подгруппы. Например, средства для неингаляционного наркоза подразделяются на подгруппы: короткого, среднего и продолжительного действия.

3. *Фармакотерапевтическая классификация.* В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения гипертонической болезни», «Средства для лечения стоматита». В фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут входить препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам.

4. *Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ).* Основной принцип построения АТХ заключается в систематизации лекарственных средств в группы по следующим признакам: анатомической области, в которой локализовано действие лекарственного средства; терапевтическому действию лекарственного средства; химической структуре лекарственного вещества. Каждый препарат в этой классификации имеет код АТХ. Например, код АТХ лидокаина — N01BB02.

5. *Классификация CAS* (Chemical Abstracts Service). Представляет собой идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен код. Например, код CAS эпинефрина — 51-43-4.

6. *Классификация по алфавиту.* В основу этой классификации положен принцип размещения наименований лекарственных средств в алфавитном порядке (на русском или латинском языках). Например, в справочнике «Видалъ» лекарственные средства представлены в алфавитном порядке.

КРАТКИЙ ОЧЕРК ПО ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

История фармакологии тесно связана с историей развития человечества. Начиная с древних времен человек применял вещества растительного и минерального происхождения для лечения различных болезней. Первые сведения о лечебном действии природных веществ относятся к глубокой древности. Так, в древней Месопотамии и Древнем Египте уже знали о лечебном действии коры гранатника, дуба, хины, касторового масла, мака, белены. Около 300 лекарственных растений упоминаются в трудах Гиппократов. Гален предложил методы приготовления лекарственных средств из растений путем измельчения, растирания, настаивания, отваривания в вине, уксусе, воде. Галеновые и новогаленовые препараты до сих пор широко используются в медицине.

В Древней Руси знахари в процессе приготовления и применения различных снадобий обобщали народный опыт лечения болезней с помощью лекарственных растений и минеральных веществ. В XII в. дочь киевского князя Ярослава Мудрого Евпраксия написала трактат о мазах. В 1534 г. был широко известен травник «Благопрохладный вертоград» (от древнеслав. *вертоград* — сад). В этот период уже существовали зелейные лавки, в которых продавались лекарственные травы, а при заболеваниях ротовой полости широко применялись их настои и отвары.

Великий врач и философ Ибн Сина в своем труде «Канон врачебной науки» приводит названия более 700 лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения.

Парацельс стал изучать и использовать в качестве лекарственных средств вещества минерального происхождения: железо, ртуть, свинец, медь, мышьяк, серу, сурьму — и тем самым положил начало внедрению химических соединений в медицину.

В эпоху Возрождения развиваются экспериментальные методы исследования, становятся все более полными представления о химическом составе лекарств.

В 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская палата (административный орган, управлявший медицинской и фармацией), успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами и аптеками. В 1725 г. при Петербургской академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

Огромное влияние на развитие медицины и фармакологии оказали труды великого русского ученого М. В. Ломоносова (1711–1765) по атомно-кинетической концепции в химии, об изменяемости веществ и всеобщей связи явлений в природе.

Первым русским профессором-фармакологом, преподававшим в Московской госпитальной школе, был К. И. Щепин (1728–1770), который защитил диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

В 1764 г. при Московском университете был открыт медицинский факультет, на котором началось преподавание «врачебного веществословия» — комплексного предмета, включающего фармацию, рецептуру, фармакологию, токсикологию, фармакотерапию, учение о минеральных водах. В 1778 г. в России впервые издается Госу-

дарственная фармакопея на латинском языке, а в 1866 г. вышло ее первое издание на русском языке.

В конце XVIII в. началось изучение фармакологических свойств препаратов наперстянки, и в 1785 г. В. Уитеринг внедрил их в медицинскую практику.

В XIX в. были выделены алкалоиды: морфин, папаверин, стрихнин, хинин, атропин. Профессор Императорской медико-хирургической академии Е. В. Пеликан изучил механизмы действия кураре и стрихнина.

Основатель русской физиологии И. М. Сеченов (1829–1905) в 1860 г. защитил диссертацию на тему «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения». В дальнейших своих работах он исследовал действие различных веществ на нервную и мышечную системы.

С середины XIX в. начинается изучение и внедрение в медицину наркотических средств: азота закиси, хлороформа. В. Г. Мортон в 1846 г. впервые продемонстрировал наркотическое действие эфира, а Н. И. Пирогов начал широко применять эфирный наркоз в военно-полевой хирургии.

В 1879 г. русский врач, фармаколог и физиолог В. К. Анреп (1852–1927) открыл анестезирующие свойства кокаина и предложил использовать его для местного обезболивания, а в начале XX в. для пролонгирования действия кокаина был применен адренилин.

Великий русский физиолог И. П. Павлов (1849–1936) начал свою научную деятельность с изучения действия на организм сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. Он с 1890 по 1895 г. возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Под его руководством было изучено влияние бромидов и кофеина на ЦНС, а также горечей и других веществ на систему пищеварения.

И. И. Мечников (1845–1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии легло в основу изыскания лекарственных веществ и изучения их действия на иммунную систему.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н. П. Кравкова (1865–1924). Кравков окончил естественное отделение Санкт-Петербургского университета (1888) и Военно-медицинскую академию (1892), где начинал научную работу в лаборатории Сеченова. В 1899 г. он был избран заведующим кафедрой фармакологии и руководил ею в течение 25 лет.

Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии (зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию температурных факторов на их действие). Н. П. Кравков продолжил экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ на изолированные органы в норме и при экспериментально вызванных патологических состояниях

(атеросклерозе, воспалении). Он первым начал проводить эксперименты на изолированных органах людей, умерших от различных заболеваний.

Большое внимание в научных трудах Кравков уделял вопросу зависимости фармакологического действия веществ от их химического строения. Под его руководством изучалось действие наркотических и снотворных средств различных химических групп. Итогом этих работ стало внедрение в медицинскую практику препарата для наркоза — гедонала (группа уретана) и его комбинации с хлороформом. В дальнейшем эти работы послужили основой для создания теории вводного и комбинированного наркоза.

ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Н. П. Кравков,

Профессор Императорского Военно-Медицинского академии

Часть I

ИЗДАНИЕ ПЕРВОЕ

Вышло 2-е издание
СПб. Воен. акад., 1914

Одобрено изданием Н. П. Кравкова, Киевского, 21.
1904



Первое издание руководства
Н. П. Кравкова
«Основы фармакологии» (1904)

Н. П. КРАВКОВ —
основоположник отечественной
фармакологии

Н. П. Кравков был прекрасным педагогом. Его перу принадлежит руководство «Основы фармакологии» в двух томах, которое переиздавалось 14 раз. Он стал родоначальником целой школы фармакологов.

В XX в. началось бурное развитие фармакологии.

П. Эрлих разработал общие принципы химиотерапии и синтезировал (1907) препарат мышьяка сальварсан для лечения сифилиса.

В 1910–1922 гг. были выделены гепарин, инсулин. В 1929 г. А. Флеминг открыл пенициллин, а в 1940 г. его в очищенном виде получили Х. В. Флори и Э. Б. Чейн. В 1942 г. в СССР пенициллин был получен З. В. Ермольевой (1898–1974). В 1944 г. З. А. Ваксман разработал противотуберкулезный антибиотик стрептомицин.



З. В. ЕРМОЛЬЕВА

В 1950–1970-х гг. появились новые фармакологические группы: нейролептики, синтетические гипогликемические средства, симпатолитики, адреноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, гипотензивные средства — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.

В 1980–1990-х гг. была разработана технология получения лекарственных средств методом генной инженерии.

В XXI в. ученые самых разных отраслей науки: физиологи, биологи, физики, математики, генетики — в тесном творческом сотрудничестве продолжают разрабатывать основы клеточной и молекулярной фармакологии. В Российской Федерации развиваются крупные фармацевтические производства, способные обеспечить население большинством лекарственных средств.

РАЗДЕЛ I

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

SDVU Anborot-
resurs markazi
Inv № 347253

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакокинетика (от греч. *pharmakon* — лекарство, *kineo* — двигать) — раздел фармакологии, изучающий движение лекарственных веществ (ЛВ) в организме.

Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение ЛВ. Фармакокинетика рассматривает вопросы влияния организма на лекарственное вещество.

Прежде чем оказать определенное действие на организм, лекарственное вещество должно вступить с ним в контакт. Поэтому от того, каким путем ЛВ будет введено в организм, зависит скорость и степень его всасывания, скорость наступления, величина и продолжительность эффекта. В некоторых случаях путь введения определяет характер фармакологического эффекта.

1.1. Пути введения лекарственных средств

Пути введения разделяют на:

- *энтеральные* (через желудочно-кишечный тракт, рис. 1.1);
- *парентеральные* (минуя желудочно-кишечный тракт).

1.1.1. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *ento* — внутри и *enteron* — кишка) путям введения относятся:

1. Под язык (сублингвальный, *sub linguam*), на язык, за щеку.
2. Через рот (пероральный, *per os*).
3. Через прямую кишку (ректальный).

Сублингвальный путь. Введение лекарственных средств под язык (сублингвально), а также на язык (лингвально) и за щеку (транsbuccально). Пациент просто рассасывает таблетку во рту. Вследствие богатого кровоснабжения слизистой оболочки полости рта всасывание ЛВ происходит довольно быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким путем, не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористоводородной кислоты. После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень. При таком пути введения действие ЛВ развивается очень быстро (иногда через 1–2 мин), что позволяет использовать его при неотложных состояниях. Таким путем вводят препараты нитроглицерина, некоторых стероидных гормонов.

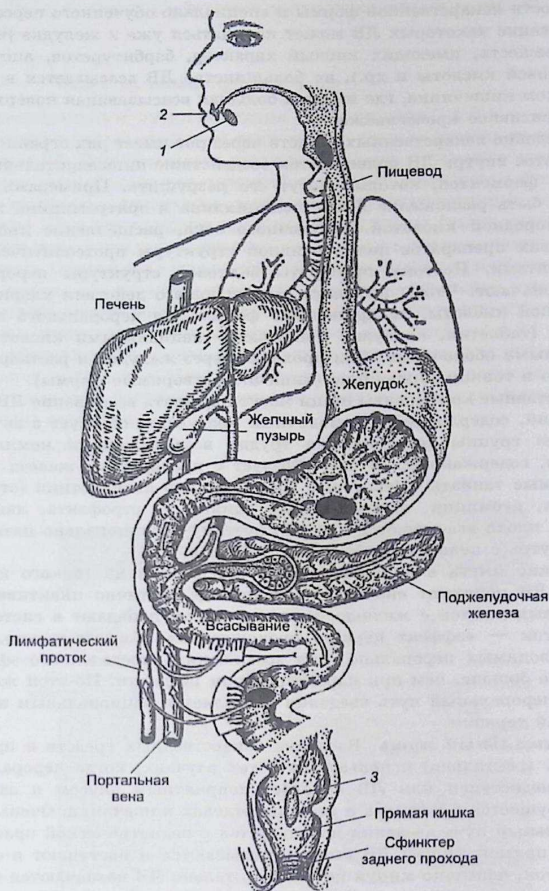


Рис. 1.1. Энтеральные пути введения:
1 — под язык; 2 — через рот; 3 — через прямую кишку

Пероральный путь. Введение лекарственных средств через рот (перорально) просто и удобно для больного. Этот путь не требует стерильности лекарственной формы и специально обученного персонала. Всасывание некоторых ЛВ может начинаться уже в желудке (например, веществ, имеющих кислый характер, барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты и др.), но большинство ЛВ всасывается в кровь в тонком кишечнике, где имеется большая всасывающая поверхность и интенсивное кровоснабжение.

Введение лекарственных средств через рот имеет ряд ограничений. Принятое внутрь ЛВ подвергается воздействию пищеварительных соков и ферментов, которые могут его разрушить. Примерами этого могут быть разложение бензилпенициллина и эритромицина хлористоводородной кислотой желудочного сока, расщепление инсулина и других препаратов полипептидной структуры протеолитическими ферментами. Поэтому препараты белковой структуры перорально не назначают. Чтобы избежать разрушающего действия хлористоводородной кислоты, лекарственные формы для перорального применения (таблетки, капсулы) покрывают специальными кислоторезистентными оболочками. Они проходят через желудок и растворяются только в тонком кишечнике (кишечнорастворимые формы).

Составные компоненты пищи могут нарушать всасывание ЛВ. Так, кальций, содержащийся в молочных продуктах, образует с антибиотиками группы тетрациклина трудно всасывающиеся комплексы. Танин, содержащийся в чае, образует с препаратами железа нерастворимые таннаты. Некоторые ЛВ, например антибиотики (стрептомицин, неомицин, полимиксины), гликозиды строфанта, ландыша и др., плохо всасываются в ЖКТ, поэтому нерационально назначать их внутрь с целью резорбтивного действия.

Важно иметь в виду, что после всасывания из тонкого кишечника ЛВ попадают сначала в печень, где частично инактивируются и выделяются с желчью, и только потом попадают в системный кровоток — «эффект первого прохождения». Соответственно, дозы ЛВ, вводимых перорально, для достижения определенного эффекта обычно больше, чем при парентеральном введении. По этой же причине пероральный путь введения не является рациональным в неотложной терапии.

Ректальный путь. Введение лекарственных средств в прямую кишку (ректально) используется в тех случаях, когда пероральный путь недоступен или ЛВ обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника. Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрической практике.

Из прямой кишки ЛВ быстро всасываются и поступают в общий кровоток, частично минуя печень. Ректально ЛВ назначаются в форме суппозиториев или лекарственных клизм объемом 50 мл. При введении таким путем веществ, раздражающих слизистую оболочку прямой кишки, их предварительно смешивают со слизями и подо-

гревают до температуры тела. Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных белковых, жировых и полисахаридных ЛВ, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются.

1.1.2. Парентеральные пути введения

К парентеральным путям введения относятся (рис. 1.2):

Внутривенный путь. В вену вводят водные (иногда спиртовые) растворы ЛВ. При таком пути введения ЛВ сразу попадают в системный кровоток, чем объясняется короткий латентный период их действия.

Во избежание токсического эффекта или аллергических реакций введение ЛВ в вену следует производить медленно (часто после предварительного разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы). Однако если нужно быстро создать высокую концентрацию ЛВ в крови, его вводят быстро, струйно. Такое введение в большой (стартовой) дозе называется *болюсным*. Обычно введение осуществляют в два этапа: вначале вводится пробная доза (примерно 0,1 мл) и, лишь убедившись в переносимости препарата, через 2–3 мин вводят остальное количество общим объемом до 20 мл. Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом.

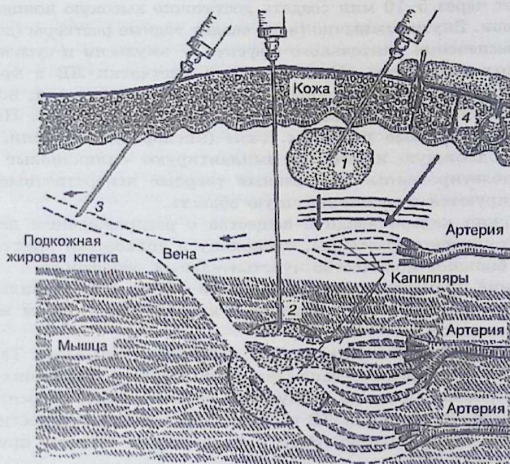


Рис. 1.2. Парентеральные пути введения:
1 — под кожу; 2 — в мышцу; 3 — в вену; 4 — трансдермально

В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20–60 капель в минуту, что соответствует примерно 1–3 мл раствора.

Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планово и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно. Этот путь введения часто осложняется попаданием крови за стенку сосуда и образованием гематом.

Внутриартериальный путь. Введение ЛВ в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально (в/а) вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики.

Внутримышечный путь. ЛВ вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение, и поэтому всасывание ЛВ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5–10 мин создать достаточно высокую концентрацию ЛВ в крови. Внутримышечно (в/м) вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта — эмульсии и суспензии.

Подкожный путь. Из подкожной клетчатки ЛВ в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке развито слабее. Подкожно (п/к) вводят водные растворы, газы (кислород), эмульсии, суспензии. В подкожную клетчатку имплантируют силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.

Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Введение препаратов в/в, в/м, п/к и в/а требует стерильных лекарственных форм и осуществляется квалифицированным медицинским персоналом.

Ингаляционный путь (от лат. *inhalare* — вдыхать). Таким путем вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, дымы и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ. Всасывание ЛВ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.

Трансдермальный путь. В этом случае ЛВ в форме мазей или пластырей наносят на кожу, с поверхности которой они всасываются.

ся в кровь и оказывают резорбтивное действие. В последнее время этот путь введения используется для нитроглицерина и наркотических анальгетиков. С помощью трансдермальных терапевтических систем можно длительно поддерживать постоянную концентрацию ЛВ в крови. Пластыри, содержащие наркотические анальгетики, оказывают анальгетическое действие в течение 72 ч.

Введение ЛВ под оболочки мозга используется для специальных видов обезболивания (спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга. Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

Существуют внутрибрюшинный (антибиотики во время операций на брюшной полости), внутриплевральный (противотуберкулезные средства), интраназальный — на слизистую оболочку носа (препарат гормонов задней доли гипофиза адюректин) способы введения препаратов. Применяется также введение лекарственных средств в тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в матку, кардиотонических средств в сердце), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите) и т. д.

1.2. Всасывание лекарственных средств

Всасывание (абсорбция, от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс поступления ЛВ из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через биологические мембраны (рис. 1.3).

Всасывание осуществляется по нескольким механизмам.

Пассивная диффузия. По этому механизму ЛВ проникают через мембрану в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны не произойдет выравнивание концентрации. Этот процесс не нуждается в энергии. Пассивная диффузия является основным механизмом всасывания ЛВ из желудочно-кишечного тракта. Таким путем легко всасываются липофильные молекулы. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Через биологические мембраны легко проникают неионизированные молекулы. На степень ионизации влияют физико-химические свойства ЛВ, pK_a и pH среды. При снижении pH увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает их транспорт через мембраны. При повышении pH возрастает процент неионизированных молекул основного характера, и транспорт их через мембраны также увеличивается. Если всасывание ЛВ происходит в желудочно-кишечном тракте, то нужно учитывать следующие обстоятельства. Соединения слабощелочного характера (сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, фуросемид и др.) в определенной степени начинают всасываться уже в желудке,

так как в кислой среде увеличивается количество их неионизированных молекул. Напротив, ЛВ со свойствами слабых оснований (хлорпромазин, пропранолол, кодеин и др.) лучше всасываются в тонком кишечнике — в щелочной среде увеличивается содержание их неионизированных молекул.

Облегченная диффузия обеспечивает перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации с помощью белка-переносчика без затраты метаболической энергии.

Фильтрация — проникновение ЛВ через поры в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток. Этот механизм всасывания ограничен размерами ЛВ, поскольку диаметр пор составляет примерно 0,4 нм. Через такие поры могут проникать молекулы, размер которых не превышает размера пор в мембране (вода, мочевины, некоторые ионы).

Активный транспорт. В этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану. Они могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ могут при всасывании конкурировать за один транспорт-

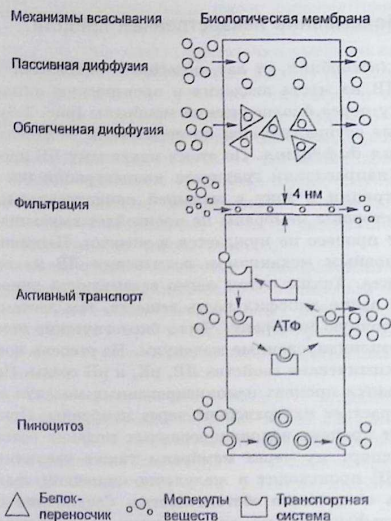


Рис. 1.3. Механизмы всасывания ЛВ

ный механизм. Активный транспорт требует затрат метаболической энергии АТФ. Движение молекул веществ через мембраны осуществляется против градиента концентрации. По механизму активного транспорта всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины.

Пиноцитоз (от греч. *pino* — пью). Частицы веществ, состоящие из крупных молекул или агрегатов молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, который погружается внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.

Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными. По этим механизмам осуществляется не только всасывание ЛВ, но и их распределение в тканях и выведение из организма.

1.3. Распределение, депонирование лекарственных веществ в организме

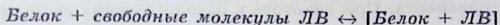
После всасывания в кровеносную систему ЛВ распределяются по всему объему крови, составляющему около 7% массы тела (в среднем 5 л), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

ЛВ циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами). Степень связывания ЛВ с белками разная.

Некоторые вещества почти полностью связываются с белками плазмы. Например, диазепам, хлорпромазин, амтриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Другие ЛВ, например этосуксимид, лития карбонат, гексамидин, имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание ЛВ с белками крови является обратимым процессом:



Когда часть свободных молекул выводится из крови в результате метаболизма или экскреции, то происходит диссоциация комплекса «ЛВ + белок» с высвобождением свободных молекул и таким образом поддерживается постоянное соотношение между свободными и связанными молекулами ЛВ.

Процесс связывания ЛВ с белками играет важную роль в терапевтическом действии лекарственных средств, поскольку связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность. Связывание с белками снижает диффузию ЛВ в клетки и ткани, и поэтому комплекс «ЛВ + белок» образует в крови своеобразное депо препарата. Связанные с белком молекулы ЛВ не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания ЛВ зависит от концентрации в плазме белков, способных к комплексообразованию с ним. Так, при гипопротеинемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул ЛВ увеличивается. В такой ситуации их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты. Поэтому при гипопротеинемии терапевтические дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяются в различных тканях организма. Характер распределения ЛВ определяется их растворимостью в воде и липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.

Через белково-фосфолипидные мембраны в клетки тканей гидрофильные молекулы попадают только с помощью транспортных систем. Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

Быстро ЛВ попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки). Поступление ЛВ в мышцы, слизистые оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.

Существенную роль в распределении ЛВ играют биологические барьеры.

Проникновение ЛВ в ЦНС осуществляется через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), состоящий из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток и отделяющий ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови. Через эти мембраны ЛВ переходят по механизму простой диффузии со скоростью, пропорциональной их растворимости в липидах. Через гематоэнцефалический барьер хорошо проходят неионизированные соединения. Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта. При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера для ЛВ повышается.

Из крови матери в организм плода ЛВ проникают через *плацентарный барьер*. Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения. Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер. Четвертичные аммониевые соединения, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) через плацентарный барьер не проникают.

Лекарственные средства могут оказывать отрицательное действие на плод на разных стадиях его развития, и поэтому беременные жен-

щины должны принимать препараты под строгим врачебным контролем (см. главу о побочном и токсическом действии ЛВ).

Из крови в ткани глаз ЛВ проникают через *гематоофтальмический барьер*.

Большинство ЛВ распределяется в организме неравномерно. В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, а в других — ничтожно малой. Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основная роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам. Липидорастворимые вещества накапливаются в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе содержание наркотических средств в головном мозге значительно больше, чем в скелетных мышцах. Водорастворимые вещества накапливаются в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках). Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

Однако процесс распределения ЛВ во многих случаях не имеет решающего значения для их действия.

Фармакологическое действие ЛВ в большей степени зависит от чувствительности к ним тех биологических субстратов, которые определяют специфичность их действия.

1.4. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ. Фармакогенетика

Биотрансформация (метаболизм) — изменение химической структуры ЛВ в организме, в результате которого образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты).

В результате метаболизма ЛВ, как правило, теряют свою фармакологическую активность.

Важнейший орган метаболизма — печень, в микросомах которой находятся ферменты, разрушающие преимущественно липофильные соединения, превращая их в гидрофильные.

В плазме крови, печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках также присутствуют ферменты, которые способны разрушать ЛВ (часто гидрофильные).

Выделяют *две фазы биотрансформации* (метаболизма) ЛВ:

I фаза — несинтетические реакции (метаболическая трансформация);

II фаза — синтетические реакции.

В I фазе молекулы ЛВ подвергаются окислению, восстановлению и гидролизу с образованием оксигрупп, первичных или вторичных аминогрупп, карбоксигрупп и др.

Во II фазе к функциональным группировкам в молекулах ЛВ или их метаболитов присоединяются остатки эндогенных молекул (реакция конъюгации) или высокополярные химические группировки (реакции ацетилирования, метилирования).

В результате этих процессов гидрофильность молекул резко возрастает и образовавшиеся метаболиты быстро выводятся с мочой. Процесс метаболизма у ЛВ различен. Некоторые вещества проходят только первую фазу метаболизма, другие — только вторую, третьи — обе фазы.

В ряде случаев процесс метаболизма может приводить к образованию активных метаболитов. Прежде всего это касается *предшественников лекарств* (пролекарств). Молекулы этих веществ фармакологически неактивны, но в процессе метаболизма из них образуются активные вещества. Например, эналаприл (гипотензивное средство) превращается в активный метаболит эналаприлат — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, а ловастатин (гиполипидемическое средство) в организме метаболируется с образованием свободной β -оксикислоты, которая является конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы. Противоопухолевый препарат фторафур в организме больного превращается в активный метаболит фторурацил. В результате постепенного высвобождения фторурацила фторафур оказывается менее токсичным и лучше переносится больными.

Часто побочное или токсическое действие препаратов определяется образованием токсичных метаболитов. Например, метаболит меперидина нормеперидин обладает судорожной активностью. Токсические эффекты препаратов, содержащих нитрогруппы (метронидазола, нитрофурантоина), определяются промежуточными продуктами метаболического восстановления NO_2 -групп.

Процессы метаболизма лекарств у отдельных личностей, а также у разных видов животных протекают неодинаково. В эмбриональном периоде отсутствует большинство реакций обезвреживания веществ, и у новорожденных они достигают достаточного уровня лишь через 1–6 месяцев.

Скорость метаболизма ЛВ зависит от состояния организма. Утомленный и ослабленный организм обезвреживает ЛВ медленно.

Под действием некоторых ЛВ может происходить *индукция* (повышение активности) метаболизирующих ферментов. В результате этого процесса метаболизм самого индуктора или другого препарата, принятого одновременно с ним, увеличивается. Препараты быстрее выводятся из организма, и их фармакологический эффект снижается. Индукторами ферментов являются барбитураты, рифампицин, карбамазепин.

Некоторые ЛВ способны *ингибировать* (снижать активность) метаболизирующих ферментов. Например, циметидин является ингибитором микросомального окисления и, замедляя метаболизм варфарина, может повысить его антикоагулянтный эффект. Ингибитор ксан-

тиноксидазы аллопуринол тормозит метаболизм производного ксантина 6-меркаптопурина, повышая таким образом его токсичность. Изониазид, ПАСК, циклосерин ингибируют метаболизм фенитоина, увеличивая его токсичность. В случае когда лекарственные препараты назначаются одновременно с индукторами или ингибиторами ферментов лекарственного метаболизма, необходимо корректировать режим их дозирования.

В клинической практике накоплено множество данных о существовании значительных различий в индивидуальной чувствительности людей к лекарственным препаратам, которые определяются генетическими факторами. Появился раздел фармакологии — фармакогенетика, предметом которой является изучение патологии ферментов лекарственного метаболизма.

Изменение активности ферментов часто является следствием мутации гена, контролирующего синтез данного фермента. Нарушение структуры и функции фермента принято называть *энзимопатией* (ферментопатией). При энзимопатиях активность фермента может быть повышена, и в этом случае процесс метаболизма ЛВ ускоряется и их действие снижается. И наоборот, активность ферментов может быть снижена, вследствие чего разрушение ЛВ будет происходить медленно и действие их будет усиливаться вплоть до появления токсического эффекта. Так, у лиц с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах развивается гемолитическая анемия при применении хинина, хингамина, сульфаниламидов.

1.5. Выведение (эскреция) лекарственных веществ из организма

ЛВ и их метаболиты выводятся (эскретируются) из организма в основном с мочой и желчью. Наряду с этим они могут выводиться с выдыхаемым воздухом, секретом потовых, слюнных, молочных желез. Однако эти пути выведения не столь важны в клинической практике.

Выведение с мочой. Выделение ЛВ и их метаболитов почками осуществляется с участием трех основных процессов, происходящих в нефроне: клубочковой фильтрации, активной секреции в канальцах и реабсорбции.

Клубочковая фильтрация. Кровь, проходя через сосуды почек, фильтруется в клубочках, в результате чего в просвет канальцев вместе с фильтратом попадают свободные, не связанные с белками, молекулы ЛВ. Не подвергшиеся реабсорбции молекулы выделяются с мочой. Клубочковая фильтрация — это основной механизм выведения ЛВ.

Скорость клубочковой фильтрации — показатель нормальной функции почек. Изменение этого параметра (при нарушении функции почек) служит основой для корректировки дозирования лекарственных средств.

Активная секреция. Этот процесс происходит в проксимальных канальцах с помощью транспортных систем и требует затраты метаболической энергии. ЛВ транспортируются из капилляров в просвет канальцев против градиента концентрации. Этим путем выделяют органические кислоты и основания, пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, тиазиды и ряд других веществ.

Реабсорбция. Через мембраны почечных канальцев ЛВ могут транспортироваться обратно в кровь посредством простой диффузии по градиенту концентрации. Этот процесс происходит преимущественно в дистальных отделах канальцев. За счет диффузии реабсорбируются липофильные неполярные соединения. Ионизированные соединения реабсорбируются плохо. Поэтому рН мочи играет большую роль в выведении веществ почками.

Кислая реакция мочи будет способствовать экскреции щелочных соединений (например, алкалоидов) и затруднять выделение кислых. Чтобы ускорить выведение с мочой оснований, рН мочи снижают назначением хлорида аммония, фосфатов. И наоборот, если необходимо усилить экскрецию лекарств кислого характера (например, барбитуратов, сульфаниламидов и т. п.), назначают натрия гидрокарбонат и другие соединения, меняющие реакцию мочи на щелочную.

Выведение с желчью. Многие ЛВ проникают из крови в паренхиматозные клетки печени, где частично подвергаются метаболическим превращениям. В неизмененном виде или в форме метаболитов они выделяются с желчью в просвет кишечника и выводятся из организма с калом. Однако часть веществ может всасываться из кишечника обратно в кровь, из крови попадать в клетки печени, выделяться из желчи в просвет кишечника и т. д. Этот циклический процесс называется *энтерогапатической (кишечно-печеночной) циркуляцией*. Такой циркуляции подвергаются тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины и другие препараты.

Выделение с фекалиями. Таким путем выводятся ЛВ, принятые внутрь, но не всосавшиеся в кишечнике, выделяющиеся с желчью, секретом поджелудочной железы и выводящиеся из плазмы крови в кишечник. ЛВ, плохо всасывающиеся в кишечнике, применяются для лечения инфекций ЖКТ, например сульфаниламиды — сульгин, фталазол.

Выделение с выдыхаемым воздухом. Таким путем через легкие выделяются газы и летучие жидкости. Этот путь выведения характерен для ингаляционных наркотических средств.

Выделение с молоком. Большое значение имеет способность многих ЛВ и их метаболитов проникать из организма кормящей женщины в молоко. В этом случае существует опасность попадания

больших количеств ЛВ с молоком матери в организм ребенка. Лекарственные средства могут назначаться кормящим женщинам только под строгим медицинским контролем.

Другие пути выделения. Некоторые вещества выделяются слюнными (йодиды, пенициллины, препараты железа), потовыми (пенициллины), слезными железами (эритромицин), но в количественном отношении это выделение весьма незначительно.

Процессы всасывания, распределения, выведения ЛВ в организме количественно характеризуются рядом фармакокинетических параметров (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Основные фармакокинетические параметры

Фармакокинетический параметр	Условное обозначение, единица измерения
Константа скорости всасывания (абсорбции) — характеризует скорость поступления ЛВ из места введения в системный кровоток при внесосудистом способе введения	K_{01} мин ⁻¹ , ч ⁻¹
Максимальная концентрация ЛВ в крови	$C_{\text{макс.}}$ мкг/мл, мг/л
Время достижения максимальной концентрации в крови	$t_{\text{макс.}}$ мин, ч
Равновесная концентрация ЛВ в плазме крови — концентрация, которая устанавливается в плазме крови в условии, когда количество всасывающегося в кровь ЛВ равно количеству выводимого	C_{ss} ммол/л, мкг/мл, нг/мл
Кажущийся объем распределения — условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу ЛВ, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	V_d л, мл
Период полувыведения (полужизни, полуэлиминации) — время снижения концентрации ЛВ в крови на 50%	$T_{1/2}$ мин, ч
Константа скорости элиминации — характеризует скорость элиминации препарата из организма путем метаболизма и экскреции	$K_{эл}$ мин ⁻¹ , ч ⁻¹
Общий клиренс — объем плазмы крови, очищающийся от ЛВ путем метаболизма и экскреции почками, печенью, железами за единицу времени	$Cl_{\text{общ}}$ мл/мин, л/ч
Площадь под кривой «концентрация — время» — площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат	AUC мкг (нг) × мин (ч) × мл ⁻¹
Биодоступность — количество ЛВ по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	F %

1.6. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ

Фармакодинамика (от греч. *pharmakon* — лекарство, *dynamis* — сила) — раздел фармакологии, изучающий фармакологические эффекты, локализацию и механизмы действия лекарственных веществ. Фармакодинамика рассматривает вопросы влияния лекарственного вещества на организм.

Фармакологические эффекты — изменения функций органов и систем организма, вызываемые ЛВ. К фармакологическим эффектам ЛВ относятся: повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, повышение порога болевой чувствительности, снижение температуры тела, увеличение продолжительности сна, устранение бреда и галлюцинаций. Каждое ЛВ вызывает ряд определенных, характерных для него, фармакологических эффектов.

Влияние ЛВ на органы, ткани, клетки обусловлено воздействием на биохимические субстраты, от которых зависит та или иная функция. Современные методы исследования позволяют выяснить, где находится субстрат-мишень, с которым взаимодействует ЛВ, то есть где локализовано его действие. Благодаря современным техническим средствам и усовершенствованным методическим приемам, локализацию действия веществ можно установить не только на системном и органном, но и на клеточном, молекулярном и других уровнях. Например, препараты наперстянки действуют на сердечно-сосудистую систему (системный уровень), сердце (органный уровень), мембраны кардиомиоцитов (клеточный уровень), Na^+ , K^+ -АТФазу (молекулярный уровень).

Получить один и тот же фармакологический эффект можно с помощью нескольких препаратов, обладающих различными механизмами действия.

Механизм действия — способ взаимодействия ЛВ со специфическими участками связывания в организме — «мишенями».

1.6.1. «Мишени» ЛВ

В качестве «мишеней» ЛВ выступают рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы.

Рецепторы (от лат. *recipere* — получать) представляют собой биологические макромолекулы, которые предназначены для связывания с эндогенными лигандами (нейротрансмиттерами, гормонами, факторами роста). Рецепторы могут взаимодействовать также и с экзогенными биологически активными веществами, в том числе и лекарственными.

Выделяют 4 типа рецепторов.

1. *Рецепторы, напрямую контролирующие функции эффекторного фермента.* Большинство рецепторов этой группы обладает тирозинкиназной активностью. При связывании рецептора с веществом происходит активация тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки (по остаткам тирозина) и таким образом изменяет их активность. По этому принципу устроены рецепторы к инсулину, лимфокинам, эпидермальному и тромбоцитарному факторам роста.

2. *Рецепторы, контролирующие функции ионных каналов.* Рецепторы ионных каналов обеспечивают проницаемость мембран для ионов. Н-холинорецепторы, рецепторы глутаминовой и аспарагиновой кислот увеличивают проницаемость мембран для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , вызывая деполяризацию и возбуждение функции клеток. ГАМК_A-рецепторы, глициновые рецепторы увеличивают проницаемость мембран для ионов Cl^- , вызывая гиперполяризацию и торможение функции клеток.

3. *Рецепторы, ассоциированные с G-белками.* Эти рецепторы взаимодействуют с ферментами и ионными каналами клеток через белки-посредники, так называемые G-белки. Изменяя кинетику ионных каналов и синтез вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, ИФ₃, ДАГ, Ca^{2+}), G-белки регулируют активность протеинкиназ, которые обеспечивают внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и развитие разнообразных эффектов. К числу таких рецепторов относятся рецепторы для полипептидных гормонов и медиаторов (М-холинорецепторы, адренорецепторы, гистаминовые рецепторы и др.).

Рецепторы 1, 2 и 3-го типов локализованы на цитоплазматической мембране.

4. *Рецепторы — регуляторы транскрипции ДНК.* Эти внутриклеточные рецепторы представляют собой растворимые цитозольные или ядерные белки. С такими рецепторами взаимодействуют стероидные и тиреоидные гормоны. Функция рецепторов — активация или ингибирование транскрипции генов.

Рецепторы, обеспечивающие проявление действия определенных веществ, называют *специфическими*.

Классификации рецепторов и их подтипов приводятся в соответствующих разделах учебника.

По отношению к рецепторам ЛВ обладают аффинитетом и внутренней активностью.

Аффинитет (от лат. *affinis* — родственный) — сродство ЛВ к рецептору, приводящее к образованию комплекса «вещество—рецептор». *Внутренняя активность* — способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект.

В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности ЛВ разделяют на две группы.

1. *Агонисты* (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба), или *миметики* (от греч. *mimetos* — подражать), — вещества, обладающие аффинитетом и высокой внутренней активностью. Они взаимодействуют со специфическими рецепторами и вызывают в них изменения, приводящие к развитию определенных эффектов. Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки. *Полные агонисты*, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект. *Частичные агонисты* при взаимодействии с рецепторами вызывают меньший эффект.

2. *Антагонисты* (от греч. *antagonisma* — соперничество, *anti* — против, *agon* — борьба), или *блокаторы*, — вещества с высоким аффинитетом, но лишённые внутренней активности. Они связываются с рецепторами и препятствуют действию эндогенных агонистов (медиаторов, гормонов).

Если антагонисты занимают те же рецепторы, что и антагонисты, то их называют *конкурентными антагонистами*.

Если антагонисты занимают другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то их называют *неконкурентными антагонистами*.

Некоторые ЛВ сочетают в себе способность возбуждать один подтип рецепторов и блокировать другой. Их называют *агонистами-антагонистами*. Так, наркотический анальгетик пентазоцин является антагонистом μ - и агонистом δ - и κ -опиоидных рецепторов.

Ионные каналы могут служить участками связывания ЛВ. Эти каналы представляют собой основные пути, по которым ионы проникают через клеточные мембраны. Важную роль в действии лекарственных веществ играет их способность имитировать или блокировать действие эндогенных лигандов, регулирующих ток ионов через каналы плазматической мембраны. Например, местные анестетики блокируют потенциалзависимые Na^+ -каналы. К числу блокаторов Na^+ -каналов относятся многие противоаритмические и противоэpileптические средства.

Ферменты являются важной «мишенью» действия ЛВ. В медицине широко применяются группы лекарственных средств, снижающих активность определенных ферментов. Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств обусловлен ингибированием фермента циклооксигеназы и снижением биосинтеза простагландинов.

Транспортные системы. Лекарственные средства могут воздействовать на транспортные системы молекул (в том числе медиаторов), ионов. Транспортную функцию выполняют так называемые транспортные белки, переносящие вышеуказанные молекулы и ионы через клеточные мембраны. Эти белки имеют «распознающие участки» — места связывания эндогенных веществ, с которыми могут взаимодействовать лекарственные средства. Блокада H^+/K^+ -АТФазы

секреторной мембраны париетальных клеток («протонного насоса») прекращает поступление ионов водорода в полость желудка, что сопровождается угнетением образования HCl. Такой механизм действия характерен для Омепразола, который применяются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

1.7. Виды действия лекарственных средств

Местное действие. Развивается на месте первого контакта ЛВ с клетками и тканями (обычно это клетки кожи и слизистых оболочек). Так действует большинство ЛВ, назначаемых в форме мазей, примочек, полосканий, пластырей. Местное действие ЛВ широко применяют в стоматологии, анестезиологии, дерматологии, офтальмологии.

Рефлекторное действие. Некоторые ЛВ способны раздражать чувствительные нервные окончания кожи, слизистых оболочек, сосудов (экстеро- и интерорецепторы), откуда начинаются рефлексы, изменяющие функцию ряда органов, более или менее далеко отстоящих от места расположения рецепторов. Рефлекторное действие ЛВ осуществляется на расстоянии и реализуется посредством рефлекторной дуги.

Лекарственные вещества, раздражающие слизистые оболочки верхних дыхательных путей (раствор аммиака), рефлекторно возбуждают функцию органов дыхания.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbeo* — поглощаю) — совокупность эффектов, возникающих после всасывания или введения ЛВ в кровь. Из крови ЛВ, преодолевая гистогематические барьеры, поступает в клетки и ткани органов, в результате чего становится возможным изменение функции последних. При этом различают прямое и косвенное действие.

Прямое действие ЛВ на сердце, сосуды, кишечник, почки и т. д. развивается при непосредственном воздействии его на клетки этих органов. Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) за счет непосредственного взаимодействия их с клетками сердца; норадреналин суживает сосуды в результате прямого влияния на их адренорецепторы.

Косвенное действие. Действие, при котором ЛВ изменяет функцию данных клеток или органа посредством взаимодействия с другими клетками или органами, функционально связанными с первыми. Например, увеличение диуреза под влиянием сердечных гликозидов у больных с сердечной недостаточностью обусловлено не прямым действием на процессы реабсорбции воды в почечных канальцах, а усилением сердечных сокращений и улучшением гемодинамики.

Главное действие. Действие, ради которого применяется лекарственное средство. Например, артикаин вызывает местноанестезиру-

ющее действие и прекращает болевые ощущения у пациента во время стоматологических манипуляций.

Побочное действие. Действие лекарственного средства, которое развивается при приеме его в терапевтических дозах помимо основного. Это действие часто бывает отрицательным. Например, нестероидные противовоспалительные средства могут вызвать изъязвление слизистой оболочки желудка, антибиотики из группы аминогликозидов могут нарушать слух.

Избирательное (преимущественное) действие. Прямое действие лекарственного средства направлено только на один орган, и при этом не отмечается действия на другие органы. Сердечные гликозиды обладают избирательным действием на миокард, диуретики — на процесс образования мочи в почках.

Центральное действие. Действие, при котором фармакологический эффект обусловлен прямым влиянием на ЦНС. Центральное действие характерно для наркотических, снотворных, антипсихотических, анксиолитических средств.

Периферическое действие. Действие, при котором фармакологический эффект обусловлен влиянием на периферическую нервную систему и на периферические органы и ткани. Например, вяжущие средства снижают чувствительность нервных окончаний (действуют в области афферентных нервов). Слабительные средства повышают моторику ЖКТ.

Обратимое действие. В этом случае действие ЛВ прекращается в результате разрушения его ферментами.

Необратимое действие. Развивается, как правило, в результате прочного связывания ЛВ с биомолекулами. Например, ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов, и функция этого фермента восстанавливается только за счет образования новых клеток.

1.8. Виды фармакотерапии

Фармакотерапия — лечение болезней с помощью лекарственных средств. Лекарственные средства применяются с целью предупреждения (фармакопрофилактика) и лечения (фармакотерапия) болезней.

Различают следующие виды фармакотерапии.

Этиотропная терапия (от греч. *aethia* — причина, *tropos* — направление) направлена на устранение или ограничение причины болезни. Так, причиной инфекционных заболеваний являются патогенные микроорганизмы, отравлений — токсины. Лекарственные средства, устраняющие причину болезни, называются *этиотропными*. К ним относятся химиотерапевтические средства, подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов, антидоты, связывающие токсичные вещества в прочные неактивные комплексы. Однако перво-

причины многих заболеваний медицине пока не известны, и поэтому не разработаны лекарственные средства, способные их устранить.

Патогенетическая терапия (от греч. *pathos* — болезнь, *genesis* — происхождение) направлена на ограничение или устранение механизмов развития болезней. Лекарственные препараты, применяемые с этой целью, называются *патогенетическими*. К ним относится большинство лекарственных средств. Так, противогистаминные средства устраняют действие гистамина, выделяющегося при аллергической реакции, но они не прекращают контакта организма с аллергеном и не подавляют самой аллергической реакции. Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности, но не устраняют причин, вызвавших ее. Патогенетически являются гипотензивные, спазмолитические, противозипелитические средства.

Симптоматическая терапия направлена на ограничение или устранение отдельных проявлений болезни (симптомов), а применяемые с этой целью лекарственные средства называются *симптоматическими*. Эти препараты не оказывают влияния на причину и механизмы развития болезни, но устраняют очень тягостные для больного симптомы. В качестве примеров можно привести назначение болеутоляющих и жаропонижающих лекарственных средств при болях и лихорадке различного генеза.

Заместительная терапия направлена на восполнение недостатка эндогенных веществ в организме. С этой целью применяют хлористоводородную кислоту и ферментные препараты при недостаточной функции пищеварительных желез; гормональные препараты при гипофункции эндокринных желез; витаминные препараты при гиповитаминозах. Препараты заместительной терапии не влияют на причину болезни, но уменьшают или устраняют течение патологического процесса и могут обеспечить нормальное существование организма в условиях дефицита того или иного необходимого ему вещества.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

На фармакокинетику и фармакодинамику ЛС влияют многие факторы: экзогенные, эндогенные; применение ЛС в различных дозах; повторное и комбинированное применение ЛС.

2.1. Влияние экзогенных и эндогенных факторов

К *экзогенным факторам* относят физико-химические свойства ЛВ, лекарственную форму и особенности ее технологии, состояние внешней среды (время года, температура воздуха, атмосферное давление, экологическая обстановка и т. д.).

К *эндогенным факторам* относят пол, возраст, состояние организма, генетические особенности.

Пол. Зависимость фармакологического действия ЛВ от пола исследована недостаточно. Имеются данные о том, что средства, угнетающие ЦНС (морфин и барбитураты) могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин и не оказывать такого действия у мужчин.

Возраст. Изменение действия ЛВ проявляется в основном у лиц крайних возрастных групп: новорожденных и людей старше 60 лет. В связи с этим назначение им лекарственных препаратов требует особой осторожности.

Состояние организма. Различные патологические состояния могут значительно изменить терапевтическую активность лекарственных средств. При заболеваниях почек, сопровождающихся почечной недостаточностью, часто наблюдается изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Препараты, выводящиеся из организма преимущественно почками (пираретам, дигоксин, аминогликозидные антибиотики, полимиксины) кумулируют в организме после повторных введений при обычных схемах дозирования, и можно ожидать проявления их токсического действия. При нарушении функции почек для многих препаратов увеличивается период полувыведения ($T_{1/2}$). Так, у лиц с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ ампициллина составляет 1,3 ч, а при почечной недостаточности — 13–20 ч.

Печень играет важную роль в элиминации многих лекарственных средств, и нарушение ее функции приводит к изменению их метаболизма и экскреции. ЛВ накапливаются в организме, что также при-

водит к проявлению их токсических эффектов. Большое значение имеют также физическое развитие и питание больного. Физически крепкие лица слабее реагируют на лекарственные средства, чем ослабленные, истощенные и обезвоженные больные, для которых дозы большинства препаратов приходится уменьшать в 1,5–2 раза.

Большого внимания требует назначение лекарств беременным женщинам и кормящим матерям. Здесь следует учитывать не только измененную чувствительность женщины, но и возможность проникновения лекарства через плацентарный барьер, выделения его с молоком и вредного влияния на плод и ребенка.

Генетические факторы (см. главу 1).

2.2. Дозирование лекарственных средств

Действие лекарственных средств (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы.

Доза (от греч. *dosis* — порция) — это определенное количество ЛВ, вводимого в организм. Дозы выражают в весовых и объемных единицах. В некоторых случаях их относят к единице массы или поверхности тела 1 г/кг, 1 мг/м². Жидкие лекарственные препараты измеряют столовыми, десертными или чайными ложками, а также каплями. Дозы антибиотиков, гормонов и некоторых других лекарственных средств выражают в единицах действия (ЕД).

Дозы, оказывающие лечебное действие, называются *терапевтическими*. Терапевтические дозы делятся на подпороговые, минимальные (пороговые), средние и высшие.

Подпороговые дозы — дозы, не вызывающие видимого (регистрируемого) эффекта.

Минимальные терапевтические дозы (пороговые) вызывают минимальный терапевтический эффект. Они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.

Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие при минимуме нежелательных эффектов.

Доза, назначенная больному на один прием, называется *разовой дозой* (*pro dosi*), а доза, назначенная больному в сутки, — *суточной дозой* (*pro die*). Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть проявлений болезни варьируют в широких пределах, то среднюю терапевтическую дозу нередко выражают в виде интервала значений (например, разовая доза диклофенака натрия составляет 0,025–0,05 г).

После достижения определенного терапевтического эффекта переходят на *поддерживающие дозы* лекарственных средств, которые обычно в 1,5–2 раза меньше средних терапевтических. При дли-

тельном применении для лекарственных средств указывается доза на курс лечения (*курсовая доза*).

Высшие терапевтические дозы (предельно допустимые) оказывают максимальное терапевтическое действие, и при их использовании возникает риск развития побочных эффектов.

При использовании некоторых противомикробных средств (антибиотиков, сульфаниламидов и др.) лечение часто начинают с назначения *ударной дозы* препарата, которая является близкой или равной высшей дозе. Это делается для того, чтобы быстро создать высокую концентрацию препарата в организме.

Дальнейшее увеличение дозы может вызвать *токсический эффект* и привести к *летальному исходу* (от лат. *letum* — смерть).

В медицинской практике должны использоваться только те дозы, которые лежат в пределах *широты терапевтического действия* — диапазоне доз от минимальной терапевтической до высшей терапевтической дозы. Чем больше широта терапевтического действия, тем лекарственное средство безопаснее, поскольку это позволяет врачу свободно варьировать дозу в соответствии с конкретными задачами лечения, не опасаясь появления токсических реакций.

Безопасность препарата характеризует также *терапевтический индекс (ТИ)*, определение которого проводят на экспериментальных животных:

$$ТИ = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

где: LD_{50} — доза, вызывающая гибель 50% животных; ED_{50} — доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% животных.

Чем больше значение терапевтического индекса, тем безопаснее лекарственное средство.

Геронтологическим больным дозы лекарственных средств уменьшают на 1/2–1/3 от дозы взрослого, поскольку в этом возрасте процессы метаболизма и выведения ЛВ замедлены и терапевтические концентрации их в организме создаются при введении меньших доз.

Доза определяет также и характер эффекта. Так, фенобарбитал в малых дозах оказывает седативное действие, в средних — снотворное и противосудорожное, в больших дозах может вызвать наркоз.

2.3. Повторное и комбинированное применение лекарственных средств

Повторные введения одного и того же лекарственного средства в постоянной дозе могут приводить к количественному (увеличение или уменьшение) и качественному изменению фармакологического эффекта.

2.3.1. Повторное введение ЛВ

Среди явлений, наблюдаемых при повторных введениях лекарственных средств, различают кумуляцию, сенсibilизацию, привыкание и лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — увеличение, скопление) — накопление в организме фармакологически активного вещества или вызываемых им эффектов.

Если при каждом новом введении ЛВ его концентрация в крови и/или тканях увеличивается по сравнению с предыдущим введением, то такое явление называется *материальной кумуляцией*. Накапливаться при повторных введениях могут ЛВ, которые медленно разрушаются и медленно выводятся из организма, а также ЛВ, которые прочно связываются с белками плазмы крови, например, снотворные средства из группы барбитуратов, сердечные гликозиды из группы наперстянки.

При патологии печени и почек выделение определенных ЛВ из организма замедляется, они могут накапливаться и вызывать токсические эффекты. При заболеваниях печени кумулируют ЛВ, разрушающиеся в печени. При заболеваниях почек кумулируют ЛВ, выделяющиеся с мочой. В связи с этим у больных с недостаточной функцией печени и почек дозы ЛВ нужно снижать или увеличивать интервалы между введениями. Например, у больных с почечной недостаточностью дозу дигоксина снижают в 2 раза.

Если же явление кумуляции не учитывать, то при повторных введениях суммарная действующая доза очень быстро может превысить высшие терапевтические дозы, что приведет к развитию токсических эффектов.

Если при повторных введениях ЛВ наблюдается увеличение эффекта без повышения его концентрации в крови и тканях, такое явление называется *функциональной кумуляцией*. Такой вид кумуляции имеет место при повторных приемах алкоголя. При развитии алкогольного психоза (белая горячка) у восприимчивых лиц бред и галлюцинации развиваются в то время, когда этиловый спирт уже разрушился в процессе метаболизма. Кумуляция фармакологических эффектов также характерна для антидепрессантов — ингибиторов МАО.

Сенсibilизация. В основе этого явления лежат иммунные механизмы. Многие ЛВ образуют комплексы с белками плазмы крови, которые при определенных условиях приобретают антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и сенсibilизацией. Повторное введение тех же ЛВ в сенсibilизированный организм проявляется аллергическими реакциями. Часто такие реакции возникают при повторных введениях антибиотиков группы пенициллина, новокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

Привыкание (толерантность, устойчивость, резистентность) — уменьшение фармакологических эффектов ЛВ при повторных вве-

дениях одной и той же дозы. Привыкание может быть обусловлено изменением фармакокинетики ЛВ (уменьшением всасывания, увеличением активности процессов метаболизма и выведения), а также снижением чувствительности рецепторов и и/или уменьшением их плотности. Привыкание к лекарственным препаратам может развиться в период от нескольких дней до нескольких месяцев. В случае развития привыкания для получения необходимого фармакологического эффекта необходимо увеличение дозы, что может привести к развитию побочных эффектов. В связи с этим для продолжения лечения назначают препараты аналогичного действия, но из других химических групп. Например, снотворные из группы барбитуратов заменяют на снотворные из группы бензодиазепина.

Частным случаем привыкания является *тахифилаксия* (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита) — быстрое развитие привыкания на повторные введения препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин). Хорошо известна тахифилаксия к эфедрину, которая обусловлена истощением запасов медиатора норадреналина в постганглионарных окончаниях симпатических нервов. С каждым последующим введением эфедрина количество выделяющегося в симпатическую щель норадреналина уменьшается и гипертензивный эффект на второе или третье введение снижается.

Другим частным случаем привыкания является *митридатизм* — постепенное развитие нечувствительности к действию лекарственных средств и ядов, возникающее при длительном их применении вначале в очень малых, а затем в возрастающих дозах. Согласно легенде, правитель Боспорского царства Митридат приобрел таким образом нечувствительность ко многим ядам.

Лекарственная зависимость (пристрастие) — настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного лекарственного средства.

Вначале прием связан с целью повторного получения состояния эмоциональной расторможенности, психофизической стимуляции, эйфории, для устранения тягостных переживаний и ощущений, достижения состояния благополучия и комфорта, для получения новых ощущений при развитии галлюцинаций.

Однако через определенное время потребность в повторном приеме становится непреодолимой.

Различают психическую и физическую лекарственную зависимость.

Психическая лекарственная зависимость характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом при лишении препарата.

Физическая лекарственная зависимость характеризуется объективным расстройством функции внутренних органов и целых физиологических систем, вплоть до летального исхода, а также эмоциональным дискомфортом.

Развитие тяжелых соматических нарушений у больного при лишении вещества называется *синдромом абстиненции* (от лат. *abstinentia* — воздержание).

Лекарственная зависимость часто сочетается с привыканием, поэтому для получения эйфории требуются все большие дозы вещества.

Лекарственная зависимость развивается к опиоидным анальгетикам — морфину, тримеперидину; к психостимуляторам — амфетамину, барбитуратам, бензодиазепинам, спирту этиловому, а также к другим веществам, которые лекарственными средствами не являются, — героину, LSD-25 (диэтиламид лизергиновой кислоты), индийской конопле, кокаину, никотину.

Использование веществ с целью получения одурманивающего действия называется *токсикоманией*.

Наркомания является частным случаем токсикомании, когда для одурманивающего действия используется вещество, отнесенное к перечню наркотических или психотропных средств, а также их прекурсоров, подлежащих контролю.

Во всем мире профилактика и лечение лекарственной зависимости, токсикомании и наркомании являются серьезной государственной проблемой.

2.3.2. Комбинированное применение ЛС

Комбинирование лекарственных средств применяют с целью получения более выраженного фармакологического эффекта одного или каждого из компонентов. При рациональном сочетании удается уменьшить дозы действующих ЛВ, в результате чего нежелательные побочные эффекты уменьшаются или не проявляются.

Лекарственные средства комбинируют также с целью устранения нежелательных эффектов. Например: для предупреждения нейротоксического действия изониазида дополнительно назначают витамин В₆; для предупреждения кандидозов при лечении антибиотиками широкого спектра действия — нистатин. Вместе с тем лекарственные средства могут назначаться одновременно для лечения различных заболеваний, но действовать при этом в одном или противоположном направлениях на клетки, ткани и органы. Поэтому одновременное назначение нескольких лекарственных средств вызывает фармакологический эффект, отличающийся от фармакологического эффекта при применении каждого из них в отдельности. Основным итогом комбинированного применения ЛВ является количественное изменение их эффектов — увеличение или снижение. При этом могут возникать два явления: синергизм и антагонизм.

Синергизм (от греч. *syn* — вместе, *erg* — работа) — однонаправленное действие двух или нескольких ЛВ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого в отдельности.

Если ЛВ действуют на одни и те же структурно-функциональные элементы клеток и тканей, то такой синергизм называется *прямым*. Если ЛВ действуют на разные структурно-функциональные элементы, то такой синергизм называется *косвенным*.

Синергизм ЛВ проявляется в двух формах: суммировании и потенцировании эффектов.

Суммирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект равен сумме эффектов отдельных компонентов комбинации ЛВ. Суммирование наблюдается при введении в организм ЛВ, влияющих на одни и те же элементы (рецепторы, клетки и др.). Например, суммируется сокращение гладкой мускулатуры сосудов и повышение артериального давления под действием комбинации норадреналина и фенилэфрина, которые оба возбуждают альфа-адренорецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркозных средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки.

Потенцирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов отдельных компонентов комбинации ЛВ. Потенцирование возникает при введении в организм ЛВ, действующих в одном направлении на разные элементы. Например, нейролептик хлорпромазин потенцирует действие средств для наркоза. В этом случае торможение различных отделов ЦНС приводит к значительному увеличению действия.

Явление синергизма часто используется в медицинской практике, так как позволяет получить желаемый фармакологический эффект при назначении нескольких лекарственных средств, дозы которых меньше стандартных. При этом риск появления нежелательных побочных эффектов уменьшается.

Антагонизм (от греч. *anti* — против, *agon* — борьба) — уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного препарата другим. Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций лекарственных средств.

Различают следующие виды антагонизма.

Прямой функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда ЛВ оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, функциональными антагонистами являются стимуляторы и блокаторы бета-адренорецепторов, стимуляторы и блокаторы М-холинорецепторов. Частным случаем прямого антагонизма является *конкурентный антагонизм*. Он развивается, если ЛВ имеют близкую химическую структуру и между ними происходит конкуренция за связь с рецептором. Так, конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков является налоксон.

Некоторые лекарственные средства имеют сходную химическую структуру с метаболитами микробных и опухолевых клеток и вступают с ними в конкурентную борьбу за влияние на одно из звеньев биохимического процесса (синтез белка). Их называют *антиметаболитами*. Замещая один из элементов в цепочке биохимического синтеза, антиметаболиты нарушают его, и размножение микроорганизмов и опухолевых клеток прекращается. Например, сульфаниламиды являются конкурентными антагонистами парааминобензойной кислоты в микробной клетке, метотрексат — конкурентным антагонистом фолиевой кислоты в опухолевой клетке.

Косвенный функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда ЛВ оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа, и при этом их действие реализуется посредством разных механизмов. Например, косвенными антагонистами в отношении действия на гладкомышечные органы являются ацеклидин (повышает тонус гладкомышечных органов за счет возбуждения М-холинорецепторов) и папаверин (снижает тонус гладкомышечных органов за счет прямого миотропного действия).

Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия ЛВ — адсорбции одного ЛВ на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы, например, адсорбция ЛВ и токсинов на поверхности активированного угля. Физический антагонизм применяется при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ.

Химический антагонизм наступает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или неактивные комплексы. Химически действующие антагонисты называются *антидотами*. Они способны при внутривенном введении инактивировать токсины, попавшие в кровь. Например, при передозировке гепарина вводят протамина сульфат, катионные группы которого связываются с анионными центрами гепарина, нейтрализуя его антикоагулянтное действие.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные средства используют для получения определенного лечебного эффекта. Такой эффект является целью применения лекарственного препарата и называется *основным* (главным).

Осложнения лекарственной терапии могут развиваться через несколько секунд и минут (особенно при внутривенном и ингаляционном введении ЛВ), через несколько часов (при приеме препаратов внутрь) и даже через несколько дней и месяцев. Они могут быть кратковременными (несколько минут и часов), средней продолжительности (несколько дней) и длительными (несколько недель, месяцев, лет). Степень тяжести осложнений может колебаться от кратковременного небольшого дискомфорта со стороны различных органов и систем до серьезных нарушений функции органов.

Побочное действие является, как правило, следствием фармакодинамики лекарственного средства и возникает при применении препарата в терапевтических дозах. Например, психостимуляторы могут вызвать длительную бессонницу, блокаторы М-холинорецепторов — сухость во рту и нарушение зрения, сердечные гликозиды — нарушение проведения возбуждения по проводящей системе сердца, парацетамол — нарушение функции печени, сульфаниламиды — отложение кристаллов в почках, анальгин — лейкопению и агранулоцитоз.

Лекарственные средства, назначаемые женщинам во время беременности, могут оказывать отрицательное влияние на развитие плода и приводить к рождению детей с различными аномалиями.

Эмбриотоксическое действие (от греч. *embryon* — зародыш) лекарственных средств развивается в первые 12 недель после оплодотворения. На ранних стадиях беременности (1–3-я неделя) оно является следствием токсического действия ЛВ на зиготу и бластоцист, находящиеся в просвете фаллопиевых труб и матки (до имплантации), а также на процесс имплантации зародыша в матку. В результате этого развитие эмбриона, процесс его имплантации нарушаются и беременность не развивается. Эмбриотоксическое действие могут оказывать гормоны, противоопухолевые средства. Если гибель эмбриона не происходит, то эмбриотоксическое действие может привести к тератогенному эффекту.

Тератогенное действие (от греч. *teras* — урод) развивается в период с 4-й по 8-ю неделю беременности. В это время происходят формирование скелета и закладка внутренних органов. На этой стадии беременности органы и ткани наиболее чувствительны к действию

повреждающих факторов. Поэтому применение ЛВ может привести к аномалиям развития скелета и внутренних органов.

Примером тератогенного действия ЛВ может служить так называемая «талидомидная катастрофа» — возникновение врожденных уродств у новорожденных в Западной Европе, Америке и Австралии, обусловленное приемом женщинами в ранние сроки беременности снотворного препарата талидомида. При его приеме чаще всего возникали аномалии развития конечностей — фокомелия (от греч. *rhoke* — тюлень, *melos* — конечность). Верхние и нижние конечности ребенка имели форму ласт.

Фетотоксическое действие (от греч. *fetus* — плод) является следствием влияния ЛВ на плод в период, когда у него уже сформировались внутренние органы и физиологические системы. На этой стадии ЛВ оказывают на плод свое специфическое действие. Например, антикоагулянты могут снижать свертывающую активность крови и провоцировать кровотечения у новорожденного, производные сульфонилмочевины — гипогликемию; алкоголь, наркотики, снотворные и транквилизаторы — угнетение ЦНС.

Поскольку лекарственные средства способны вызывать гибель эмбриона и аномалии развития плода, применение их беременными женщинами должно находиться под строгим контролем.

Мутагенное действие (от лат. *mutatio* — изменение и греч. *genos* — род) — это способность ЛВ вызывать изменение генетического аппарата в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона.

Канцерогенное действие (от лат. *cancer* — рак) — способность ЛВ вызывать развитие злокачественных новообразований.

При создании лекарственных препаратов и внедрении их в медицинскую практику эмбриотоксическое, тератогенное, фетотоксическое, мутагенное и канцерогенное действия у них должны быть исключены.

Дисбактериоз — нарушение естественного состава микрофлоры слизистых оболочек (ЖКТ, полости рта, влагалища и др.). Это состояние развивается в результате гибели полезной микрофлоры под токсическим влиянием некоторых противомикробных средств — антибиотиков широкого (стерилизующего) спектра действия. На фоне угнетения полезной микрофлоры и иммунитета размножаются грибы рода *Candida*. Для профилактики и лечения кандидозов одновременно с антибиотиками применяют противогрибковые средства (нистатин), а также используют микробиологические препараты, содержащие лиофилизированные бифидо- и лактобактерии (линекс).

Аллергические реакции (от греч. *allos* — другой, *ergon* — действие). В основе этой группы осложнений лежат иммунные механизмы. ЛВ в этом случае играют роль антигенов (аллергенов). Аллергические реакции не зависят от дозы вводимого вещества и разнообразны по своему характеру и тяжести: от легких кожных проявлений до анафилактического шока.

Идиосинкразия чаще всего является ферментопатией и имеет наследственное происхождение. Одним из примеров идиосинкразии является развитие гемолитической анемии от введения противомаларийных средств (хинин) у больных с генетически обусловленной недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

К отрицательному побочному действию лекарственных средств относятся также привыкание и лекарственная зависимость (см. п. 2.3.1. «Повторное введение лекарственных средств»).

Раздражающее действие. Одним из частых побочных действий многих лекарственных средств является их раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. Так, ацетилсалициловая кислота может вызвать изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (*ульцерогенное действие*).

Точное соблюдение предписаний врача и требований инструкции к препарату во многих случаях позволяет избежать выраженных проявлений побочного действия. Однако несоблюдение этих правил может привести к отравлению.

Отравление — патологический процесс, развивающийся вследствие попадания в организм человека токсических доз лекарственных и других химических веществ и создающий опасность для здоровья и жизни. Поэтому в данном случае лекарственные средства рассматриваются как токсины.

Наиболее часто встречаются острые отравления снотворными средствами, анксиолитиками, антипсихотиками, наркотическими средствами, алкоголем и его суррогатами, фосфорорганическими инсектицидами, средствами бытовой химии, уксусной эссенцией и другими соединениями.

В зависимости от степени отравления больному необходимо провести соответствующие мероприятия. При легких и нетяжелых состояниях достаточно удалить из организма вещество, вызвавшее интоксикацию. В тяжелых случаях пациент должен быть доставлен в токсикологический центр или в отделение реанимации.

При лечении отравлений соблюдают следующие общие принципы.

1. Удаление токсического вещества с места попадания в организм и задержка его всасывания в кровь.

Токсическое вещество, попавшее на одежду, кожу, волосы, слизистые оболочки глаз, полости рта, удаляют многократным промыванием под струей холодной воды. Для промывания слизистой полости носа обе ноздри пострадавшего опускают в воду и просят сделать глотательные движения с закрытым ртом.

Для удаления вещества, попавшего в пищевод и желудок, вызывают рвоту или промывают желудок. При возникновении рвоты у больных в бессознательном состоянии необходимо принять меры по предупреждению попадания рвотных масс в дыхательные пути (повернуть голову набок), обеспечить их проходимость. Для задержки всасывания токсических веществ из желудка и кишечника больному дают адсор-

бирующие средства (звесь крахмала, активированный уголь, полифепан). Для прекращения поступления токсических газов и летучих жидкостей, попавших в организм через легкие, следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы, надеть противогаз) и обеспечить поступление свежего, чистого воздуха.

Если вещество было введено подкожно или внутримышечно, то для уменьшения всасывания его в кровь выше места инъекции накладывают жгут, а на область инъекции помещают пузырь со льдом.

2. Уменьшение концентрации всосавшегося токсического вещества в крови и удаление его из организма.

Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь вещества достигается путем введения в организм больших количеств воды — обильное питье (до нескольких литров жидкости), внутривенное введение изотонического раствора.

Для скорейшего удаления вещества из организма используют:

а) *Форсированный диурез* — применение дезинтоксикационных плазмозаменителей, выводящих токсины из тканей в сосудистое русло (400 мл гемодеза внутривенно медленно), одновременно с водной нагрузкой (до 3 л растворов кристаллоидов внутривенно быстро) и затем назначение активных мочегонных средств (20–80 мг фуросемида внутривенно). Методом форсированного диуреза выводятся только свободные (не связанные с белками и липидами крови) молекулы веществ. Метод противопоказан при сердечной недостаточности, непроходимости мочевыводящих путей, отеке мозга и легких.

б) *Перитонеальный диализ* — промывание брюшной полости раствором кристаллоидов (раствором Рингера—Локка). Жидкость вводят через иглу или тонкий катетер в верхние отделы брюшной полости, дренаж (отток) осуществляют из нижнего отдела.

в) *Плазмаферез* (гравитационная хирургия крови) — повторные центрифугирования 200–400 мл крови больного с удалением плазмы без потери форменных элементов крови и последующее замещение крови донорской плазмой или растворами электролитов с альбумином.

г) *Гемодиализ и гемосорбция* (искусственная почка) — прохождение крови через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, где задерживаются не связанные с белками токсические вещества и через колонки со специальными сортами активированного угля или ионообменных смол, на которых адсорбируются токсины.

д) *Замещение крови* — сочетание кровопускания с переливанием донорской крови.

е) *Гипербарическая оксигенация* — помещение больного в барокамеру с подачей кислорода под давлением. При этом происходит удаление газов (угарный газ) и летучих веществ, обладающих большим, чем кислород, сродством к гемоглобину при обычном давлении.

3. Обезвреживание всосавшегося в кровь токсического вещества проводят с помощью *антидотов* — лекарственных средств, применяемых для специфического лечения отравлений.

а) *Антидоты, связывающие токсические вещества и способствующие их выведению из организма*, связывают тяжелые металлы (ртуть, висмут, медь, свинец, железо и др.), мышьяк, сердечные гликозиды в неактивные комплексы, которые хорошо растворимы в воде и быстро выводятся с мочой. К ним относятся унитиол, тетрацин-кальций, пентацин, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), пеницилламин, деферроксамин.

б) *Антидоты — фармакологические антагонисты*. Механизм их действия — конкурентный антагонизм. Обычно они конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и токсины, и препятствуют проявлению действия последних. Так, М-холиноблокаторы являются конкурентными антагонистами М-холиномиметиков и ингибиторов ацетилхолинэстеразы; α -адреноблокаторы — α -адреномиметиков; β -адреноблокаторы — β -адреномиметиков (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Фармакологические антагонисты лекарственных средств

Группа лекарственных средств	Фармакологические антагонисты
М-холиномиметики	М-холиноблокаторы
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия	М-холиноблокаторы
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия	Реактиваторы ацетилхолинэстеразы, М-холиноблокаторы
Курареподобные средства антидеполяризующего действия	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
α -Адреномиметики	α -Адреноблокаторы
β -Адреномиметики	β -Адреноблокаторы
Наркотические анальгетики	Налоксон, налтрексон
Анксиолитики (бензодиазепины)	Флумазенил
Антикоагулянты прямого действия (Гепарин)	Протамин сульфат
Антикоагулянты непрямого действия	Витамин К

4. Восстановление жизненно важных функций организма.

При острых отравлениях в первую очередь проводят мероприятия, обеспечивающие сохранение функций жизненно важных органов. Так, при угнетении дыхательного и сосудодвигательного центров применяют analeptiki (кофеин, сульфокамфокаин, бемеград, никетамид), искусственное дыхание. Для поддержания артериального давления используют норадреналин, мезатон. Острые нарушения сердечного ритма и проводимости купируют введением антиаритмических средств. Судорожный синдром устраняют введением диазепана, магния сульфата.

От быстроты и правильности действия зависит исход отравления и жизнь больного.

РАЗДЕЛ II

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Лекарственные средства, действующие преимущественно на периферическую и центральную нервную систему, называются нейротропными.

Периферическая нервная система включает нервные волокна, возбуждение по которым передается от органов и тканей в ЦНС (афферентные нервы), и нервные волокна, проводящие возбуждение из ЦНС к органам и тканям (эфферентные нервы).

А. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

К афферентной иннервации относятся высокочувствительные нервные окончания (рецепторы), расположенные на поверхности органов, тканей, и воспринимающие различные внешние стимулы. Афферентные нервные окончания инициируют процессы ощущения: болевого, тактильного, температурного, а также обоняния и вкуса.

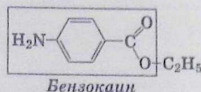
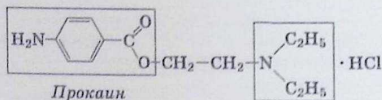
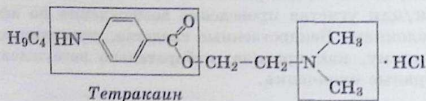
Лекарственные средства, угнетающие афферентную систему, могут оказывать свое действие, понижая чувствительность окончаний нервных волокон, и/или предохраняя их от воздействия раздражающих факторов, и/или угнетая проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам. Лекарственные средства, стимулирующие афферентную систему, как правило, избирательно возбуждают чувствительные нервные окончания.

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

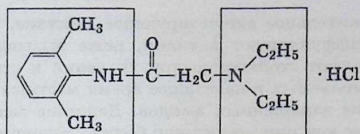
Местноанестезирующие средства (местные анестетики) — это лекарственные средства, которые при прямом контакте с окончаниями чувствительных (афферентных) нервов и нервными волокнами вызывают в них прекращение образования нервных импульсов и их проведение. *Местная анестезия* (греч. *ανααισθησία* — без чувства; англ. *local* — местный; *an* — приставка отрицания; *esthesia* — боль, чувствительность) — это временная локальная потеря болевой чувствительности тканей вследствие блокады болевых рецепторов и проведения импульсов по чувствительным волокнам. Для развития обезболивающего эффекта анестетик наносят на слизистые оболочки или вводят в нервные стволы окружающих тканей или спинномозговую жидкость. Местное обезболивание остается ведущим методом в стоматологии. Эффективность и безопасность обезболивания зависят не только от техники анестезии, но и от правильного выбора местного анестетика исходя из особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики.

Местноанестезирующие средства по химическому строению делят на две основные группы:

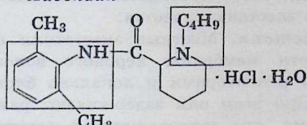
- *Сложные эфиры*: тетракаин, бензокаин, прокаин.
- *Замещенные амиды кислот*: лидокаин, артикаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин.



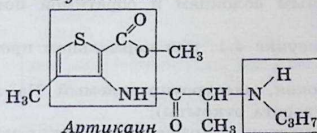
Сложные эфиры



Лидокаин



Бупивакаин



Артикаин

Замещенные амиды кислот

Структура большинства анестетиков содержит три основных фрагмента: ароматическую структуру, промежуточную цепочку и аминогруппу. Ароматическая структура липофильна, аминогруппа гидрофильна. Средняя часть молекулы обычно представляет собой алифатическую цепочку, построенную по типу сложных эфиров или амидов. Судя по структуре анестетиков, можно предположить, что в их взаимодействии с мембраной нервных волокон участвуют как полярные (аминогруппа), так и неполярные липофильные (ароматические) группировки. В тканях (слабощелочная среда) местный анестетик подвергается гидролизу и освобождает основание, обладающее липофильными свойствами, которое легко проникает через мембрану внутрь нервного волокна. В кислой среде (очаге воспаления) местный анестетик ионизируется (из-за снижения pH) и трансформируется в катион, что приводит к ослаблению местноанестезирующего эффекта. Например, местная анестезия может оказаться неэффективной при удалении зуба в случае тяжелого периодонтита.

Эфирные связи гидролизуются эстеразами, в том числе псевдохолинэстеразой тканей и плазмы крови, поэтому препараты этой группы имеют небольшой период полувыведения и действуют непродолжительно. В настоящее время в стоматологии используются редко. Замещенные амиды кислот плохо подвергаются гидролизу под влиянием широко распространенных в тканях эстераз, они метаболизируются в основном микросомальными ферментами печени и значительно медленнее инактивируются. Препараты этой группы оказывают

более продолжительное анестезирующее действие, чем сложные эфиры, лучше диффундируют в ткани, реже вызывают аллергические реакции, обладают стойкостью при хранении и стерилизации. Большинство применяемых в настоящее время местных анестетиков относятся к группе замещенных амидов. Действие местных анестетиков обратимое, так как они достаточно быстро разрушаются и выводятся с током крови, после этого чувствительность окончаний и нервных волокон полностью восстанавливается.

Механизм действия. Местные анестетики проникают к внутренней поверхности мембраны нервного волокна, связываются с чувствительными рецепторами и локально блокируют натриевые каналы изнутри. При этом они задерживают развитие следующего потенциала действия, что сопровождается нарушением проведения возбуждения по нервным волокнам и обратимой потерей болевой чувствительности.

Как показано на рисунке 4.1, при нормальном проведении нервного импульса (I):

A — потенциал покоя, электроуправляемый Na^+ -канал закрыт (*m*-ворота закрыты, *h*-ворота открыты);

B — раздражение клетки открывает потенциал-зависимые Na^+ -каналы (*m*-ворота открываются), быстрый вход внутрь аксона заряженных ионов Na^+ вызывает деполяризацию мембраны, и возникает проведение возбуждения;

C — генерация потенциала действия, быстрая деполяризация закрывает *h*-ворота, Na^+ -канал заблокирован, происходит восстановление мембранного потенциала до исходного уровня.

Местный анестетик блокирует проведение нервного импульса (II):

D — незаряженный местный анестетик диффундирует через липидный слой к внутренней поверхности мембраны нервного волокна;

E — внутри аксона местный анестетик превращается в ионизированную форму, связывается с рецептором, вызывает первый блок большого числа Na^+ -каналов и ингибирует натриевую проводимость;

F — блокада потенциал-зависимых Na^+ -каналов предупреждает открытие *h*-ворот, нарушает генерацию потенциала действия и проведение возбуждения.

Плотность Na^+ -каналов в миелированных нервных волокнах в 100 раз выше, чем немиелированных, мелкие нервные волокна более чувствительны к действию местных анестетиков, чем крупные. Местные анестетики проникают в нервные волокна в неионизированной (липофильной) форме, но внутри аксона могут превращаться в ионизированные молекулы. Большинство местных анестетиков являются слабыми основаниями и при pH 7,4 находятся в основном в ионизированной (протонной) форме. Неионизированные (гидрофобные) анестетики проникают через мембрану аксона и блокируют натриевые каналы с внутренней стороны мембраны. Ионизированные (гидрофильные) местные анестетики, проникая через открытые на-

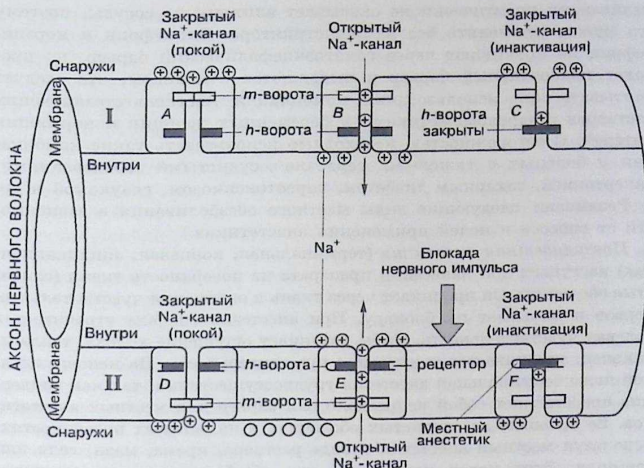


Рис. 4.1. Механизм действия местных анестетиков в клетках нервного волокна (описание в тексте)

триевые каналы, вызывают блокирующий эффект внутри нервного волокна.

Под действием местных анестетиков происходит последовательное выключение различных видов чувствительности тканей: болевой, вкусовой, тактильной, температурной. При введении местных анестетиков в ткани, окружающие нервы, вначале тормозится деятельность чувствительных нервных проводников, а затем через некоторое время прекращается проводимость нервных импульсов по двигательным проводникам.

Некоторые местные анестетики (прокаин > лидокаин > бупивакаин > артикаин) обладают сосудорасширяющими свойствами, что способствует усилению кровотечений при их применении. Для уменьшения кровотечений и повышения анестезирующего эффекта местных анестетиков применяют адреномиметики (эпинефрин, норэпинефрин), которые суживают сосуды, замедляют абсорбцию и повышают концентрацию анестетика в месте введения. С целью увеличения продолжительности местноанестезирующего действия к растворам местных анестетиков добавляют 0,1% раствор эпинефрина из расчета 1 капля этого раствора на 1 мл раствора местноанестезирующего средства. Такие растворы нельзя готовить *ex tempore*, поэтому применяют уже готовые комплекты для «карпульного» введения препарата с адреномиметиком в разведениях от 1:50 000 до 1:200 000. Препарат

мепивакаин практически не оказывает влияния на сосуды, поэтому его можно применять без вазоконстриктора. Эпинефрин и норэпинефрин не проникают через гематоэнцефалический барьер, но проходят плацентарный барьер и выделяются с молоком, что следует учитывать при использовании комбинаций местноанестезирующих растворов с адреномиметиками у беременных женщин и кормящих матерей. С осторожностью необходимо использовать такие комбинации у больных с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, глаукомой и др.

Различают следующие виды местного обезболивания в зависимости от способа и целей применения анестетиков.

Поверхностная анестезия (терминальная, концевая, аппликационная) наступает при нанесении препарата на поверхность ткани (слизистые оболочки). Он проникает через ткань в окончания чувствительных нервов и вызывает их блокаду. При анестезии сначала утрачивается болевая чувствительность, затем возникает ощущение холода, тепла и, наконец, утрачивается тактильная чувствительность. На неповрежденной коже терминальная анестезия трудноосуществима, так как эпидермис представляет собой непреодолимый барьер для местных анестетиков. Ее проводят на слизистых оболочках и на раневых поверхностях, используя местный анестетик в виде раствора, крема, мази, геля или аэрозоля. Этот метод применяют для обезболивания конъюнктивы и роговицы глаза при оперативных вмешательствах, при операциях в полости носа, зева, гортани, пищевода, бронхах, для устранения болей при ожогах и язвенной болезни и при цистоскопии. С помощью поверхностной анестезии проводят аппликационное обезболивание при снятии зубного камня, фиксировании зубных коронок или протезов и при других различных диагностических манипуляциях.

Инфильтрационная анестезия (послойная) — очень широко распространенный метод местной анестезии, достигается путем послойного пропитывания тканей раствором анестезирующего вещества в области операции. При этом анестезирующее вещество действует на чувствительные нервные окончания и на нервные проводники, лежащие в инфильтруемых тканях. Инфильтрационная анестезия широко используется в хирургической практике, стоматологии, травматологии и в качестве лечебных блокад, например при радикулите. В стоматологии инфильтрационную анестезию используют при лечении пульпита, периодонтита, кариеса зубов верхней челюсти, корневых каналов, перед вскрытием гнойного очага и удалением кист.

Проводниковая анестезия (стволовая, региональная) развивается при введении анестетика в ткань, окружающую нервные стволы и сплетения. В результате прекращается проведение импульсов через участок нерва, подвергшийся воздействию анестезирующего вещества. При воздействии на смешанный нерв блокируется проводимость импульсов и по чувствительным, и по двигательным волокнам. Двигательные волокна имеют больший диаметр, поэтому местные

анестетики диффундируют внутрь волокна этих нервов медленнее, таким образом, двигательные волокна оказываются более устойчивыми к воздействию анестетика. В стоматологии в зависимости от места введения проводниковой анестезии различают: мандибулярную, торусальную, небную, резцовую, ментальную, туберальную, внутриканальную, инфраорбитальную. Применяют этот вид анестезии при хирургических или ортопедических вмешательствах на нижней челюсти, лечении кариеса, хронических форм пульпитов, экстракции зубов, препарировании под коронки и др. С ее помощью можно лечить сразу большое количество зубов, так как обезболивающее действие распространяется на всю поверхность нижней челюсти.

Спинномозговая анестезия вызывает блокаду проведения импульсов в корешках спинного мозга, что приводит к развитию анестезии в нижней части туловища. Существуют различные разновидности этой анестезии: каудальная, сакральная, эпидуральная, перидуральная, паравертебральная, субарахноидальная/спинальная. Максимальная область анестезии получается при воздействии анестезирующего вещества на задние корешки спинного мозга. Ее осуществляют путем введения раствора анестезирующего вещества в субарахноидальное пространство. Чем ближе к центральной нервной системе (ЦНС) расположено место воздействия анестезирующего вещества на чувствительные проводники, тем шире область анестезии. При проведении спинномозговой анестезии необходимо исключить проникновение анестетика в верхние отделы ЦНС. Спинномозговую анестезию применяют при хирургических операциях в области живота, нижних конечностей и при операции «кесарево сечение». Этот метод обезболивания имеет в 10–15 раз меньший риск осложнений, чем при использовании наркотических средств.

Внутрикостная анестезия развивается, когда анестетик вводят через иглу в эпифиз губчатого вещества кости. Анестетик направляется через поверхностные и глубокие вены, пропитывая все ткани конечности и приводя к развитию полной анестезии. Выше места инъекции накладывают жгут.

В зависимости от вида анестезии применяют растворы анестетиков различной концентрации. Растворы анестетика с небольшой концентрацией, но в довольно больших количествах применяют для инфильтрационной и внутрикостной анестезии, для проводниковой и спинномозговой используют более концентрированные растворы и в меньших количествах (табл. 4.1).

Для хирургического обезболивания пригодны только такие местноанестезирующие вещества, которые достаточно хорошо растворяются в воде и не разрушаются при стерилизации.

Основные критерии фармакологической оценки местноанестезирующих средств:

- Быстрота наступления, глубина и продолжительность вызываемой анестезии.

Таблица 4.1

**Концентрация местноанестезирующих средств
в зависимости от вида анестезии**

Местный анестетик	Виды местной анестезии			
	поверхностная	проводниковая	инфильтрационная	спинно-мозговая
Тетракаин (Дикаин)	0,25–1%, 3% и 0,3%	—	—	—
Бензокаин (Анестезин)	5% мазь; 0,3 г табл.; 1–2% масл. р-р	—	—	—
Бупивакаин (Маркаин)	—	0,25–0,5%	0,25–0,5%	0,25–0,75%
Лидокаин	2–4% р-р; 5% гель; 10% спрей	1–2%	0,125–1%	2–5%
Прокаин (Новокаин)	10% мазь; 0,1 г свечи	1–2%	0,25–0,5%	2,5–5%
Артикаин (Ультракаин)	—	1–2%	1%	4%
Мепивакаин (Скандинибса)	—	20, 30 мг/мл картриджи 3% р-р	—	—
Ропивакаин (Наропин)	—	2 мг/мл 7 мг, 5 мг, 10 мг/мл	0,2%	0,75%

- Соотношение между дозами, которые вызывают анестезию, и дозами, приводящими к интоксикации, как на месте применения, так и при всасывании их в кровь.

- Способность проникать через поверхностный слой эпителия слизистых оболочек, то есть пригодность для терминальной анестезии.

В настоящее время синтезированы разнообразные препараты для местной анестезии различной активности и разной продолжительности действия. Для каждого вида анестезии применяют определенные препараты.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства только для поверхностной анестезии: тетракаин (Дикаин), бензокаин (Анестезин).
- Средства преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: прокаин (Новокаин), артикаин (Ультракаин), бупивакаин (Маркаин), мепивакаин (Скандинибса), ропивакаин (Наропин), оксibuпрокаин (Инокаин).
- Средства для всех видов анестезии: лидокаин (Ксикаин).

При правильном применении местных анестетиков побочные эффекты наблюдаются достаточно редко, в основном это аллергические реакции (крапивница, астматические приступы, дерматит), а месте их введения — покраснение, отек кожи, воспаление. Серьезные побочные эффекты могут возникать при нарушении правил введения, в связи с передозировкой анестетика или недооценкой противопоказаний при их применении.

Тетракаин (Дикаин) — сильное местноанестезирующее средство, значительно превосходящее по активности новокаин, но обладающее высокой токсичностью, поэтому применяется только для поверхностной анестезии. В офтальмологической практике при удалении инородных тел и оперативных вмешательствах применяют 2–3 капли 0,3–0,5–1% или 2% раствора. Через 1–2 мин развивается выраженная анестезия. Необходимо учитывать, что растворы, содержащие свыше 2% дикаина, могут вызвать повреждение эпителия роговицы и значительное расширение сосудов конъюнктивы. Обычно для анестезии при глазных хирургических вмешательствах достаточно применения 0,3% раствора. При необходимости длительной анестезии в офтальмологической практике используют пленки глазные с дикаином, содержащие 0,75 мг препарата, основой пленок служит растворимый биополимер.

Бензокаин (Анестезин) синтезирован одним из самых первых для использования в качестве местноанестезирующего средства. Бензокаин представляет собой этиловый эфир парааминобензойной кислоты; он слабогорького вкуса; вызывает на языке чувство онемения. Очень малорастворим в воде, легко в спирте. В связи с малой растворимостью в воде препарат применяют только для поверхностной анестезии; его широко используют в виде мазей, присыпок и других лекарственных форм при крапивнице, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневой и язвенной поверхности. Применяют 5–10% мази или присыпки, в виде суппозитория при заболеваниях прямой кишки (трещины, зуд, геморрой), для анестезии слизистых оболочек — 5–20% масляные растворы. Внутрь принимают в порошках, таблетках и слизистых микстурах для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке, повышенной чувствительности пищевода, при рвоте, морской и воздушной болезни. Бензокаин и его лекарственные формы обычно хорошо переносятся. Он входит в состав комбинированных лекарственных препаратов (растворов, суппозитория ректальных): «Анестезол», «Белластезин», «Проктоседил М», «Релиф Адванс», «Олазоль». Препараты «Стопангин 2А форте», «Септолете плюс» применяются в стоматологии при воспалительных заболеваниях полости рта.

Прокаин (Новокаин) представляет собой β -диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты гидрохлорид. Длительное время новокаин являлся основным местным анестетиком, применявшимся в хирургической практике. По сравнению с современными местными

анестетиками (лидокаин, бупивакаин и др.) обладает умеренной анестезирующей активностью. Помимо местноанестезирующего действия, прокаин при всасывании и непосредственном введении в кровь оказывает общее влияние на организм: уменьшает образование ацетилхолина и понижает чувствительность периферических холинорецепторов, оказывает блокирующее влияние на вегетативные ганглии, уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, понижает возбудимость мышц сердца и моторных зон коры головного мозга. В организме прокаин относительно быстро гидролизруется эстеразами плазмы и тканей, образуя парааминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол. Парааминобензойная кислота по химическому строению сходна с частью молекулы сульфаниламидов и, вступая с последними в конкурентные отношения, ослабляет их антибактериальное действие. Поэтому прокаин как производное парааминобензойной кислоты снижает эффективность сульфаниламидных антимикробных средств. Прокаин широко используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25–0,5% растворы; для проводниковой анестезии — 1–2% растворы. Прокаин обычно хорошо переносится, однако может вызывать побочные явления, и при всех способах введения его следует применять с осторожностью. Прокаин может вызывать аллергические реакции и поэтому в стоматологии его заменили другими препаратами. Прокаин входит в состав комплексного препарата: бензокаин + прокаин + рацементол, выпускаемого под торговым названием «Меновазин».

Лидокаина гидрохлорид (Ксикаин) очень легко растворим в воде, растворим в спирте. По химической структуре лидокаин относится к производным ацетанилида, медленнее метаболизируется в организме и действует более продолжительно, чем прокаин. В связи с тем что при его метаболизме в организме не происходит образования парааминобензойной кислоты, он не оказывает антисульфаниламидного действия и может применяться у больных, получающих сульфаниламидные препараты. Лидокаин — эффективное местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. Лидокаин действует быстрее, сильнее и продолжительнее (примерно в 2 раза) прокаина. Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от прокаина; с увеличением концентрации (1% и 2%) токсичность повышается (на 40–50%). Наряду с местноанестезирующей активностью лидокаин обладает выраженными антиаритмическими свойствами (см. «Антиаритмические средства»).

В стоматологии лидокаин применяется для терминальной (поверхностной) анестезии слизистых оболочек (обезболивание области укола перед местной анестезией, наложение швов на слизистой оболочке, экстирпация молочных зубов, удаление зубного камня); для проводниковой и инфильтрационной анестезии. Количество раствора и об-

щая доза лидокаина зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства. Для удлинения действия лидокаина возможно добавление 0,1% раствора адреналина (по 1 капле на 5–10 мл раствора лидокаина). Лидокаин обычно хорошо переносится, однако при быстром внутривенном введении может произойти резкое снижение артериального давления и развиться коллапс. В этих случаях применяют фенилэфрин, эфедрин или другие сосудосуживающие средства. При системном применении возможны также головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, шум в ушах, онемение языка и слизистой оболочки рта, нарушение зрения, судорожные подергивания, тремор, брадикардия. При инстилляциях в конъюнктивальный мешок возможно слабое местнораздражающее действие.

Комбинация безалкоголя хлорида + лидокаин выпускается под торговым названием «ТераФлю ЛАР», лидокаин + хлоргексидина диглюконат — «Инстиллагель» или «Лидокаин Асепт». Эти препараты обладают антисептическим и местноанестезирующим действием. Лидокаин выпускается в комбинациях с экстрактом цветков ромашки аптечной под торговыми названиями «Дентинокс», «Камистад».

Артикаина гидрохлорид (Ультракаин) широко применяется в стоматологии. Оказывает быстрое и относительно длительное местноанестезирующее действие при инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой и люмбальной анестезии. Широко применяется в стоматологии в сочетании с эпинефрином. При анальгезии в акушерстве 2% раствор артикаина не оказывает вредного влияния на плод; артикаин проходит через плацентарный барьер в значительно меньшей степени, чем другие местноанестезирующие средства. При применении артикаина возможны побочные явления: головная боль, помутнение в глазах, диплопия, подергивания мышц; в редких случаях — нарушение сознания. Возможны также аллергические реакции — отек и покраснение кожи в месте инъекции, ангионевротический отек и др. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к самому артикаину и содержащемуся в его готовых лекарственных формах дисульфиту натрия (особенно у больных бронхиальной астмой), при выраженных нарушениях ритма сердца, закрытоугольной глаукоме. Препарат не следует вводить внутривенно.

Бупивакаина гидрохлорид (Маркаин) по химической структуре близок к лидокаину. Является одним из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Применяется для инфильтрационной анестезии (0,25%), блокады периферических нервов (0,25–0,5%), эпидуральной (0,75%) и каудальной (0,25–0,5%) анестезии; ретробульбарной блокады (0,75%). В акушерской и гинекологической практике допускается использование только 0,25–0,5% растворов. Препарат обеспечивает сильную и длительную (от 3 до 10 ч и более) анестезию. При превышении доз возможны токсические эффекты (беспокойство, тремор, судороги, паралич дыхательных мышц, задержка мочеиспускания, импотенция), угнетение сер-

дечной деятельности (гипотензия, брадикардия вплоть до остановки сердца, аритмии).

Мепивакаин (Скандинибса) представляет собой метильный аналог бупивакаина. Применяется в виде 1–3% растворов для инфильтрационной, каудальной, люмбальной, эпидуральной, интратрахеальной, челюстной и других видов анестезии. Действует быстро и относительно длительно (до 3 ч). Противопоказан в возрасте до 12 лет.

Ропивакаин (Наропин) обладает как анестезирующим, так и обезболивающим действием, применяют 0,75% раствор для местной инфильтрационной анестезии, 1% раствор для эпидуральной, в том числе при кесаревом сечении, проводниковой (включая крупные нервы и сплетения) анестезии, 0,2% раствор для купирования острого болевого синдрома (послеоперационное обезболивание и обезболивание родов). Возможны побочные эффекты: нарушения сердечного ритма, функций спинного мозга, озноб, тошнота, аллергические реакции и др. Противопоказан детям до 12 лет.

ВЯЖУЩИЕ, ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДсорБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства препятствуют воздействию раздражающих факторов на чувствительные нервные окончания (см. рис. 5.1 на с. 70).

5.1. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства

Вяжущие средства вызывают частичную денатурацию белков слизи или раневого экссудата с образованием различных альбуминатов, снижают болевые ощущения, ограничивают секрецию или выделение экссудата и приводят к уменьшению воспалительной реакции. Такое действие оказывают биоактивные вещества, содержащиеся в растениях (зверобой, ромашка, шалфей, дуб, череда, черника, черемуха и др.), а также слабые растворы солей некоторых металлов (серебро, висмут, алюминий, свинец и др.). Препараты, полученные из растительного сырья, оказывают также противовоспалительное и противомикробное действие. В больших концентрациях вяжущие средства повреждают живые клетки. Этот вид действия называют прижигающим. Растворы солей этих же металлов с высокой концентрацией могут оказывать раздражающее и/или прижигающее действие. В качестве вяжущих средств широко используют галлодубильную кислоту, известную под названием танин, и средства растительного происхождения, содержащие комплекс дубильных веществ, — черники и черемухи плоды, дуба кору, ольхи соплодия, череды траву, бадана, лапчатки и змеевика корневища, кровохлебки корни и корневища, шалфея листья.

Вяжущие средства применяют наружно и внутрь.

Показаниями к применению вяжущих средств в медицинской практике являются:

- острые и хронические воспалительные заболевания полости рта, зева, гортани, глотки, дыхательных путей;
- острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, при которых назначают вяжущие средства растительного происхождения, а в случае инфекционной природы заболевания их сочетают с антибактериальными препаратами;

• язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты, дуодениты. Применяют препараты растительного происхождения и висмута, в том числе коллоидный препарат висмута — *трикалия дицитрат висмутата* (Де-Нол) и основную алюминиевую соль октасульфата сахарозы — *сукральфат* (Вентер), которые оказывают обволакивающее, вяжущее и антацидное действие.

Вяжущие средства могут применяться при отравлении алкалоидами и тяжелыми металлами (вводят 0,5% водный раствор танина для промывания желудка с последующим удалением промывных вод). Различные вяжущие средства находят применение в офтальмологии, травматологии, урологии, например слабые растворы цинка сульфата, серебра нитрата и др. Для применения внутрь при воспалении слизистых оболочек (гастрит, язвенная болезнь, энтероколиты) используют растительные вяжущие средства, а для наружного применения — танин и соли тяжелых металлов. Вяжущие средства оказывают некоторое противомикробное действие, осаждавая белки оболочек микробов, поэтому их часто назначают при поносах за 30–60 мин до еды. Вяжущие средства, принятые после еды, соединяются с белками пищи и начинают действовать лишь в среднем и нижнем отделах тонкой кишки после переваривания белков. Вяжущие средства используют наружно при ожогах, язвах, ранах и дерматитах. Эффект вяжущих средств непродолжителен и обратим, поэтому их нужно применять повторно.

Обычно препараты этой группы хорошо переносятся. Побочное действие (в виде тошноты, рвоты, диспепсических явлений и др.) может проявиться лишь при длительном применении препаратов, содержащих металлы, либо в случае их индивидуальной непереносимости.

Танин используют при отравлении алкалоидами и солями тяжелых металлов, применяют для полоскания рта и горла в виде 1–2% раствора, а при ожогах и язвах — наружно в виде 3–10% растворов и мазей. Внутри при поносах применяют соединение танина с белком (тапальбин, теальбин), чтобы избежать ненужного осаждения танина на слизистой оболочке желудка. При гастритах, энтеритах и колитах применяют внутрь и в виде клизм настои и отвары растений, содержащих танин, например из зверобоя травы, шалфея листьев, ромашки цветков; змеевика, кровохлебки, лапчатки корневищ; черники и черемухи ягод; дуба коры. Растворы и продукты, содержащие танин (хурма, красное вино), вызывают во рту ощущение терпкости, а в кишечнике уменьшение перистальтики за счет уплотнения слизистой оболочки и препятствуют раздражению окончаний афферентных нервов.

Висмута субнитрат оказывает адсорбирующее, вяжущее, противовоспалительное и противомикробное действие и входит в состав комплексных препаратов «Викалин», «Викаир», которые оказывают

гастропротекторное и антихеликобактерное действие при гастритах и язвенной болезни. При воспалительных заболеваниях кожи применяется 10% висмутовая мазь. Выпускаются противогеморроидальные суппозитории ректальные «Нео-Анузол».

Обволакивающие средства — это вещества, которые образуют с водой коллоидные растворы и не обладают раздражающими и токсическими свойствами.

Типичным и наиболее распространенным обволакивающим средством является крахмальная слизь, которая имеет структурированное состояние в виде отдельных ячеек, напоминающих пчелиные соты (при электронном микроскопировании).

Растворы обволакивающих веществ на поверхности тканей, воспаленных участках, язвах образуют защитное мягкое покрытие, предохраняющее ткани и находящиеся в них окончания чувствительных нервов от раздражения. Поэтому обволакивающие средства оказывают местное противовоспалительное и болеутоляющее действие. Они находят применение при воспалительных и язвенных поражениях слизистой оболочки желудка (гастрит, язвенная болезнь) и кишечника (энтероколит). Защищая слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от раздражения пищеварительными соками и составными частями пищи, они оказывают противоязвенное и противодиарейное действие.

Крахмальную слизь назначают совместно или непосредственно перед приемом различных лекарственных препаратов, обладающих раздражающим свойством. Обволакивающие средства назначают часто на продолжительное время (2–3 недели) при отравлениях кислотами, щелочами и едкими жидкостями с целью покрытия воспаленной и изъязвленной поверхности коллоидной пленкой. В медицинской практике, кроме крахмальной слизи, внутрь применяют слизь из льна посевного семян.

Адсорбирующие средства характеризуются большой поверхностно-сорбционной активностью и плохой растворимостью в воде. На поверхности таких препаратов адсорбируются ядовитые, токсичные, раздражающие и нежелательные для всасывания вещества (соли тяжелых металлов, газы и токсины). К таким лекарственным средствам относятся: уголь активированный, смектит диоктаэдрический, полифепан (получаемый при переработке продуктов гидролиза древесины), полисорб, энтеросорбент, энтеросгель. Эти препараты покрывают тонким слоем поверхность кишечника и защищают его от механического раздражения и повреждения, они способствуют уменьшению всасывания токсинов в кишечнике и способствуют ускоренному их выведению с фекалиями. При длительном применении адсорбирующих веществ следует помнить, что в кишечнике всасываются все необходимые, жизненноважные и питательные вещества, что может приводить к нарушению их всасывания и сопровождаться дискомфортом в кишечнике.

Активированный уголь наиболее часто применяют при отравлениях, интоксикациях (пищевых, гнойно-септических), заболеваниях органов пищеварения (колит, гастрит, язва и др.), ожоговой болезни, токсикозе беременных. При метеоризме и диспепсии принимают по 1–3 таблетки активированного угля 3–4 раза в день.

Смектит диоктаэдрический (Диосмектит, Смекта) — пероральная суспензия образует защитную, обволакивающую пленку. Применяют внутрь 2 раза в сутки при острой и хронической диарее. Выпускается в пакетиках по 3 г, разводят в половине стакана воды. Диосмектит стабилизирует слизистый барьер и защищает пищеварительный тракт от различных повреждающих агентов. Препарат не всасывается и не влияет на моторику ЖКТ, обладает адсорбирующими свойствами, связывается с гликопротеинами слизи, что увеличивает продолжительность действия и улучшает слизистый барьер. Оказывает антидиарейное, гастропротекторное и ветрогонное действие.

Диметикон — гель, обладающий высокими адсорбционными способностями, применяется для гигиенического ухода за зубами, удаления кислотного налета и предупреждения образования зубного камня.

Для наружного применения раньше использовали тальк, магнез оксид, цинка оксид, глину белую, которые подсушивают кожу и предохраняют ее от механического раздражения. В настоящее время для предохранения от механических повреждений раневых поверхностей, для закрытия ран, трещин применяют современные средства в виде салфеток с липкими краями или тонкого пористого материала — *ко-летекс*, *альгинор*.

5.2. Раздражающие средства

Вещества, возбуждающие чувствительные нервные окончания, могут обладать различной степенью избирательности действия и многообразием эффектов. При этом может возникать раздражение определенных чувствительных рецепторов, возбуждение холодовых рецепторов, ослабление болевой чувствительности в месте применения и рефлекторное сужение сосудов. К раздражающим средствам относят: аммиака раствор 10%, масло эфирное из горчицы семян и перца стручкового плодов, масло терпентинное очищенное, масло эвкалиптовое и гвоздичное, спирты камфорный и муравьиный, препараты, содержащие яды пчел и змей и др. (см. рис. 5.1 на с. 70).

Раздражающие средства напрямую стимулируют окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек, в результате чего рефлекторно возникает терапевтический эффект в органах и тканях. При непосредственном возбуждении рецепторов кожи и слизистых оболочек возникают импульсы с рецепторов, которые поступают в ЦНС и вызывают реакцию со стороны органов, имею-

щих сопряженную иннервацию в ЦНС с участками, подвергшимися воздействию раздражающих средств. В результате их действия улучшается кровоснабжение органа, его трофика. Основные эффекты раздражающих средств используют для профилактики и лечения различных воспалительных процессов.

При раздражении слизистых оболочек верхних дыхательных путей наступает рефлекторное возбуждение дыхания и подъем кровяного давления. Эти рефлексы, которые замыкаются преимущественно в продолговатом мозгу, используют в медицинской практике для возбуждения дыхательного и сосудодвигательного центров. Раздражающие вещества используют для получения отвлекающего эффекта, потому что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов, суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи, уменьшают болевые ощущения и улучшают функциональное состояние пораженного органа. Сосуды кожи под их влиянием расширяются, и улучшается кровообращение. Они входят в состав «разогревающих» мазей и растираний.

Аммиака раствор 10% (нашатырный спирт) при вдыхании раздражает окончания тройничного нерва в полости носа, афферентные импульсы достигают центра этого нерва, а затем переключаются на дыхательный центр. Раствор аммиака используют при обмороках. Вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание. При этом следует учитывать, что большие количества паров аммиака могут вызвать и нежелательные рефлексы, например резкое снижение сердечных сокращений, остановку дыхания.

Перца стручкового плоды, содержащие основной раздражающий гликозид капсицин, используют для приготовления различных препаратов: настойки перца стручкового, пластыря перцового, кремов и мазей Никофлекс, Финалгон, Эфкамон.

Раздражающие средства применяют не только при невралгиях и артралгиях, но и при травмах мышц и связок, нарушении периферического кровообращения, трахеите, бронхите. Иногда раздражающие средства втирают в кожу для раздражения (разогревания) мышц перед физическими упражнениями и спортивными соревнованиями.

Ментол — компонент эфирного масла мяты перечной. Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом холодовых рецепторов полости рта сопровождается седативным, противорвотным эффектами и рефлекторным расширением коронарных сосудов при стенокардии. На основе ментола выпускается препарат Валидол, который применяется при сердечно-сосудистых неврозах, морской и воздушной болезнях. Ментол входит в состав многих комбинированных средств с раздражающим и отвлекающим действием: Бороментол, Меновазин, Эфкамон и др.

Камфорный спирт оказывает противомикробное, раздражающее, местное анальгетическое и противовоспалительное действие. Возбуждая чувствительные нервные окончания кожи, расширяет кровеносные сосуды и улучшает трофику органов и тканей. Показания к применению: миалгия, ревматизм, артрит, пролежни.

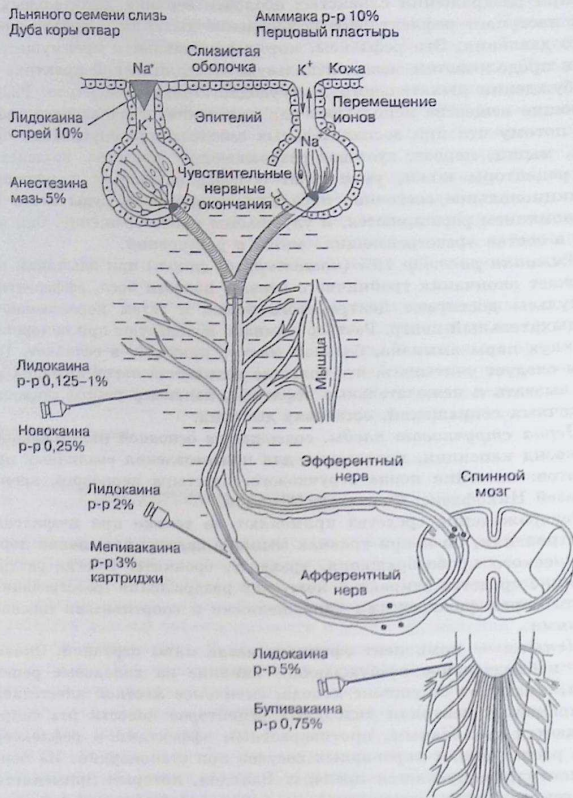


Рис. 5.1. Локализация действия средств, влияющих на афферентную иннервацию

Б. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Настоящий раздел посвящен группе лекарственных средств, регулирующих передачу возбуждения из ЦНС на исполнительные органы по эфферентным нервам. Нервные импульсы, исходящие из ЦНС, доходя до исполнительных органов и тканей, вызывают в них сокращение или расслабление гладкой мускулатуры органа, усиление или ослабление секреторной функции желез, изменение обмена веществ, сокращение скелетных мышц. Эфферентная иннервация включает соматическую и вегетативную нервные системы.

Соматическая нервная система иннервирует скелетные мышцы; вегетативная — внутренние органы, кровеносные сосуды, железы и состоит из двух отделов: симпатического и парасимпатического. Каждый внутренний орган иннервируется обоими отделами. Импульсы, идущие к органам по симпатическим и парасимпатическим нервам, оказывают на функцию органа, как правило, противоположное влияние. Например, симпатическая система вызывает учащение и усиление сокращения сердца, а парасимпатическая система замедляет и ослабляет его сокращения. Благодаря такому разнонаправленному влиянию деятельность органов приспособливается к изменяющимся условиям.

Передача нервных импульсов к исполнительному органу или в ганглиях осуществляется при участии химических веществ — медиаторов (от лат. *mediator* — посредник), или нейротрансмиттеров. В холинергических синапсах выделяется медиатор ацетилхолин, в адренергических — норадреналин.

Выделяют две группы средств, действующих на эфферентную иннервацию: на холинергические синапсы и на адренергические синапсы.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Лекарственные средства, действующие на холинергические синапсы, увеличивают или уменьшают влияние парасимпатических нервов на исполнительные органы (сердце, сосуды, ЖКТ, матку, железы внешней секреции, глаза и др.) и соматических (двигательных) нервов на скелетные мышцы.

Холинергические синапсы (рис. 6.1.) локализованы во внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна, в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах.

Холинорецепторы, локализованные в разных органах и тканях, обладают неодинаковой чувствительностью к никотину и мускарину. В соответствии с этим холинорецепторы классифицируют на мускариночувствительные (М-холинорецепторы) и никотиночувствительные (N-холинорецепторы).

В медицинской практике нашли применение вещества, которые:

- непосредственно взаимодействуют с холинорецепторами (холиномиметики и холиноблокаторы);
- нарушают гидролиз ацетилхолина за счет блокады ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства);
- блокируют высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель (ботулинический нейротоксин типа А).

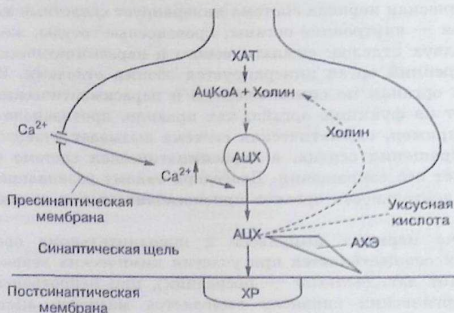


Рис. 6.1. Схема холинергического синапса:

АЦХ — ацетилхолин; ХАТ — холинацетилтрансфераза; ХР — холинорецептор;
АХЭ — ацетилхолинэстераза; АцКоА — ацетил-коэнзим А

6.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы

В эту группу входят холиномиметики (прямые стимуляторы холинорецепторов) и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (непрямые стимуляторы холинорецепторов).

6.1.1. Холиномиметики

Холиномиметики (стимуляторы холинорецепторов) — лекарственные средства, которые стимулируют холинорецепторы подобно медиатору ацетилхолину.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *М-холиномиметики*: мускарин*, пилокарпин.
- *N-холиномиметики*: никотин, цитизин.
- *M,N-холиномиметики*: ацетилхолин*.

* В медицине не применяется.

М-холиномиметики — средства, оказывающие прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы. Яд грибов мускарин в медицине не применяют, и поэтому практическое значение имеет только пилокарпин.

Пилокарпин — это алкалоид листьев кустарника пилокарпуса перистоллистного (*Pilocarpus jaborandi*), произрастающего в Южной Америке. Он применяется главным образом в офтальмологии, местно в виде глазных лекарственных форм для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

В основе лечения глаукомы пилокарпином лежит его способность суживать зрачок (миотическое действие). Введение пилокарпина вызывает сужение зрачка вследствие сокращения круговой мышцы радужной оболочки. Расположенные по ее периферии пространства радужно-роговичного угла (фонтановы) и венозный синус склеры (шлеммов канал) раскрываются, и отток жидкости из передней камеры глаза улучшается, что приводит к снижению внутриглазного давления. В то же время сокращение круговой мышцы приводит к расслаблению цинновой связки, вследствие чего капсула хрусталика перестает растягиваться и хрусталик приобретает более выпуклую форму. Глаз устанавливается на близкое видение. Такое явление называется спазм аккомодации (это побочный эффект пилокарпина).

Пилокарпин увеличивает выделение слюны и поэтому может применяться (редко и с большой осторожностью) в стоматологии при воспалении слюнных желез (салодегите) с целью удаления из них продуктов распада (токсинов), образовавшихся при воспалении, и при ксеростомии (резкой сухости во рту).

Н-холиномиметики — средства, оказывающие прямое стимулирующее влияние преимущественно на Н-холинорецепторы нейронального типа (Nn), локализованные на нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках и ЦНС.

Никотин — алкалоид листьев табака. В медицинской практике применяют для лечения никотиновой зависимости в виде жевательной резинки и пластыря (Никоретте, Никотинель).

Цитизин — алкалоид, содержащийся в растениях ракичнике и термопсисе. Стимулирует Н-холинорецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает дыхательный центр. Цитизин выпускается в виде 0,15% раствора под названием Цититон и раньше иногда применялся при обмороках во время стоматологических вмешательств.

В настоящее время цитизин входит в состав препарата «Табекс», облегчающего отвыкание от курения табака.

М,Н-холиномиметики стимулируют все типы холинорецепторов.

Ацетилхолин является медиатором в холинергических синапсах, по химической структуре представляет собой четвертичное аммониевое соединение. В организме ацетилхолин легко разрушается под влиянием фермента ацетилхолинэстеразы и поэтому в качестве лекарственного средства не применяется.

6.1.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства) — лекарственные средства, инактивирующие фермент ацетилхолинэстеразу, в результате чего происходит накопление ацетилхолина в холинергических синапсах и усиление его влияния на М-холинорецепторы органов и Н-холинорецепторы скелетных мышц.

Препараты, блокирующие ацетилхолинэстеразу, действуют подобно М,Н-холиномиметикам, но их эффекты реализуются через ацетилхолин. Поэтому ингибиторы ацетилхолинэстеразы называют еще непрямыми холиномиметиками. М-холиномиметическое действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы проявляется в виде повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря, матки и др.), миоза и спазма accommodation, брадикардии, снижения артериального давления, усиления секреции бронхиальных, пищеварительных и потовых желез. Н-холиномиметическое действие проявляется в отношении нервно-мышечной передачи и вегетативных ганглиев.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия:** неостигмина метилсульфат (Прозерин).
- **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия:** фосфорорганические соединения (ФОС)*.

* В медицине не применяются.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимого действия образуют непрочные связи с ацетилхолинэстеразой, ее активность восстанавливается через несколько часов.

В практической медицине используются эффекты этих препаратов на гладкомышечные органы (ЖКТ, мочевого пузыря), нервно-мышечную передачу и ЦНС.

Неостигмина метилсульфат улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез. Вызывает брадикардию, понижение артериального давления. Суживает зрачок, понижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации.

Применяют:

- при миастении, двигательных нарушениях после черепно-мозговых травм, при параличах, после перенесенного менингита, энцефалита, полиомиелита;

- при постоперационной атонии ЖКТ и мочевого пузыря;

- для снятия остаточного нервно-мышечного блока после применения мышечных релаксантов антидеполяризующего действия;

- при глаукоме в настоящее время применяется редко.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, брадикардия, снижение артериального давления, повышение тонуса бронхов, подергивание скелетных мышц. Препарат противопоказан при эпилепсии, бронхальной астме, стенокардии, брадикардии, атеросклерозе.

При передозировке ингибиторов ацетилхолинэстеразы обратимого действия применяют М-холиноблокаторы (атропин).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы необратимого действия. Сюда относятся *фосфорорганические соединения (ФОС)*, которые необратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу, образуя ковалентные связи с активным центром фермента. В настоящее время ФОС в медицине не применяются из-за высокой токсичности; используются в быту для уничтожения насекомых и в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов, гербицидов, дефолиантов.

Острые отравления ФОС проявляются в виде брадикардии, снижения артериального давления, спазмов бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря, обильной саливации, миоза, подергивания мышц и требуют неотложного вмешательства.

Для лечения острых отравлений ФОС применяют М-холиноблокаторы (атропин) и специфические антагонисты — реактиваторы ацетилхолинэстеразы.

6.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы

В эту группу входят вещества, блокирующие М-холинорецепторы исполнительных органов (М-холиноблокаторы), N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (ганглиоблокаторы) и скелетных мышц (миорелаксанты периферического действия, курареподобные средства).

6.2.1. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы — лекарственные средства, уменьшающие или прекращающие взаимодействие медиатора ацетилхолина с М-холинорецепторами клеток исполнительных органов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Неселективные*: атропин.
- *Селективные*: блокатор M_1 -холинорецепторов пирензепин (Гастроцепин), блокатор M_3 -холинорецепторов ипратропия бромид.

Атропин по химической структуре является сложным эфиром тропана и D,L-тропановой кислоты. Атропин блокирует все подтипы М-холинорецепторов и поэтому обладает широким спектром влияния на эффекторные органы.

Орган зрения. При местном применении атропин, парализуя влияние парасимпатического нерва на глаз, вызывает расслабление сфинктера зрачка радужной оболочки, вследствие чего происходит расширение зрачка (мидриаз). Расслабление ресничной (цилиарной) мышцы вызывает натяжение ресничного пояса (цинновой связки), вследствие чего происходит уменьшение кривизны хрусталика и глаз устанавливается на дальнее видение. Такое состояние называется параличом аккомодации. Свойство М-холиноблокаторов вызывать расширение зрачка и паралич аккомодации широко используется в офтальмологии для исследования глазного дна и определения истинной рефракции, а также для лечения острых воспалительных заболеваний (ирит, иридоциклит, кератит) и при травмах глаза. При расслаблении цилиарной мышцы и расширении зрачков нарушается отток внутриглазной жидкости, и у больных глаукомой может повыситься внутриглазное давление. Атропин противопоказан при глаукоме.

Гладкомышечные органы. Блокируя М-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатических нервов на гладкомышечные органы, при этом снижается тонус мышц ЖКТ, мочевого пузыря, мочевыводящих и желчевыводящих протоков, бронхов. Атропин обладает сильным спазмолитическим действием и поэтому применяется при заболеваниях, сопровождающихся спазмом гладкомышечных органов: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме. При болях, вызванных спазмом гладкомышечных органов, атропин часто комбинируют с анальгетиками.

Однако при снижении тонуса гладких мышц могут возникать отрицательные явления в виде запоров и нарушения мочеиспускания. Препарат противопоказан при атонии ЖКТ и мочевого пузыря.

Железы внешней секреции. Атропин снижает функцию желез внешней секреции (за исключением молочных желез) и уменьша-

ет выделение секрета слюнных, пищеварительных, бронхиальных, слезных, носоглоточных и потовых желез. Это проявляется в виде сухости во рту и пазухах носа, сухости кожи. Снижение секреции слюнных желез используется в стоматологии для ограничения солификации при проведении манипуляций в полости рта.

Сердечно-сосудистая система. Атропин вызывает тахикардию и применяется при брадикардии и атриовентрикулярной блокаде.

Центральная нервная система. Атропин устраняет рефлекторные реакции, связанные с возбуждением блуждающего нерва, и применяется в анестезиологии для предупреждения бронхо- и ларингоспазма, уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез.

В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, судороги, галлюцинации.

Атропин является специфическим антидотом при отравлении прямыми М-холинномиметиками и ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Пирензепин блокирует преимущественно M_1 -холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток желудка и применяется в качестве антисекреторного средства при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ипратропия бромид блокирует M_3 -холинорецепторы бронхиальных желез и гладкой мускулатуры трахеи и бронхов. Оказывает выраженное бронхолитическое действие. Уменьшает секрецию бронхиальных желез и желез слизистой носа. Применяется для профилактики и лечения хронических обструктивных бронхолегочных болезней (в том числе бронхиальной астмы), обусловленных гиперактивностью холинергической системы.

6.2.2. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы — лекарственные средства, способные блокировать N_n -холинорецепторы вегетативных ганглиев и тормозить передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов.

Под воздействием ганглиоблокаторов происходит значительное понижение артериального давления, что связано с уменьшением влияния симпатической системы на сосуды. Торможение проведения импульсов в ганглиях парасимпатической системы приводит также к нарушению аккомодации, расширению бронхов, уменьшению моторики ЖКТ, угнетению секреции желез, понижению тонуса мочевого пузыря, учащению сердечных сокращений. Такой широкий спектр фармакологической активности позволял применять ганглиоблокаторы при артериальной гипертензии, спазмах периферических сосудов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и другой патологии. Однако их применение сопровождалось рядом серьезных отрицательных побочных явлений:

тахикардией, атонией ЖКТ и мочевого пузыря, сухостью во рту, расширением зрачков. После применения ганглиоблокаторов больные должны находиться в горизонтальном положении 2–2,5 ч, поскольку при быстрой смене положения тела из горизонтального в вертикальное могла наступить ортостатическая гипотензия. По этой причине использование ганглиоблокаторов стало ограниченным.

Азаметония бромид является бис-четвертичным симметричным соединением. Он плохо всасывается из ЖКТ в кровь, поэтому используется парентерально. Показания к применению азаметония: гипертонический криз и управляемая гипотония (кратковременное снижение артериального давления для уменьшения кровопотери при хирургических вмешательствах). Управляемую гипотонию применяют также и в хирургической стоматологии. Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, сухость во рту, слабость, головокружение, тахикардия, мидриаз, атония ЖКТ и мочевого пузыря.

6.2.3. Миорелаксанты периферического действия

Миорелаксанты периферического действия (курареподобные средства) нарушают передачу импульсов с двигательных нервов на скелетные мышцы, что вызывает их расслабление.

Родоначальником этой группы препаратов является кураре — стрельный яд, представляющий собой смесь экстрактов из южноамериканских растений различных видов *Strychnos* и *Chondrodendron*. Пропитанные этой массой стрелы при попадании вызывали обездвижение или смерть животных, чем широко пользовались южноамериканские индейцы. Мясо этих животных индейцы употребляли в пищу, и оно не оказывало какого-либо токсического действия. Было установлено, что по химической структуре кураре и все остальные мышечные релаксанты являются бис-четвертичными аммониевыми соединениями и не всасываются из ЖКТ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Недеполяризующие (однофазные)*: пипекурония бромид (Ардуан).
- *Деполяризующие (двухфазные)*: суксаметония йодид (Дитилин).

Недеполяризующие (однофазные) миорелаксанты блокируют N_m -холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними ацетилхолина, вследствие чего не происходит деполяризации концевой нервно-мышечной пластинки и, как следствие, расслабления, скелетных мышц.

Фармакологическими антагонистами этих соединений являются антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат), которые, угнетая активность ацетилхолинэстеразы, увеличивают в нервно-мышечном синапсе содержание ацетилхолина, прекращают (ослабля-

ют) тем самым действие недеполяризующих мышечных релаксантов и восстанавливают нервно-мышечную проводимость.

Пипекурония бромид применяют для релаксации мышц при различных хирургических вмешательствах. Препарат вводят внутривенно. Миорелаксация наступает через 1 мин, пик эффекта — через 3–4 мин, продолжительность действия 35–45 мин. Мышечный тонус восстанавливается через 60 мин. Из побочных эффектов следует отметить повышение артериального давления, саливацию, кожный зуд. Препарат противопоказан при миастении, в ранние сроки беременности и при нарушении функции печени и почек.

Деполяризующие (двухфазные) миорелаксанты действуют подобно ацетилхолину.

Суксаметония йодид по химическому строению представляет собой удвоенную молекулу ацетилхолина. Подобно ацетилхолину, суксаметония йодид взаимодействует с N_m -холинорецепторами нервно-мышечной пластинки, вызывая ее деполяризацию. Этот начальный эффект (первая фаза) проявляется в виде отдельных фибрилляций (подергиваний) скелетных мышц. Затем наступает вторая фаза действия — мышечная релаксация. Действие продолжается около 10 минут.

Суксаметоний применяется при интубации трахеи, эндоскопических процедурах (бронхо-, эзофаго-, цистоскопии), кратковременных операциях (наложении швов на брюшную стенку, вправлении вывихов), для устранения судорог при столбняке. Антихолинэстеразные средства не являются антагонистами в отношении деполяризующего действия суксаметония. Наоборот, подавляя активность ацетилхолинэстеразы, они усиливают и удлиняют его действие.

Побочные эффекты: мышечные боли, угнетение дыхания, брадикардия, сердечные аритмии, повышение внутриглазного давления, рабдомиолиз, миоглобинемия, миоглобинурия, саливация, гипертермия. Суксаметоний противопоказан при глаукоме, нарушении функции печени, анемии, кахексии, беременности, злокачественной гипертермии, в грудном возрасте.

Миорелаксанты используют в стоматологии для расслабления мускулатуры при вправлении вывиха височно-нижнечелюстного сустава.

6.3. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина

Ботулинический токсин типа А препятствует выделению ацетилхолина из окончаний холинергических нервов. Его белковая молекула состоит из тяжелой и легкой цепей, связанных дисульфидным мостиком. При расщеплении этого белка нарушаются слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной и их экзоцитоз, в результате чего не происходит высвобождение ацетилхолина в синаптическую

щель. Уменьшение выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах приводит к развитию паралича скелетных мышц.

Ботулинический токсин типа А выпускается в виде комплекса с гематтагглютинином в форме лиофилизированного порошка для внутримышечного введения (Ботокс). Препарат применяют при блефароспазме, паралитическом косоглазии, спастической кривошее, локальном мышечном спазме, сглаживании межбровных и надбровных морщин. Действие продолжается 4–6 месяцев, так как мышечные сокращения восстанавливаются только вследствие процесса реиннервации (появление боковых отростков нервных окончаний).

В качестве побочных эффектов отмечаются боль и микрогематомы в месте инъекции, незначительная общая слабость. В зависимости от места введения возможны ptosis век, слезотечение и дисфагия. Ботокс противопоказан при миастении, беременности и лактации.

В косметической стоматологии Ботокс применяется для устранения стоматологических проблем, связанных с перенапряжением челюстных мышц, что оказывает не только терапевтический, но и эстетический эффект, поскольку напряжение мышц в области рта отражается на контурах лица. Для лечения дисфункции и мышечных расстройств височно-нижнечелюстного сустава препарат вводят в височную, медиальную крыловидную и жевательные мышцы, отвечающие за движение челюсти, в результате чего предотвращается возникновение нервных сигналов, которые приводят к непроизвольному сокращению мышц. В последнее время Ботокс стали использовать при бруксизме (скрежетании зубами). Во время сна человек стискивает зубы, их поверхности трутся друг о друга, приводя к истиранию эмали, расшатыванию зубов, нарушению прикуса, а также возникновению головной боли и спазмам лицевых нервов. Применяют Ботокс при тризме (тонический спазм жевательной мускулатуры, приводящий к ограничению движений в височно-нижнечелюстном суставе). После инъекции препарата спазм мышц исчезает и больной может нормально открывать рот.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Лекарственные средства, действующие на периферические адренергические процессы, увеличивают или уменьшают влияние симпатической нервной системы на исполнительные органы. Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих внутренние органы. Медиатором в адренергических синапсах является норадреналин (синтезируется из аминокислоты тирозина). В ответ на нервные импульсы норадреналин высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует на постсинаптической мембране с адренорецепторами. Ферменты MAO и КОМТ разрушают его. (рис. 7.1).

Адренорецепторы, локализованные в разных тканях, обладают неодинаковой чувствительностью к медиатору норадреналину, гормону адреналину и активному веществу изопреналину.

Исходя из этого принципа, выделяют α -адренорецепторы и β -адренорецепторы.

α -Адренорецепторы чувствительны к норадреналину и адреналину и мало воспринимают действие изопrenalина. Они подразделяются на α_1 -адренорецепторы и α_2 -адренорецепторы. α_1 -Адренорецепторы



Рис. 7.1. Схема адренергического синапса:
MAO — моноаминоксидаза; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; ДОФА — диоксифенилаланин

являются постсинаптическими, α_2 -адренорецепторы — пресинаптическими и внесинаптическими.

β -Адренорецепторы характеризуются максимальной чувствительностью к изопrenalину. Они подразделяются на β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы.

Возбуждение определенных типов адренорецепторов сопровождается характерными эффектами (табл 7.1).

Таблица 7.1

Типы адренорецепторов, их локализация и функции

Типы адренорецепторов	Локализация	Функция
α_1 -постсинаптические	Гладкие мышцы сосудов	Сокращение
	Сердце	Повышение сократимости
	Сфинктеры мочеполовой системы	Сокращение
	Радиальная мышца радужной оболочки	Расширение зрачков
α_2 -внесинаптические	Гладкие мышцы сосудов	Сокращение
α_2 -пресинаптические	Окончания адренергических нервов	Снижение выделения норадреналина
β_1	Сердце	Повышение проводимости, силы и числа сердечных сокращений
	Юктагломерулярный аппарат почек	Секреция ренина
β_2	Гладкомышечные органы	Расслабление
	Печень	Гликогенолиз
β_3	Адипоциты	Липолиз

Действие лекарственных средств, влияющих на адренергические синапсы, может быть направлено преимущественно на взаимодействие с рецепторами, синтез норадреналина и его депонирование в гранулах.

Средства, действующие на адренергические синапсы, включают:

- средства, стимулирующие адренергические синапсы;
- средства, блокирующие адренергические синапсы.

7.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы

Средства, стимулирующие адренергические синапсы, подразделяются на две группы.

- Адреномиметики (стимуляторы адренорецепторов).
- Симпатомиметики.

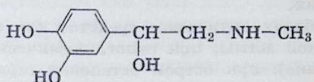
7.1.1. Адреномиметики

Адреномиметики непосредственно возбуждают адренорецепторы подобно медиатору норадреналину.

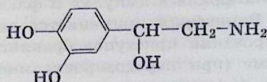
КЛАССИФИКАЦИЯ

- α, β -Адреномиметики (стимуляторы α - и β -адренорецепторов): эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин).
- Адреномиметики (стимуляторы α -адренорецепторов): фенилэфрин (Мезатон), оксиметазолин (називин).
- β -Адреномиметики (стимуляторы β -адренорецепторов): добутамин, фенотерол.

α - и β -Адреномиметики (стимуляторы α - и β -адренорецепторов). К этой группе относятся эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин).



Адреналин



Норадреналин

Адреналин по химической структуре относится к группе фенилалкиламинов и является биогенным катехоламином (содержит *о*-диоксбензол). Он содержится в разных органах и тканях и образуется главным образом в хромоаффинной ткани мозгового слоя надпочечников.

Действие адреналина при введении в организм связано с прямым стимулирующим влиянием на α - и β -адренорецепторы органов и тканей и совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервов.

Особенно выражено влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему. Он вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек и в меньшей степени сосудов скелетных мышц. Стимулируя β_1 -адренорецепторы миокарда, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и соответственно ударный и минутный объемы сердца. Потребление миокардом кислорода при этом возрастает. Артериальное давление повышается, в связи с чем может возникать рефлекторная брадикардия. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, которая связана с возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов.

Адреналин расширяет зрачки (за счет сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, имеющей адренергическую иннервацию), уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, что приводит к снижению внутриглазного давления.

Адреналин оказывает выраженное действие на гладкие мышцы внутренних органов. Стимулируя β_2 -адренорецепторы бронхов, он

расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм. Под влиянием адреналина снижаются тонус и моторика ЖКТ.

Адреналин улучшает функциональное состояние скелетных мышц, особенно на фоне их утомления, а также увеличивает секрецию слюнных желез (выделяется густая вязкая слюна).

Для адреналина характерно влияние на обмен веществ. Он стимулирует гликогенолиз (возникает гипергликемия, в крови увеличивается содержание молочной кислоты и ионов калия) и липолиз (увеличение в плазме крови содержания свободных жирных кислот за счет жировых депо).

При воздействии адреналина на ЦНС (в терапевтических дозах) преобладают умеренно выраженные эффекты возбуждения. В связи с этим могут возникнуть беспокойство, тремор, головные боли.

При введении внутрь адреналин разрушается, поэтому его вводят парентерально (подкожно, внутримышечно и иногда внутривенно) и местно. В качестве лекарственного средства применяют растворы эпинефрина в ампулах и флаконах.

Эпинефрин применяется как бронхолитическое средство для купирования приступов бронхиальной астмы; при гипогликемической коме (при передозировке инсулина); при острой остановке сердца (вводят внутрисердечно), для лечения открытоугольной формы глаукомы (часто вместе с пилокарпином). Для остановки местных кровотечений используют тампоны, смоченные раствором эпинефрина.

Эпинефрин в стоматологии комбинируют с растворами местных анестетиков, поскольку сужение сосудов в области его введения пролонгирует анестезию и уменьшает резорбтивное, а также возможное токсическое действие анестетиков. При развитии во время приема у стоматолога анафилактического шока и других аллергических реакций немедленного типа эпинефрин вводят с целью повышения АД и устранения спазма бронхов. Побочными эффектами при применении эпинефрина могут быть нарушения сердечного ритма и повышение артериального давления. Эпинефрин противопоказан при гипертонической болезни, тиреотоксикозе, выраженном атеросклерозе, аневризме, сахарном диабете, беременности.

Норадреналин — медиатор симпатической нервной системы. Он содержится в адренергических нейронах и в небольших количествах выделяется мозговым слоем надпочечников. Основным эффектом норадреналина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления, связанное с его влиянием на α_1 -адренорецепторы сосудов и повышением их периферического сопротивления. В отличие от действия адреналина последующего снижения артериального давления обычно не наблюдается, так как норадреналин практически не влияет на β_2 -адренорецепторы сосудов. Кардиотоническое действие норадреналина обусловлено его стимулирующим действием на β_1 -адренорецепторы сердца. Норадреналин не влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов

и не обладает бронхолитическим действием. Гипергликемический эффект норадреналина практически отсутствует. В организме норадреналин быстро инактивируется по механизмам, сходным с таковыми у адреналина.

В медицинской практике используется норэпинефрина гидротарtrat, который вводят внутривенно (капельно) при состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления (травмы, хирургические вмешательства, угнетение сосудодвигательного центра, удаление феохромоцитомы). Для пролонгирования действия местных анестетиков норэпинефрин применять не рационально, так как он вызывает резкий спазм сосудов в месте инъекции, в результате которого может быть некроз тканей. Побочные эффекты: нарушение дыхания, головная боль, аритмии сердца. Препарат противопоказан при полной атриовентрикулярной блокаде, сердечной слабости, резко выраженном атеросклерозе.

α-Адреномиметики (стимуляторы α-адренорецепторов). Препараты, входящие в эту группу, возбуждают α-адренорецепторы, локализованные в сосудистых областях. Их основные фармакологические эффекты — сосудосуживающий, прессорный (повышающий АД).

Фенилэфрин в отличие от эпинефрина и норэпинефрина не является катехоламином и практически не разрушается ферментом КОМТ. В связи с этим он оказывает более продолжительное действие; эффективен при приеме внутрь. Стимулирует преимущественно постсинаптические α₁-адренорецепторы.

Применяют фенилэфрин для повышения артериального давления при коллапсе и гипотонии. Препарат используют также для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при ринитах, для расширения зрачков. В стоматологии фенилэфрин комбинируют с местными анестетиками для пролонгирования действия. Отрицательные побочные эффекты и противопоказания такие же, как у адреналина и норадреналина.

Оксиметазолин является производным имидазолина. Оказывает сосудосуживающее действие, которое длится дольше, чем у норэпинефрина и фенилэфрина.

Применяется местно при ринитах в виде капель и спрея. При интраназальном введении уменьшает отечность слизистой оболочки носовых ходов и придаточных пазух, облегчает носовое дыхание.

Не следует применять препарат более трех раз в сутки, так как возможно появление тахикардии и повышение артериального давления. Препарат противопоказан при гипертонической болезни, тахикардии, выраженном атеросклерозе.

β-Адреномиметики (стимуляторы β-адренорецепторов). Эта группа веществ стимулирует β-адренорецепторы, расположенные в различных органах. Для медицинской практики созданы препараты, которые влияют главным образом на β₁-адренорецепторы сердца или на β₂-адренорецепторы бронхов и матки.

К препаратам, стимулирующим преимущественно β_1 -адренорецепторы сердца, относится *добутамин*. Он увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивает коронарный кровоток. Практически не влияет на системное артериальное давление. Применяется добутамин как кардиотоническое средство при острой и хронической сердечной недостаточности для кратковременного усиления сокращений миокарда. Из побочных эффектов отмечается тахикардия, желудочковая экстрасистолия, повышение артериального давления, загрудинные боли, гипокалиемия. Препарат противопоказан при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, гиповолемии, гипокалиемии.

К препаратам, стимулирующим преимущественно β_2 -адренорецепторы бронхов и матки, относится *фенотерол*. Как стимулятор β_2 -адренорецепторов бронхов он предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Применяется в качестве бронхолитического средства при бронхиальной астме, хроническом бронхите и эмфиземе легких. Вводят ингаляционно с помощью специальных дозирующих устройств. Как стимулятор β_2 -адренорецепторов миометрия он снижает тонус и сократительную активность матки и применяется в качестве токолитических средств при угрозе преждевременных родов. Побочные эффекты: тахикардия, тремор, беспокойство, потливость, головокружение, тошнота.

7.1.2. Симпатомиметики

Симпатомиметики стимулируют высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов.

Эфедрин — алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры (*Ephedra* L.). Механизм действия эфедрина отличается от механизма действия адреномиметиков. Он способствует высвобождению медиатора норадреналина из окончаний симпатических нервов и угнетает его нейрональный захват, поэтому его относят к адреномиметикам непрямого действия. Стимулирующее действие на α - и β -адренорецепторы у эфедрина менее выражено, чем у адреналина. Основные фармакологические эффекты эфедрина аналогичны таковым у адреналина. Он стимулирует работу сердца, повышает артериальное давление, расширяет бронхи, уменьшает перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя при этом на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает содержание глюкозы в крови. Прессорный эффект у эфедрина выражен в меньшей степени, чем у адреналина, но продолжается значительно дольше. При повторном введении эфедрина через небольшие промежутки времени (10–30 мин) его прессорное действие снижается — развивается *тахифилаксия*. Этот эффект обусловлен быстрым уменьшением запасов норадреналина в окончаниях симпатиче-

ских нервов. Эфедрин оказывает выраженное стимулирующее влияние на ЦНС. Применяют эфедрин как бронхолитическое средство (он входит в состав комбинированных препаратов Теофедрин, Солутан, Бронхолитин); для повышения артериального давления; местно при насморке (для сужения сосудов и уменьшения секреции слизистой оболочки полости носа). Эфедрин вызывает ряд серьезных побочных эффектов: нервное возбуждение, бессонницу, расстройство кровообращения, дрожание конечностей, потерю аппетита, задержку мочеиспускания. Препарат противопоказан при бессоннице, гипертонической болезни, атеросклерозе, гипертиреозе. Препарат может вызвать лекарственную зависимость и поэтому отпускается строго по рецепту врача.

7.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы

Эти средства нарушают передачу возбуждения с окончаний постганглионарных симпатических нервов на исполнительные органы.

Нарушение передачи возбуждения в области адренергических синапсов можно осуществить путем:

1) блокады адренорецепторов, то есть за счет нарушения взаимодействия медиатора норадреналина с адренорецепторами эффекторных органов;

2) нарушения накопления и высвобождения медиатора (норадреналина) нервными окончаниями.

Исходя из этих механизмов средства, блокирующие адренергические синапсы, разделяют на:

- адrenoблокаторы;
- симпатолитики.

7.2.1. Адrenoблокаторы

Адrenoблокаторы блокируют адренорецепторы и препятствуют действию на них медиатора норадреналина и циркулирующих в крови катехоламинов. В зависимости от преобладающего влияния на α - и β -адренорецепторы их делят на несколько групп.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Блокаторы α -адренорецепторов (α -адrenoблокаторы): нидерголин (Сермион), доксазозин (Кардура), теразозин (Сетегис), тамсулозин (Омник).
- Блокаторы β -адренорецепторов (β -адrenoблокаторы):
 - неселективные: пропранолол (Анаприлин);
 - селективные: атенолол, метопролол.
- Блокаторы α - и β -адренорецепторов (α - и β -адrenoблокаторы): карведилол.

Блокаторы α -адренорецепторов (α -адреноблокаторы). Препараты этой группы блокируют α -адренорецепторы и препятствуют их взаимодействию с медиатором норадреналином. α -Адреноблокаторы уменьшают прессорное действие норадреналина, а также уменьшают и извращают прессорное действие адреналина. Последнее проявляется в том, что на фоне действия α -адреноблокаторов адреналин не повышает артериальное давление, а снижает его. Этот парадоксальный эффект связан с тем, что при блокаде α -адренорецепторов сосудов проявляется стимулирующее влияние адреналина на β -адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением и снижением артериального давления.

Блокаторы α -адренорецепторов уменьшают или устраняют сосудосуживающие эффекты, вызванные α -адреномиметиками и раздражением симпатических нервов. В связи с этим их применяют в качестве сосудорасширяющих и гипотензивных средств.

Ницерголин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и постсинаптические α_1 -адренорецепторы. По химической структуре является аналогом алкалоидов спорыньи и содержит остаток никотиновой кислоты. Такая химическая структура обеспечивает наличие у этого препарата α -адреноблокирующих свойств и миотропной спазмолитической активности, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов. Препарат мало влияет на артериальное давление. Ницерголин показан при хронических мозговых сосудистых расстройствах, мигрени, вертиго, расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно), диабетической ретинопатии, ишемических поражениях зрительного нерва, дистрофических заболеваниях роговицы глаза. Действие препарата развивается постепенно, и поэтому его применяют длительно, иногда в течение нескольких месяцев. Побочные явления: головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость или нарушение сна, покраснение лица, кожный зуд. Препарат противопоказан при артериальной гипотонии, инфаркте миокарда, выраженном атеросклерозе периферических сосудов.

Доксазозин и **теразозин** блокируют преимущественно постсинаптические α_1 -адренорецепторы и по этой причине не вызывают избыточного высвобождения норадреналина. У них меньше побочных эффектов. Тахикардия на фоне их применения не развивается. Применяются при артериальной гипертензии (см. «Гипотензивные средства») и аденоме предстательной железы.

Тамсулозин является специфическим конкурентным блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов, особенно α_{1A} и α_{1D} подтипов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части мочеиспускательного канала и детрузора. Снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, улучшая отток мочи, уменьшает явления нестабильности мочевого пузыря. Показания к применению: доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы). Эта группа лекарственных средств обладает способностью избирательно блокировать β -адренорецепторы эффекторных органов и устранять или предупреждать эффекты, вызываемые стимуляцией симпатических нервов или катехоламинами. Они тормозят действие катехоламинов, связанное с возбуждением β -адренорецепторов, вызывая замедление и ослабление сердечных сокращений, повышая тонус гладкой мускулатуры бронхов и кишечника.

Блокаторы β -адренорецепторов обладают определенным спектром фармакологических эффектов, которые определяют показания к их применению (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Основные фармакологические эффекты β -адреноблокаторов

Фармакологические эффекты	Механизмы развития эффекта	Показания к применению
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, уменьшение секреции ренина, угнетение центральных звеньев симпатической регуляции сосудистого тонуса	Гипертоническая болезнь
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений; уменьшение работы сердца; снижение потребности миокарда в кислороде	Ишемическая болезнь сердца
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусового узла, автоматизма и проводимости атриовентрикулярного узла; угнетение автоматизма эктопических очагов	Тахикардия, экстрасистолия
Снижение внутриглазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная форма глаукомы

Противопоказаны β -адреноблокаторы при бронхиальной астме (из-за усиления бронхоспазма), при брадикардии, нарушении атриовентрикулярной проводимости, сердечной недостаточности, артериальной гипотонии, заболеваниях артерий.

Блокаторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (неселективные). Эти препараты одновременно блокируют β_1 -адренорецепторы сердца и β_2 -адренорецепторы бронхов и сосудов. Последний эффект может быть причиной бронхоспазма (особенно у больных, страдающих бронхообструктивными заболеваниями) и повышения тонуса периферических сосудов.

Пропранолол оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Обладает мембраностабилизирующим действием, которое связано с влиянием на мембраны калиевых каналов и стабилизацией содержания ионов калия в миокарде.

Показан для лечения артериальной гипертензии; синусовой тахикардии, тахисистолической формы мерцания предсердий, экстрасистолии; пролапса митрального клапана; ИБС, кардиомиопатии, профилактики и лечения инфаркта миокарда; открытоугольной формы глаукомы; тиреотоксического криза; феохромоцитомы; тремора.

Побочные эффекты: бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, брадикардия, головокружение.

Пропранолол противопоказан при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде II и III степени, гипотензии, бронхиальной астме, эмфиземе легких и бронхитах неаллергической природы, сахарном диабете, гипертиреозидизме, миастении гравис, депрессии, псориазе, нарушении функции печени и почек, беременности.

Блокаторы β_1 -адренорецепторов (селективные) преимущественно блокируют β_1 -адренорецепторы сердца, не оказывая значительного влияния на β_2 -адренорецепторы бронхов. Эти препараты практически не вызывают бронхоспазма, и их можно применять больным бронхиальной астмой.

Атенолол и *метопролол* избирательно блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда. Как и другие β -адреноблокаторы, они оказывают антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие. Показания к применению: хроническая ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда; гипертоническая болезнь; профилактика и лечение аритмий (суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия); профилактика повторных инфарктов миокарда, кардиомиопатия, пролапс митрального клапана; феохромоцитомы; мигренозные боли; тремор; тиреотоксикоз.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, брадикардия, гипотензия, головокружение. Противопоказания: сердечная недостаточность, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада, синусовая брадикардия; гипотензия.

Блокаторы α - и β -адренорецепторов (α, β -адреноблокаторы) блокируют одновременно α_1 - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы; их называют также гибридные адреноблокаторы. В результате блокады α_1 -адренорецепторов происходит расширение периферических сосудов и снижается систолическое и диастолическое артериальное давление. В результате блокады β_1 -адренорецепторов сердца умеренно снижается проводимость, частота и сила сердечных сокращений. Основным показанием к применению этой группы препаратов является гипертоническая болезнь. Блокада β_2 -адренорецепторов бронхов может несколько повысить их тонус (особенно у больных бронхиальной астмой).

Карведилол оказывает антигипертензивный эффект. Препарат обладает также антиоксидантными свойствами, благоприятно влияет на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови. Препарат наиболее эффективен для лечения среднетяжелых форм гипертензии.

Применяют карведилол также в комплексном лечении сердечной недостаточности.

7.2.2. Симпатолитики

Симпатолитики — лекарственные средства, тормозящие передачу возбуждения с постганглионарных симпатических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора (норадреналина). Итогом такого действия является ослабление влияния симпатической нервной системы на органы. В результате этого тонус сосудов снижается, уменьшаются рефлекторные реакции сердечно-сосудистой системы на различные стимулы, АД снижается, особенно если оно было повышено. В отличие от адреноблокаторов симпатолитики с периферическими адренорецепторами не связываются и могут устранять лишь эффекты эндогенного медиатора (норадреналина), выделяемого при раздражении симпатических нервов.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает *резерпин* — алкалоид растения рода Раувольфия (*Rauwolfia serpentina* Benth.). Корни этого растения применяли еще в медицине Древней Индии.

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах. Под его влиянием ускоряется высвобождение катехоламинов из гранулярных депо пресинаптических нервных окончаний. Высвободившийся норадреналин инактивируется специфическими ферментами и теряет свою активность. На нейрональный захват норадреналина резерпин не влияет. Ослабление адренергического влияния под действием резерпина на органы особенно выражено в кровеносных сосудах. Основной эффект резерпина — гипотензивный. Показаниями к применению резерпина являются гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность с тахикардией; гиперсимпатикотония. В первые дни применения резерпина артериальное давление может несколько повыситься (по причине интенсивного выхода норадреналина из гранулярного депо).

Побочные эффекты: заложенность носа; увеличение массы тела; дискомфорт со стороны ЖКТ; пептические язвы желудка, диарея, гастралгия; брадикардия, задержка жидкости и отеки; снижение либидо. Побочные эффекты со стороны ЦНС являются дозозависимыми и развиваются при применении больших доз в виде депрессии, головокружения, сонливости, редко — экстрапирамидных расстройств. В последние годы применение у больных гипертонической болезнью одного резерпина значительно сократилось, что связано с появлением новых, более совершенных гипотензивных средств. Поэтому для лечения гипертонической болезни чаще всего резерпин входит в состав комбинированных препаратов Адельфан, Трирезид.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Наркоз (др.-греч. *ναρκωσις* — онемение, оцепенение) — искусственно вызванное обратимое состояние торможения центральной нервной системы, при котором возникает сон, потеря сознания и памяти (амнезия), расслабление скелетных мышц, снижение или отключение некоторых рефлексов, отсутствует болевая и другие виды чувствительности, наступает общее обезболивание.

Средства для наркоза (общие анестетики) — вещества, используемые специально для общего обезболивания при хирургических вмешательствах. Они должны отвечать следующим требованиям:

- Утрата сознания должна наступать достаточно быстро, с минимально выраженной стадией возбуждения.
- Необходима достаточная глубина наркоза, чтобы создать оптимальные условия для проведения хирургического вмешательства.
- Степень (глубина) наркоза должна быть хорошо управляемой.
- Оказывать минимум побочных эффектов.
- Выход из наркоза должен быть быстрым с полным восстановлением всех функций ЦНС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Средства для ингаляционного наркоза:*
— жидкие летучие вещества: диэтиловый эфир (Эфир для наркоза), фторотан (Галотан), энфлуран, десфлуран, севофлуран;
— газообразные вещества: азота закись, ксенон.
- *Средства для неингаляционного наркоза:* кетамин (Кеталар, Калипсол), пропофол (Диприван), тиопентал-натрий, натрия оксибутират.

Выделяют 4 стадии эфирного наркоза:

I — стадия анальгезии (от начала наркоза до потери сознания) — 3–8 мин;

II — стадия возбуждения (на фоне утраченного сознания больной возбуждён, дыхание шумное, АД повышено, пульс учащён, слювация, возможна рвота).

III — стадия хирургического наркоза (возбуждение прекращается, дыхание спокойное, физиологические функции стабилизируются).

Различают несколько уровней хирургического наркоза:

- 1-й уровень — поверхностный наркоз,
- 2-й уровень — лёгкий наркоз,
- 3-й уровень — глубокий наркоз,
- 4-й уровень — сверхглубокий наркоз,

IV — агональная стадия с глубоким расстройством дыхания, исчезновением пульса и прекращением кровообращения. Эта стадия в анестезиологической практике недопустима. Поэтому было предложено вместо агональной выделять *стадию пробуждения (выведения из наркоза)*, при которой больной проходит те же стадии, но в обратном порядке.

8.1. Средства для ингаляционного наркоза

Ингаляционные наркотические средства представляют собой жидкие летучие или газообразные вещества, которые смешиваются с вдыхаемой газовой смесью и поступают с помощью специальной аппаратуры через маску или интубационную трубку в дыхательные пути пациента, а оттуда в системное кровообращение. Основной путь выделения всех ингаляционных анестетиков — через легкие в неизменном виде. Однако частично они подвергаются биотрансформации в печени. В целом ингаляционный наркоз более управляем, чем неингаляционный, тем не менее ингаляционные анестетики чаще используются в качестве компонента комбинированной анестезии на этапе поддержания наркоза как самостоятельно, так и в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими неингаляционными анестетиками.

Механизм действия средств для ингаляционного наркоза полностью не ясен. Известно, что препараты этой группы понижают спонтанную и вызванную активность нейронов различных областей головного мозга.

Одной из концепций, объясняющих их механизм действия, является липидная теория. Средства для ингаляционного наркоза относятся к высоколипофильным веществам. Эти соединения легко растворяются в липидном слое мембран нейронов, что приводит к конформационным изменениям ионных каналов и нарушению ионного обмена. Препараты этой группы активируют калиевые каналы и нарушают проводимость быстрых натриевых каналов, что соответственно вызывает гиперполяризацию мембраны и предотвращает возбуждение нейронов. Средства для ингаляционного наркоза способны уменьшать выделение ряда медиаторов (ацетилхолин, дофамин, серотонин, норадреналин) в головном мозге.

Согласно другой гипотезе, наркотическое действие общих анестетиков обусловлено их взаимодействием с комплексом «ГАМК_A-рецептор — канал для хлора» и усилением действия эндогенной ГАМК, основного тормозного медиатора в ЦНС. Средства для наркоза, растворяясь в липидной мембране, взаимодействуют с отдельными субъединицами ГАМК-рецептора.

Существенным фактором в развитии наркоза является неодинаковая чувствительность различных отделов ЦНС к общим анестетикам. Так, высокая восприимчивость к ним нейронов желатинозной

субстанции спинного мозга, участвующих в проведении болевых импульсов, является причиной анальгезии на 1 стадии наркоза, когда сознание еще сохранено. Большая устойчивость нейронов подкорковых структур позволяет поддерживать основные параметры жизнедеятельности организма при угнетении коры головного мозга, отсутствии сознания во время хирургической стадии наркоза.

8.1.1. Жидкие летучие вещества

Диэтиловый эфир представляет собой бесцветную летучую жидкость с резким запахом и точкой кипения при 35 °С. Для эфирного наркоза характерна длительная стадия возбуждения. Наркоз под его влиянием наступает медленно. Он обладает раздражающим действием и поэтому повышает саливацию и секрецию слизистой оболочки бронхов, что сопровождается кашлем и ларингоспазмом, рвотой. Пробуждение происходит медленно (примерное в течение 30 мин), для полного восстановления функций мозга требуется несколько часов. В настоящее время эфир для наркоза применяется редко. Взрывоопасен.

Другие летучие жидкости являются фторированными углеводородами: фторотан, энфлуран, десфлуран и севофлуран. Все они невзрывоопасны, по сравнению с диэтиловым эфиром имеют большую глубину наркоза, лучшую управляемость, меньшие побочных эффектов.

Фторотан — прозрачная бесцветная жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладко-жгучего вкуса, не воспламеняется. Используется самостоятельно как мононаркоз в смеси с воздухом либо кислородом, а также в сочетании с другими средствами для наркоза, главным образом с азота закисью. Фторотан легко всасывается из дыхательных путей и быстро выводится через лёгкие в неизмененном виде; лишь небольшая его часть разрушается в печени с образованием трифторуксусной кислоты.

Высокая активность фторотана обеспечивает быстрое достижение хирургической стадии наркоза. Наркоз управляем, т. е. хирургическая стадия наступает быстро (через 3–5 мин), с короткой и слабо выраженной стадией возбуждения. После прекращения ингаляции больной полностью пробуждается через 5–10 мин. Фторотан обладает большой терапевтической широтой. Обеспечивает удовлетворительную релаксацию скелетной мускулатуры. Не раздражает слизистые оболочки. Понижая тонус бронхов, является мощным бронходилататором. Фторотан широко применяется в анестезиологии при больших и малых хирургических вмешательствах, диагностических процедурах у различных категорий больных.

Однако фторотан обладает рядом существенных недостатков:

- Сенситизирует сердце к аритмогенным эффектам катехоламинов, поэтому на его фоне не следует вводить норадреналин и адреналин. Если во время наркоза возникла гипотензия, то для повышения АД применяется α -адреномиметик фенилэфрин (он не относится к катехоламинам).

- Стимулирует *n. vagus*, что сопровождается брадикардией, поэтому необходимо введение атропина.
- Повышает кровоточивость за счет снижения тонуса периферических сосудов.
- В послеоперационном периоде возможен озноб, так как фторотан провоцирует злокачественную гипертермию.

Энфлуран — бесцветная жидкость, имеет приятный эфирный запах. Хирургическая стадия наркоза достигается быстро без выраженного возбуждения, быстро наступает пробуждение с «гладким» течением послеоперационного периода. Выводится из организма в основном через дыхательные пути, не раздражая их.

Энфлуран относительно мало (по сравнению с фторотаном) повышает чувствительность миокарда к катехоламинам.

Отрицательные эффекты: угнетает сократительную активность миокарда, снижает АД, но в отличие от фторотана увеличивает частоту сердечных сокращений; снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывает периферическую вазодилатацию, что может привести к повышенной кровоточивости; вызывает выраженную депрессию дыхания с уменьшением минутного объема вентиляции; возможны тошнота, рвота.

Применяется в разных областях хирургии, преимущественно для кратковременных вмешательств (в том числе в детской хирургии), в акушерстве — при кесаревом сечении.

Десфлуран является изомером энфлурана. При его применении наступает быстрое введение в наркоз и быстрый выход из наркоза; возможна гибкость регулирования глубины анестезии. Растворимость в крови низкая, поэтому он быстро выводится из организма легкими, метаболизируется минимально (0,02%). Малотоксичен.

Применяется в качестве ингаляционного средства для вводной и/или поддерживающей анестезии у взрослых, а также для поддержания анестезии у детей при проведении хирургических вмешательств в стационарных и амбулаторных условиях.

Недостатки десфлурана: резкий запах и раздражение слизистых оболочек могут вызвать усиленное слюноотделение, задержку дыхания, кашель, ларингоспазм.

Высокий риск развития злокачественной гипертермии и внутричерепной гипертензии.

Севофлуран — фторированное производное метилизопропилового эфира. Не раздражает дыхательные пути, не вызывает избыточную секрецию трахеобронхиального дерева, устраняет бронхоспазм. Лишь незначительно повышает внутричерепное давление. Единственное фторированное соединение, которое в процессе метаболизма не образует трифторуксусную кислоту. Однако вызывает дозозависимое угнетение дыхательной функции и снижение АД; может вызвать угнетение функции почечных канальцев.

8.1.2. Газообразные вещества

Азота закись (динитрогена оксид, веселящий газ). Бесцветный газ тяжелее воздуха, имеет характерный запах, сладковатый вкус. Не воспламеняется, но поддерживает горение.

Малые концентрации азота закиси вызывают чувство опьянения (отсюда название «веселящий газ») и легкую сонливость. Стадия анальгезии достигается в течение 2–3 мин. Через 6–8 мин после кратковременной, но достаточно выраженной стадии возбуждения наступает хирургическая стадия наркоза. Азота закись не вызывает раздражения дыхательных путей. В организме он почти не изменяется, с гемоглобином не связывается; находится в растворенном состоянии в плазме.

В большинстве случаев применяют в составе комбинированной анестезии, в качестве базового анестетика. После прекращения вдыхания спустя 10–15 мин выводится через дыхательные пути в неизменном виде. Применяют азота закись в смеси с кислородом. Наркоз с применением закиси азота используют в хирургической практике, хирургической стоматологии, оперативной гинекологии, а также для обезболивания родов.

В период введения больного в состояние общей анестезии азота закись может вызывать побочные эффекты в виде брадикардии, наджелудочковых аритмий, недостаточности кровообращения. Нежелательными эффектами после выхода из наркоза могут стать сонливость, тошнота, рвота, диффузная гипоксия, спутанность сознания, ощущение тревоги, возбуждение, нервозность, галлюцинации, двигательное возбуждение.

Ксенон — инертный газ состоит из одноатомных молекул, не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, слабо растворяется в воде и очень быстро выделяется из организма через легкие. Биотрансформации в организме не подвергается, не вступает ни в какие химические реакции.

Через 5–6 вдохов наркотической концентрации ксенона у больного возникает стадия периферической парестезии и гипоальгезии. На 2–3-й минуте появляется стадия эйфории и психомоторной активности, которая быстро сменяется стадией полной анальгезии и частичной амнезии, затем выключается сознание и наступает стадия анестезии, соответствующая первому уровню хирургического эфирного наркоза.

После отключения подачи ксенона, он через 4–5 мин выделяется из организма через легкие в объеме 95%. Остаточная концентрация ксенона быстро снижается, а затем он постепенно вымывается из жидких сред организма, сохраняя при этом более длительную послеоперационную анальгезию, которая свидетельствует еще об одном важном преимуществе ксенона перед закисью азота и другими анестетиками.

Гемодинамика в течение ксенонового наркоза стабильна. Местно-раздражающее действие отсутствует. В начале ингаляции возможно развитие кратковременной эйфории и некоторого психомоторного возбуждения.

8.2. Средства для неингаляционного наркоза

В качестве средств для неингаляционного наркоза используют вещества разного химического строения.

Неингаляционные общие анестетики при внутривенном введении быстро насыщают хорошо снабжаемые кровью органы, в том числе головной мозг, чем обусловлено очень быстрое развитие их эффекта. Медленный выход препаратов из жировых депо в кровь является основной причиной длительного угнетения центральной нервной системы после выведения из наркоза. Как правило, биотрансформация неингаляционных анестетиков происходит в печени и при нарушении ее функций их эффект пролонгируется.

По продолжительности действия препараты для внутривенного наркоза делят на:

- *Препараты краткого действия* (продолжительность наркоза до 15 мин) — кетамин (Кеталар, Калипсол), пропофол (Диприван).
- *Средней продолжительности действия* (продолжительность наркоза — 20–50 мин) — тиопентал-натрий.
- *Длительного действия* (продолжительность наркоза — 60 мин и более) — натрия оксибутират.

Препараты для неингаляционного наркоза в качестве самостоятельных средств для наркоза не применяются, так как большинство из них не обладает анальгетическими свойствами (за исключением кетамина). Они являются гипнотиками, т. е. обеспечивают медикаментозный сон. Применяются главным образом в составе комбинированной многокомпонентной анестезии. Вводят их, как правило, внутривенно.

Кетамин — структурный аналог фенциклидина, неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов прямого действия, то есть блокирует сам ионный канал рецепторов. Он угнетает функцию нейронов ассоциативной зоны коры головного мозга и таламуса (который переключает сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий) и одновременно стимулирует части лимбической системы (которая вовлечена в осознание ощущений), включая гиппокамп. При этом возникает функциональная дезорганизация неспецифических связей в среднем мозге и таламусе — такое состояние называют диссоциативной анестезией. Клинически оно проявляется тем, что больной кажется бодрствующим (открывает глаза, глотает, сокращаются мышцы), но он не способен анализировать сенсорные стимулы и реагировать на них. Доказано, что кетамин угнетает передачу импульсов в ретикулярной формации

продолговатого мозга, блокируя афферентные ноцицептивные стимулы из спинного мозга в высшие мозговые центры. Также кетамин связывается с опиоидными рецепторами в головном и задних рогах спинного мозга, что может объяснять его обезболивающий эффект.

После внутривенного введения кетамин через 30–60 с вызывает анестезию, которая длится 10–15 мин; при внутримышечном — через 3–4 мин вызывает анестезию, которая продолжается 15–25 мин. Кетамин применяют для мононаркоза и комбинированного наркоза. Он показан в экстренной хирургии и на этапах эвакуации, в частности у больных с травматическим шоком и кровопотерей (в связи с быстрым введением в наркоз, отсутствием угнетения дыхания и кардиостимулирующим эффектом), при различных хирургических операциях (включая кардиохирургию), при комбинированной внутривенной анестезии, а также при эндоскопических процедурах, катетеризации сердца, небольших хирургических манипуляциях, перевязках, в том числе в стоматологической, офтальмологической и оториноларингологической практике. Препарат вызывает повышение АД и учащение сердечных сокращений с увеличением минутного объема сердца; периферическое сосудистое сопротивление понижается. Обычно кетамин не угнетает дыхания, не вызывает ларинго- и бронхоспазма, тошноты и рвоты (однако при быстром внутривенном введении возможно угнетение дыхания). При внутривенном введении раствора кетамина иногда возможны боль и покраснение кожи по ходу вены, при пробуждении — психомоторное возбуждение и относительно продолжительная дезориентация. Кетамин противопоказан больным с нарушениями мозгового кровообращения, при выраженной гипертензии, эклампсии, при тяжелой декомпенсации кровообращения, эпилепсии и других заболеваниях, сопровождающихся судорожной готовностью.

Пропофол не растворим в воде, и поэтому используют 1% водную эмульсию белого цвета, содержащую соевое масло, глицерин и яичный лецитин. При введении в вену эффект наступает через 30 с. Широко применяется в качестве средства для вводного наркоза (индукции) и для поддержания медикаментозного сна в виде длительной инфузии, как самостоятельно (в палатах интенсивной терапии), так и в структуре многокомпонентной комбинированной анестезии. Не смешивается в одном шприце ни с какими другими препаратами, кроме физиологического раствора и декстрозы.

Тиопентал-натрий — производное тиобарбитуровой кислоты, обладает выраженной снотворной, некоторой миорелаксирующей и слабой анальгезирующей активностью. Замедляет время открытия ГАМК-зависимых каналов на постсинаптической мембране нейронов головного мозга, удлиняет время входа иона хлора внутрь нервной клетки и вызывает гиперполяризацию мембраны. Подавляет возбуждающее действие аминокислот (аспартата и глутамата). Оказывает снотворное действие, которое проявляется ускорением процесса за-

сыпания и изменением структуры сна. Угнетает (дозозависимо) дыхательный центр и уменьшает его чувствительность к углекислому газу. Оказывает (дозозависимо) кардиодепрессивное действие, снижает АД. Оказывает возбуждающее влияние на л. *vagus* и может вызывать ларингоспазм, обильную секрецию слизи. После в/в введения общая анестезия развивается через 30–40 с и продолжается до 30 мин. После пробуждения наблюдается сонливость и ретроградная амнезия. Применяется при непродолжительных хирургических вмешательствах один или в сочетании с другими средствами для наркоза. Противопоказания: органические заболевания печени и почек, сахарный диабет, сильное истощение, шок, коллапс, бронхиальная астма, воспалительные заболевания носоглотки, лихорадочные состояния, резко выраженные нарушения кровообращения. Абсолютно противопоказан у пациентов с порфириями, так как провоцирует острый приступ порфирии.

Натрия оксибутират (натриевая соль γ -оксимасляной кислоты) обладает элементами ноотропной активности, оказывает выраженное антигипоксическое действие, а также седативное и центральное миорелаксантное действие. В больших дозах вызывает сон и состояние наркоза. Легко проникает в ЦНС. Применяют натрия оксибутират в анестезиологической практике как неингаляционное наркотическое средство для наркоза при неполостных малотравматических операциях с сохранением спонтанного дыхания, а также для вводного и базисного наркоза в хирургии, акушерстве и гинекологии, особенно у больных, находящихся в состоянии гипоксии; в детской хирургии; при проведении наркоза у лиц пожилого возраста. Вводят медленно в вену. Через 5–7 мин после начала введения препарата больной засыпает, хирургическая стадия наркоза наступает через 30–40 мин, продолжительность наркоза 2–4 ч. Натрия оксибутират обычно хорошо переносится; не влияет существенно на сердечно-сосудистую систему, дыхание, печень и почки. Однако при быстром внутривенном введении возможны двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей и языка. При выходе из наркоза возможно двигательное и речевое возбуждение.

В анестезиологии для премедикации используют большое количество лекарственных препаратов из разных фармакологических групп (наркотические анальгетики, нейролептики, анксиолитики, антигистаминные средства, миорелаксанты и др.), которые усиливают и пролонгируют действие наркозных средств, устраняют аллергические и рефлекторные реакции, вызывают миорелаксацию, поддерживают гомеостаз.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства вызывают сон или облегчают его наступление. Их применяют для лечения инсомнии (бессонницы), одного из наиболее распространенных нарушений, сопровождающих многие заболевания.

Выделяют две основные фазы сна, различающиеся характером волновых колебаний на электроэнцефалограмме (ЭЭГ): медленноволновой сон и быстроволновой сон.

Медленноволновой сон характеризуется возникновением на ЭЭГ медленных высокоамплитудных дельта-волн. Продолжительность его составляет 75–80% от общего времени сна. Быстроволновой сон составляет 20–25% от общего времени сна и сопровождается сновидениями и быстрым движением глаз. Для нормального (естественного) сна характерны чередования медленноволнового и быстроволнового сна.

Основные расстройства сна могут быть связаны с нарушением засыпания, глубины сна (сон поверхностный, частые ночные пробуждения), продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение), структуры сна (изменение соотношения фаз сна).

Действие снотворных средств направлено на облегчение процесса засыпания и/или на удлинение продолжительности сна. В зависимости от этого используются снотворные средства разной продолжительности действия. В небольших дозах снотворные средства оказывают седативный (успокаивающий) эффект.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Снотворные с ненаркотическим типом действия:*
 - производные бензодиазепа: нитразепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам);
 - гормон эпифиза: мелатонин (Мелаксен, Циркадин);
 - блокаторы центральных гистаминовых H_1 -рецепторов: доксиламин.
- *Снотворные с наркотическим типом действия* — производные барбитуровой кислоты: фенobarбитал.

Снотворные средства должны соответствовать некоторым основным требованиям: они должны быстро вызывать сон и поддерживать его оптимальную продолжительность, не нарушать структуру сна, не вызывать угнетение дыхания, нарушение памяти, не приводить к физической и психической зависимости.

Снотворные средства оказывают угнетающее действие на ЦНС, однако одни из них относительно избирательно угнетают отдельные структуры и функции мозга (снотворные с ненаркотическим типом действия), а другие оказывают общее угнетающее действие (снотворные с наркотическим типом действия).

9.1. Снотворные с ненаркотическим типом действия

9.1.1. Производные бензодиазепина

Производные бензодиазепина оказывают снотворное, а в небольших дозах успокаивающее (седативное) действие; обладают анксиолитической активностью (устраняют чувство тревоги, беспокойство, напряженность); снижают тонус скелетных мышц; проявляют противосудорожную активность; потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС (средства для наркоза, алкоголь) и оказывают амнестическое действие (вызывают антероградную амнезию).

Снотворное действие связывают со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов, агонистами которых они являются.

Бензодиазепиновые рецепторы образуют единый комплекс с ГАМК_A-рецепторами, непосредственно связанными с хлорными каналами. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, что сопровождается увеличением частоты открытия хлорных каналов. В результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступают внутрь нейрона, что приводит к гиперполяризации нейрональной мембраны и развитию тормозных процессов (см. рис. 12.1).

Бензодиазепины используются при бессоннице, связанной с тревогой, стрессовой ситуацией, резкой сменой часовых поясов и характеризующейся трудностью засыпания, частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями. Их также применяют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями.

По выраженности снотворного эффекта бензодиазепины уступают барбитуратам, но обладают рядом преимуществ:

- в меньшей степени нарушают структуру сна;
- обладают большей ширитой терапевтического действия (меньше опасность острого отравления);
- вызывают менее выраженную индукцию микросомальных ферментов печени;
- к ним медленнее развивается толерантность.

Однако после применения бензодиазепинов может в течение дня возникнуть сонливость, вялость, замедление реакций. Поэтому бензодиазепины не следует назначать пациентам, профессиональная деятельность которых требует быстроты реакции и повышенного внимания. При повторных применениях они могут кумулировать. Возможно развитие лекарственной зависимости (как психической,

так и физической) и антероградной амнезии (нарушается память о событиях после начала приема препарата, но сохраняется память о событиях, произошедших до начала приема).

Нитразепам назначают на ночь за 30–40 мин до сна. Действие наступает через 30–60 мин и продолжается 6–8 ч. Кроме того, нитразепам применяют для премедикации перед хирургическими операциями и в связи с его противосудорожным действием при некоторых формах судорожных припадков (особенно у детей).

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин обладает выраженным анксиолитическим, снотворным, седативным, а также противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием. Назначают за 20–30 мин до сна. Препарат также применяют для лечения неврологических, психопатических, невротоподобных и психопатоподобных состояний, при выраженной ажитации, страхе, тревоге.

9.1.2. Гормон эпифиза

Гормон эпифиза (пищевидной железы) мелатонин — регулятор суточных ритмов. Этот эффект связан с его взаимодействием с мелатониновыми рецепторами в ЦНС.

Мелатонин — синтетический аналог гормона эпифиза используется при нарушениях сна. Регулирует цикл сон—бодрствование. Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов. Способствует организации биологического ритма и нормализации ночного сна. Наиболее выраженное действие оказывает при длительных выраженных нарушениях сна. Ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ, быстро выводится из организма. Применяют за 30–40 мин до сна.

9.1.3. Блокаторы центральных гистаминовых H_1 -рецепторов

Проникающие в ЦНС блокаторы центральных гистаминовых H_1 -рецепторов обладают снотворными свойствами. Так, противоаллергический препарат *дифенгидрамин* (Димедрол), блокирующий H_1 -рецепторы, оказывает также и выраженное снотворное действие. В качестве только снотворного средства используют *доксиламин*. Он не влияет на структуру сна, мало токсичен.

9.2. Снотворные с наркотическим типом действия

Эти средства оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС. Основным препаратом этой группы является производное барбитуровой кислоты (барбитурат) — *фенобарбитал*, обладающий

седативным, снотворным и противосудорожным свойствами. В больших дозах он может вызвать состояние наркоза.

Снотворный эффект барбитуратов опосредован их взаимодействием со специфическими участками связывания (барбитуратными рецепторами), располагающимися на комплексе «ГАМК_A-рецептор—хлорный канал». Участки связывания барбитуратов на этом комплексе отличаются от мест связывания бензодиазепинов. При воздействии барбитуратов на этот рецепторный комплекс происходит повышение чувствительности ГАМК_A-рецептора к ГАМК, при этом увеличивается открытие хлорных каналов. В результате больше ионов хлора поступает через мембрану нейрона в клетку, развивается гиперполяризация мембраны и происходит усиление тормозного эффекта ГАМК. (см. рис. 12.1; Глава 12). Полагают, что действие барбитуратов не ограничивается их воздействием на ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратный рецепторный комплекс. Эти вещества, взаимодействуя с мембраной нейрона, вызывают изменения ее проницаемости и для других ионов (натрия, калия, кальция), а также проявляют антагонизм в отношении глутамата и, возможно, других возбуждающих медиаторов.

Фенобарбитал в значительной степени изменяет структуру сна: уменьшает продолжительность быстрого (парадоксального) сна. Резкая его отмена, напротив, сопровождается удлинением фазы быстрого сна, при этом появляются ночные кошмары (феномен «отдачи»). Он вызывает индукцию (повышение активности) ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных веществ. Поэтому на фоне его приема действие других лекарственных средств может снижаться.

Фенобарбитал входит в состав комбинированных седативных средств Валокардин, Корвалол.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэpileптические средства применяются при эпилепсии для предупреждения или прекращения эпилептических припадков (судорог или соответствующих им эквивалентов), для снижения частоты припадков и их длительности.

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга человека, характеризующееся повторными припадками, обусловленными возникновением патологических электрических разрядов в мозге и сопровождающихся разнообразными клиническими симптомами. Поскольку эти разряды могут возникать в различных отделах коры и подкорковых структур, припадки могут сопровождаться различными психическими, двигательными и вегетативными проявлениями.

Выделяют следующие формы припадков:

1. Генерализованные припадки (на электроэнцефалограмме регистрируют судорожную активность в обоих полушариях); к ним относят:

— тонико-клонические судороги, или большие судорожные припадки (*grand mal*), характеризующиеся генерализованными судорогами с потерей сознания. Если у больного большие припадки следуют один за другим и он не приходит в сознание, то такое состояние определяется как *эпилептический статус*;

— абсансы, или малые судорожные припадки (*petit mal*), характеризующиеся кратковременными эпизодами потери сознания с застывшим взглядом;

— миоклонус-эпилепсия характеризуется одиночными или повторяющимися произвольными подергиваниями мышц, вздрагиваниями (обычно без потери сознания).

2. Парциальные (фокальные) судорожные припадки (на электроэнцефалограмме регистрируют судорожную активность в ограниченной области головного мозга), включающие различные формы эпилептических припадков, возникающих с потерей или без потери сознания.

Развитие эпилептогенной активности головного мозга обусловлено нарушением баланса между тормозными (ГАМК) и возбуждающими (глутамат, аспартат) нейромедиаторными аминокислотами. Для возбуждающих аминокислот имеются специфические рецепторы в головном мозге (NMDA-рецепторы), связанные в нейронах с быстрыми натриевыми каналами. Установлено, что содержание глутамата в тканях мозга в области эпилептогенного очага увеличено. Вместе с тем содержание ГАМК в тканях мозга больных эпилепсией понижено.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, усиливающие эффекты торможения в ЦНС (повышают ГАМК-ергическую активность):
 - барбитураты: фенобарбитал;
 - бензодиазепины: диазепам.
- Средства, угнетающие эффекты возбуждения в ЦНС:
 - блокаторы натриевых каналов: карбамазепин (Финлепсин);
 - возбуждающие аминокислоты: ламотриджин;
 - блокаторы кальциевых каналов Т-типа: этосуксимид;
 - препараты смешанного действия: вальпроевая кислота (Конвулекс).

10.1. Средства, усиливающие эффекты торможения в ЦНС (повышают ГАМКергическую активность)

10.1.1. Барбитураты

В качестве противоэpileптического средства используют *фенобарбитал*. Фенобарбитал взаимодействует со специфическими местами связывания (барбитуратными рецепторами), находящимися на ГАМК_A-рецепторном комплексе и повышает его чувствительность к ГАМК. При этом увеличивается открытие хлорных каналов, связанных с ГАМК_A-рецептором, больше ионов хлора поступает через мембрану нейрона в клетку и развивается гиперполяризация мембраны, что приводит к снижению возбудимости нейронов эpileптогенного очага (см. рис. 12.1; Глава 12).

Кроме противоэpileптической активности фенобарбитал оказывает седативное и снотворное действие.

Фенобарбитал применяют для предупреждения больших судорожных припадков (тонико-клонических судорог) и парциальных судорог. Фенобарбитал в виде натриевой соли применяют для купирования эpileптического статуса и вводят внутривенно. Как противоэpileптическое средство фенобарбитал назначают в дозах, не вызывающих снотворного эффекта, но при этом возможно развитие седативного эффекта.

Побочные эффекты: гипотония, аллергические реакции (кожная сыпь), ощущение разбитости, сонливость, депрессия, атаксия, тошнота, рвота. Фенобарбитал вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм лекарственных веществ, в том числе ускоряется метаболизм самого фенобарбитала. При повторных применениях вызывает развитие толерантности и лекарственной зависимости.

Противопоказания к применению фенобарбитала: беременность, грудное вскармливание, гиперчувствительность к препарату, заболевания печени и почек, миастения.

10.1.2. Бензодиазепины

Диазепам — производное бензодиазепина. Противосудорожное действие бензодиазепинов также объясняют повышением тормозных эффектов ГАМК. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов ГАМК_A-рецепторного комплекса повышается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК. При повышении чувствительности увеличивается частота открытия хлорных каналов, в результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступают внутрь нейрона, что приводит к гиперполяризации нейрональной мембраны и усилению тормозных эффектов (см. рис. 12.1).

Диазепам является препаратом выбора при эпилептическом статусе. Препарат вводят внутривенно. Диазепам оказывает также анксиолитическое, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие. К его недостаткам относят кратковременное действие, высокий риск угнетения дыхания, возникновение артериальной гипотензии.

10.2. Средства, угнетающие эффекты возбуждения в ЦНС

10.2.1. Блокаторы натриевых каналов

Противосудорожное действие *карбамазепина* связано с блокадой натриевых каналов мембран нервных клеток, что приводит к уменьшению способности нейронов поддерживать высокочастотную импульсацию, типичную для эпилептогенной активности. В дополнение к этому препарат может действовать пресинаптически, нарушая высвобождение медиатора за счет блокады пресинаптических натриевых каналов. Карбамазепин применяют при больших и малых судорожных припадках, парциальных судорогах.

Карбамазепин оказывает нормотимическое (улучшает настроение) и антидепрессивное действие и применяется для профилактики маниакально-депрессивных состояний. Кроме того, карбамазепин обладает выраженной анальгетической активностью и используется для ослабления нейропатической боли, в частности при невралгии тройничного нерва (является препаратом выбора).

Карбамазепин вызывает многочисленные побочные эффекты, среди которых потеря аппетита, тошнота, головная боль, сонливость, атаксия, нарушение аккомодации, диплопия (двоение в глазах), нарушения сердечного ритма, гипонатриемия, гипокальциемия, гепатит, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз (требуется контроль картины крови). Существует риск развития тератогенного действия. Применение препарата при беременности возможно только по жизненным показаниям. Так как карбамазепин угнетает психомоторные реакции, его не следует назначать лицам, деятельность которых требует повышенного внимания (например, водителям автотранспорта).

10.2.2. Угнетающие эффекты возбуждающих аминокислот

Ламотриджин уменьшает выделение глутамата из пресинаптических окончаний (что связывают с блокадой натриевых каналов пресинаптических мембран). Применяют для лечения эпилепсии, устойчивой к другим противоэпилептическим средствам, или как дополнение к терапии другими препаратами. Он показан при больших и малых судорожных припадках, при парциальных судорогах. Побочные эффекты: сонливость, диплопия, головная боль, атаксия, тремор, тошнота, кожные высыпания.

10.2.3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа

Этосуксимид блокирует кальциевые каналы Т-типа, участвующие в развитии эпилептической активности в таламокортикальной области. Является препаратом выбора для лечения малых эпилептических припадков. Побочные эффекты: тошнота, рвота, дискинезия, головная боль, сонливость нарушения сна, снижение психической активности, состояние тревоги, аллергические реакции.

10.2.4. Препараты смешанного действия

Механизм действия некоторых противоэпилептических средств включает несколько компонентов, и не установлено, какой из них является преобладающим, вследствие чего эти препараты трудно отнести к одной из вышеприведенных групп. К таким препаратам можно отнести вальпроевую кислоту.

Вальпроевая кислота блокирует натриевые каналы нейронов. В результате снижается возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге. Кроме того, препарат увеличивает содержание ГАМК в тканях головного мозга, что связывают как с ингибированием фермента, метаболизирующего ГАМК (ГАМК-трансаминаза), так и с повышением активности фермента, который участвует в синтезе ГАМК (глутамат-декарбоксилаза). Есть данные, что вальпроевая кислота в небольшой степени блокирует кальциевые каналы.

Вальпроевая кислота применяется практически при всех формах эпилепсии: при генерализованных судорогах (малых и больших судорожных припадках, миоклонус-эпилепсии), а также при парциальных судорогах.

Среди побочных эффектов отмечают тошноту, рвоту, диарею, боли в желудке, атаксию, тремор, кожные аллергические реакции, диплопию, нистагм, анемию, тромбоцитопению, ухудшение свертываемости крови, сонливость. Противопоказан при нарушении функции печени и поджелудочной железы.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсонические средства применяют для лечения болезни Паркинсона (дрожательный паралич) и синдрома паркинсонизма, проявляющихся брадикинезией (скованность движения), ригидностью (повышение тонуса скелетных мышц), тремором (дрожание) головы, рук, расстройствами постуральных рефлексов, приводящих к нарушениям походки и характерной «позе просителя».

Принято различать собственно болезнь Паркинсона (первичный, или идиопатический, паркинсонизм) и вторичный паркинсонизм, который имеет симптоматику, сходную с болезнью Паркинсона, и является результатом инфекций нервной системы (вирусный энцефалит, сифилис), черепно-мозговых травм, опухолей мозга, интоксикаций (соединениями марганца, оксидом углерода, спиртом этиловым и др.).

Разновидностью синдрома паркинсонизма является лекарственный паркинсонизм, возникающий при длительном применении «типичных нейролептиков» (производных фенотиазина, бутирофенона).

Болезнь Паркинсона является нейродегенеративным заболеванием и относится к экстрапирамидным расстройствам. Экстрапирамидная система (хвостатое ядро и скорлупа, или неостриатум) корректирует движение, влияя на моторные зоны коры головного мозга через таламус. Активность холинергических нейронов неостриатума тормозится дофаминергическими нейронами, находящимися в черной субстанции. Это происходит следующим образом: аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в неостриатуме и выделяют дофамин, который, стимулируя D_2 -рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны неостриатума.

При болезни Паркинсона часть дофаминергических нейронов черной субстанции разрушаются и снижается выделение дофамина. Это приводит к уменьшению тормозного влияния дофамина на неостриатум и повышению активности холинергических нейронов, что и проявляется характерными двигательными нарушениями.

В последнее время обсуждается роль глутаматных рецепторов в развитии болезни Паркинсона и найдены лекарственные средства для лечения этого заболевания путем блокады NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат).

При болезни Паркинсона необходимо восстановить баланс между указанными системами путем повышения дофаминергических влияний и снижения холинергических влияний в неостриатуме (рис. 11.1).

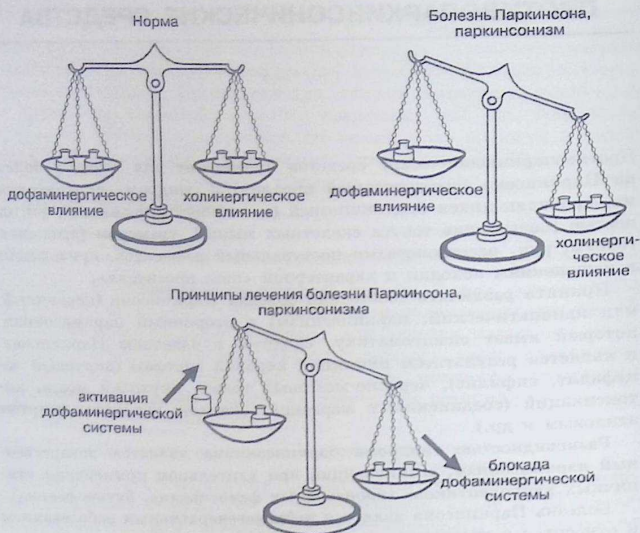


Рис. 11.1. Механизм развития болезни Паркинсона, паркинсонизма и принципы их лечения

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, усиливающие дофаминергическую передачу:
 - предшественник дофамина: леводопа и комбинированные препараты Наком, Мадопар;
 - ингибиторы МАО-Б: селегилин;
 - агонисты дофаминовых рецепторов: бромокриптин.
- Средства, уменьшающие холинергическую передачу: тригексифенидил.

11.1. Средства, усиливающие дофаминергическую передачу

Дофамин не применяется в качестве средства терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма, поскольку при системном введении он не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для лече-

ния паркинсонизма применяют *леводопу* — левовращающий изомер диоксифенилаланина (L-ДОФА), который, проникая через ГЭБ, декарбоксилируется ферментом ДОФА-декарбоксилазой с образованием в мозге дофамина.

К наиболее частым побочным эффектам L-ДОФА относятся: возбуждение, раздражительность, бессонница, головокружение, ортостатическая гипотензия или, наоборот, гипертензия, судороги, тошнота, рвота.

В периферических тканях (печени, сердце, ЖКТ и др.) 97–99% леводопы подвергается декарбоксилированию. Это сопровождается снижением эффективности терапии и появлением тошноты, рвоты, аритмий и других побочных эффектов. Для того чтобы предотвратить декарбоксилирование леводопы в периферических тканях и ЖКТ и за счет этого повысить ее содержание в ЦНС (а значит, и ее терапевтический эффект), используют ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают через ГЭБ — *карбидопу* и *бенсеразид*. Комбинированная терапия позволяет значительно снизить дозу леводопы и количество побочных эффектов от образуемого на периферии дофамина.

В настоящее время выпускают готовые комбинированные препараты, содержащие леводопу и ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы: Наком (леводопа + карбидопа) и Мадопар (леводопа + бенсеразид).

Для лечения болезни Паркинсона и паркинсонизма применяют препарат из группы селективных ингибиторов моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б) — *селегилин*. Механизм его действия заключается в селективной блокаде фермента МАО-Б, разрушающего дофамин, за счет чего последний накапливается в значительных количествах в дофаминергических структурах.

Агонист дофаминовых рецепторов *бромокриптин* обладает способностью напрямую возбуждать дофаминовые структуры в неостриатуме и действовать подобно дофамину.

11.2. Средства, уменьшающие холинергическую передачу

К этой группе относится центральный холиноблокатор *тригексифенидил*. Он блокирует М-холинорецепторы неостриатума и уменьшает тремор. Применяется в начальной стадии болезни Паркинсона и при лекарственном паркинсонизме, вызванном приемом антипсихотиков. Наряду с центральным действием, тригексифенидил оказывает также периферическое холиноблокирующее действие, которое проявляется нарушением аккомодации, сухостью во рту, тахикардией, запором и задержкой мочеиспускания. Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме, аденоме простаты, отеке легких, в первом триместре беременности.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Психотропные средства применяют при заболеваниях, характеризующихся нарушениями психической деятельности: психозах, невротических и неврозоподобных расстройствах, сопровождающихся состояниями напряжения, беспокойства, страха, тревоги. Они влияют на психическое и эмоциональное состояние человека. В группу психотропных средств входят:

- Антипсихотические средства (нейролептики).
- Антидепрессанты.
- Нормотимические средства.
- Анксиолитики (транквилизаторы).
- Седативные средства.
- Психостимуляторы.
- Ноотропные средства.

12.1. Антипсихотические средства (нейролептики)

Антипсихотические средства (нейролептики) применяются главным образом при различных видах психозов и шизофрении.

Психоз представляет собой грубое нарушение психической деятельности, при котором психические реакции больного в корне противоречат реальной ситуации, что проявляется в виде расстройства восприятия реального мира и дезорганизации поведения.

Шизофрения — это психическое расстройство, характеризующееся наличием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонно-гебфренной, аффективной) и негативной (апатия, абулия, алогия, аутизм) симптоматики, а также поведенческими и когнитивными нарушениями (памяти, внимания, мышления). Принято считать, что одним из ведущих механизмов в возникновении шизофрении является аномально повышенная активность дофаминергических структур мезолимбической системы головного мозга.

Антипсихотические средства устраняют бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение. Их антипсихотический эффект связан с блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов мезолимбической системы. Однако антипсихотики также блокируют дофаминовые рецепторы в экстрапирамидной системе, что приводит к развитию экстрапирамидных нарушений («лекарственный паркинсонизм»).

По способности вызывать экстрапирамидные нарушения («лекарственный паркинсонизм») нейролептики принято делить на типичные, которые вызывают указанные нарушения, и атипичные, которые их не вызывают.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Типичные антипсихотики*: хлорпромазин (Аминазин), флуфеназин-деканат, дроперидол.
- *Атипичные антипсихотики*: клозапин, арипипразол (Абилифай).

12.1.1. Типичные антипсихотики

Хлорпромазин — типичный антипсихотик, производное фенотиазина, оказывает широкий спектр центральных и периферических эффектов.

Центральные эффекты:

- антипсихотический эффект связывают с блокированием D_2 -рецепторов в мезолимбической системе головного мозга;
- седативный эффект связывают с блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, а также центральных холинергических и гистаминергических структур;
- противорвотный эффект развивается за счет блокады D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра;
- гипотермический эффект (снижение нормальной температуры тела) связывают с блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса;
- миорелаксирующий эффект обусловлен ослаблением активирующего влияния ретикулярной формации на спинной мозг.

Препарат потенцирует эффекты наркотических, снотворных, наркотических анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС.

Периферические эффекты:

- антигистаминный эффект связан с блокадой гистаминовых H_1 -рецепторов;
- гипотензивный эффект (снижение АД) связан с адреноблокирующим действием;
- угнетение моторики гладкой мускулатуры связан с М-холиноблокирующим действием.

Хлорпромазин показан при психомоторном возбуждении и психотических состояниях у больных психозами; при маниакальном возбуждении у больных с маниакально-депрессивным психозом; при психических заболеваниях различного генеза, сопровождающихся страхом и тревогой, возбуждением, бессонницей; при расстройствах настроения при психопатиях; для облегчения состояния абстиненции при алкоголизме и токсикоманиях. Его применяют при неукротимой рвоте; для потенцирования действия наркотических анальгетиков при упорных болях; при заболеваниях, сопровождающихся повышением мышечного тонуса. Он также используется в анестезиологии в составе литических смесей.

Применение хлорпромазина часто сопровождается экстрапирамидными расстройствами («лекарственным паркинсонизмом»). Препарат

вызывает гормональные нарушения (гирсутизм, гинекомастию, нарушение менструального цикла и др.), так как блокирует D_2 -рецепторы тубероинфундибулярного пути.

Поскольку хлорпромазин оказывает множество эффектов, связанных с блокадой периферических гистамино-, холино- и адренорецепторов, он может вызвать запоры, тахикардию, снижение АД, затруднение мочеиспускания, спазм аккомодации и расширение зрачка. Поэтому он противопоказан при глаукоме, аденоме предстательной железы, гипотонии, запорах.

Флуфеназин-деканоат — препарат пролонгированного действия. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора действующее вещество постепенно высвобождается и обеспечивает лечебный эффект в течение 1–2 недель. Препарат применяется при хронических формах психозов, хронических психозах, депрессивно-ипохондрических состояниях, невротических состояниях, сопровождающихся страхом, напряжением.

Дроперидол оказывает сильное, но кратковременное антипсихотическое действие. Инъекционная форма препарата применяется для купирования острых приступов психомоторного возбуждения. В сочетании с наркотическим анальгетиком фентанилом используется для нейролептанальгезии.

12.1.2. Атипичные антипсихотики

Атипичные антипсихотические средства (клозапин и арипипразол) гораздо реже и в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения. Это достигается за счет механизмов действия этих средств, связанных с преимущественным влиянием на D_4 - и серотонинергические структуры. В отличие от типичных нейролептиков на D_2 -рецепторы они влияют слабо.

Клозапин проявляет отчетливые антипсихотические свойства, которые сочетаются с седативным эффектом. Механизм действия препарата реализуется через блокаду в основном дофаминовых D_4 -рецепторов, а также в некоторой степени через блокаду серотониновых $5-HT_2A$ -рецепторов.

Клозапин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, легко проникает через ГЭБ.

Препарат показан для лечения всех форм психозов и маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза.

Опасным побочным эффектом клозапина являются гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза), лейкопения, тромбоцитопения, поэтому применение препарата следует проводить под строгим контролем состава периферической крови.

Арипипразол — препарат нового поколения антипсихотических средств. Предполагаемый механизм его антипсихотического действия обусловлен сочетанием частичной агонистической активности

в отношении D_2 -дофаминовых и $5-HT_1A$ -серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении $5-HT_2$ -серотониновых рецепторов. Арипипразол обладает уникальной возможностью для регулирования дофаминергических влияний в отдельных отделах головного мозга. При избыточной дофаминергической активности в мезокортикальных структурах при психозе (с проявлениями позитивной симптоматики: бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и др.) он как частичный агонист D_2 -рецепторов снижает избыточные дофаминергические влияния и оказывает антипсихотическое действие. И напротив, при недостаточной активности дофаминергической передачи в мезокортикальном отделе мозга, которая по современным представлениям обуславливает негативную симптоматику (снижение мотивации, эмоциональная индифферентность, бедность речи, снижение способности испытывать удовольствие и др.) при психозе, арипипразол выступает в качестве агониста дофаминергических структур и устраняет эту негативную симптоматику.

Препарат обладает длительным периодом полувыведения — около 75 часов.

Применяется для лечения острых маниакальных эпизодов биполярного расстройства I типа и поддерживающей терапии у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к нему или любому его компоненту, а также в возрасте до 18 лет.

Препарат может вызывать потерю аппетита, тошноту, диспепсию, рвоту, запоры.

В стоматологии антипсихотики применяются для потенцирования действия анестетиков при челюстно-лицевых операциях, при постоперационной рвоте, для подавления рвотного рефлекса при стоматологических манипуляциях.

12.2. Антидепрессанты

Антидепрессанты — лекарственные средства, применяемые для лечения депрессий.

Депрессией (от лат. *depressio* — подавление, угнетение) называется психическое расстройство, характеризующееся прогрессивной триадой: плохим настроением (гипотимией), моторной (движение) и идеаторной (мышление) заторможенностью.

В настоящее время разработана биохимическая теория развития депрессии. Согласно этой теории при депрессивных состояниях отмечается патологическое снижение уровня моноаминов (норадреналина и серотонина) в головном мозге, а также изменяется чувствительность и количество рецепторов, воспринимающих действие этих медиаторов. Антидепрессанты увеличивают содержание норадреналина

и серотонина за счет блокады обратного нейронального захвата этих медиаторов и за счет блокады фермента МАОазы, разрушающего их.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Ингибиторы нейронального захвата моноаминов:*
 - средства неизбирательного действия (угнетающие нейрональный захват серотонина и норадреналина): амитриптилин;
 - средства избирательного действия: флуоксетин (угнетает нейрональный захват серотонина) и мапротилин (угнетает нейрональный захват норадреналина).
- *Ингибиторы моноаминоксидазы:* моклобемид.

Амитриптилин одновременно блокирует обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Его антидепрессивное действие сочетается с выраженным седативным эффектом. В связи с этим препарат показан при депрессиях с явлениями ажитации. Антидепрессивный эффект развивается через 2–3 недели. Побочные эффекты амитриптилина обусловлены блокадой периферических М-холинорецепторов (сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков, задержка мочеиспускания) и α -адренорецепторов (ортостатическая гипотензия).

Флуоксетин избирательно блокирует обратный захват серотонина пресинаптическими серотонинергическими нервными окончаниями. Флуоксетин применяют при различных видах депрессии, булимии и навязчивых состояниях. Антидепрессивный эффект развивается через 1–2 недели. У препарата практически отсутствует седативный эффект (напротив, он оказывает небольшое психостимулирующее действие). Наиболее частыми побочными его эффектами являются тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры. Возможно развитие бессонницы.

Мапротилин избирательно ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина. Препарат обладает сбалансированным действием (седативный эффект сочетается с активирующим компонентом), что проявляется в том, что он поднимает настроение, устраняет тревогу, ажитацию и психомоторную заторможенность.

Препарат показан для лечения различных разновидностей депрессий, в том числе депрессий, которые сопровождаются раздражительностью, страхом.

Мапротилин обладает как центральными, так и периферическими побочными эффектами.

Основные центральные побочные эффекты выражаются такими симптомами, как головная боль, головокружение, парестезии, общая слабость, вялость, сонливость. К периферическим побочным эффектам относятся сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания. Часто возникают крапивница, кожные сыпи, зуд.

Моклобемид ингибирует фермент МАО-А и тем самым снижает метаболизм норадреналина и серотонина, что приводит к увеличению уровня этих нейромедиаторов в ЦНС и, таким образом, к развитию антидепрессивного эффекта. Он улучшает настроение, повышает психомоторную активность пациентов, купирует дисфорию, снижает нервное истощение, заторможенность и способствует повышению концентрации внимания. Побочные эффекты у моклобемида (по сравнению с другими антидепрессантами) выражены слабо.

Антидепрессанты можно иногда использовать в предоперационной подготовке стоматологических больных с явлениями депрессии, обусловленной предстоящим хирургическим вмешательством.

12.3. Нормотимические средства

Нормотимические средства применяются для лечения биполярного аффективного расстройства — маниакально-депрессивного психоза (МДП), характеризующегося чередованием фаз депрессии и мании.

Соли лития (лития карбонат) нормализуют настроение при мании (повышенное возбуждение, чрезмерная веселость, ускорение движения и речи) и применяются для предупреждения развития маниакальной и депрессивной фаз при МДП. Ионы лития проникают в нейроны через быстрые натриевые каналы, блокируют трансмембранный транспорт ионов натрия, нарушая процессы деполяризации мембран нейронов. Препараты применяют длительно. Действуют преимущественно в отношении маниакальной симптоматики. Выраженный седативный эффект у солей лития отсутствует. Лития карбонат обладает малой широтой терапевтического действия. Побочные эффекты: тошнота, жажда, полиурия, мышечная слабость.

12.4. Анксиолитики (транквилизаторы)

Анксиолитики — лекарственные средства, устраняющие чувство страха, тревогу, беспокойство, внутреннюю эмоциональную напряженность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Производные бензодиазепина*: диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам), тофизопам (Грандаксин).
- *Производные азапирона*: Буспирон.
- *Производные 2-меркаптобензимидазола*: фабомотизол (Афобазол).

Отрицательные эмоции (страх, тревога и др.) могут возникать как ответная реакция на чрезмерные внешние раздражители (сильный

стресс, угроза жизни и др.). Когда величина отрицательных эмоций превышает компенсаторные возможности организма, возможно развитие патологических состояний, которые затрагивают не только психическую, но в ряде случаев и соматическую сферу.

Для устранения отрицательных эмоций применяют анксиолитики различной химической структуры.

12.4.1. Производные бензодиазепина

Основной группой анксиолитиков являются производные бензодиазепина. К ним относятся *диазепам*, *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин*, *тофизопам*.

Бензодиазепины оказывают анксиолитическое (транквилизирующее), седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действия. Эти средства замедляют скорость психических и двигательных реакций, потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС (наркотических, снотворных и др.).

Механизм анксиолитического действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, которые тесно связаны с ГАМК_A-рецепторами. Бензодиазепины связываются со специфическим аллостерическим участком ГАМК_A-рецептора, что приводит к конформационным изменениям ГАМК_A-рецептора и повышению его чувствительности к ГАМК, в результате чего повышается частота открытия хлорных каналов (рис. 12.1). Последнее способствует большему поступлению ионов хлора в клетку, возникновению гиперполяризации мембраны и торможению нейрональной активности.

ГАМК_A-рецептор представляет собой гетеромерный белковый комплекс, состоящий из пяти субъединиц: две α , две β и одна γ . Бензодиазепины связываются с чувствительными к ним аллостерическими участками, находящимися между α и γ -субъединицами. В свою очередь, у каждой субъединицы есть множество подтипов (α_1 -6, β_1 -3, γ_1 -3 и др.). Такое различие в подтипах рецепторов может отражаться на преобладании в спектре фармакологической активности бензодиазепинов либо анксиолитических, либо снотворных свойств. Так, у бензодиазепинов с высоким аффинитетом к α_1 -субъединице преимущественно выражено снотворное действие, в то время как бензодиазепины с более высоким сродством к α_2 - и/или α_3 -субъединицам отчетливо проявляют преобладание анксиолитического эффекта.

Основные фармакологические эффекты бензодиазепинов тесно связаны с определенными структурами ЦНС. Анксиолитический эффект является результатом тормозного действия бензодиазепинов на лимбическую систему. Клинически этот эффект проявляется снижением страха, тревоги, эмоциональной напряженности. Выраженным анксиолитическим действием обладают *диазепам* и *Феназепам* (по анксиолитической активности превосходит многие бензодиазепины, в том

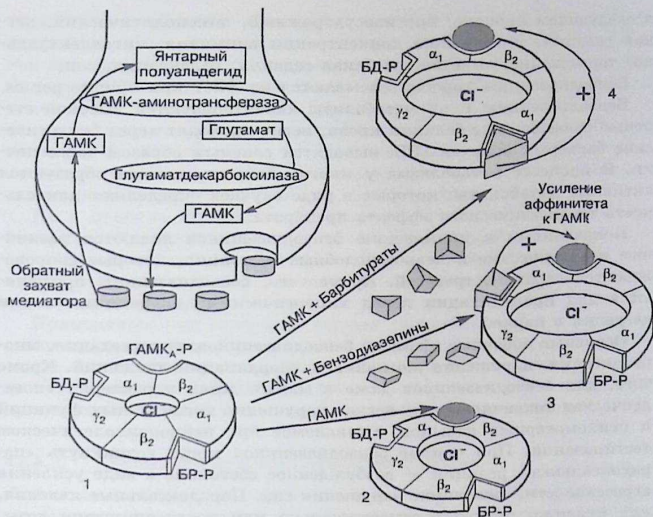


Рис. 12.1. Схема ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса с ионофором хлора. ГАМК_A-Р — ГАМК_A-рецептор, БД-Р — бензодиазепиновый рецептор, БР-Р — барбитуратный рецептор:

1 — состояние покоя, 2 — открытие хлорного канала под влиянием ГАМК, 3, 4 — усиление открытия хлорного канала под влиянием бензодиазепинов и барбитуратов

числе и диазепам). Седативный и снотворный эффект бензодиазепинов связаны с тормозным эффектом этой группы препаратов в области ретикулярной формации ствола головного мозга и неспецифических ядер таламуса и гипоталамуса. Клинически седативное (успокаивающее) действие выражается снижением психомоторной возбудимости, дневной активности, а также замедлением скорости реакции и концентрации внимания. Выраженным снотворным действием обладает производное бензодиазепина — нитразепам, использующийся преимущественно как снотворное средство (см. «Снотворные средства»).

Противосудорожное действие обусловлено в основном влиянием на гиппокамп. Противосудорожное действие связано со способностью этих препаратов подавлять эпилептогенные очаги возбуждения через ГАМК_A-рецепторный комплекс, а также через потенциалзависимые натриевые каналы (см. «Противосудорожные средства»). Выраженными противосудорожными и противосудорожными свойствами обладает диазепам. Центральные эффекты бензодиазепинов напрямую зависят от дозы и меняются по мере ее увеличения

в следующем порядке: противосудорожный, анксиолитический, легкая седация, уменьшение концентрации внимания, интеллектуальное торможение, амнезия, глубокая седация, релаксация, сон.

Бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ при приеме *per os*.

Бензодиазепины и их метаболиты характеризуются высокой степенью связывания с белками крови, легко проходят через биологические барьеры, включая ГЭБ, выводятся главным образом через почки. В процессе метаболизма у многих бензодиазепинов образуются активные метаболиты, которые в ряде случаев определяют длительность терапевтического эффекта препарата.

Показаниями к применению бензодиазепинов являются различные невротические и неврозоподобные состояния, которые сопровождаются страхом, тревогой. Кроме того, бензодиазепины применяются для премедикации перед хирургическими операциями и для введения в наркоз.

Основные побочные эффекты бензодиазепинов: гиперседация, миорелаксация, нарушения внимания и координации движений. Кроме того, для бензодиазепинов даже в малых дозах характерна «поведенческая токсичность» — легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, выявляемое при нейропсихологическом тестировании. При приеме бензодиазепинов могут возникнуть «парадоксальные» реакции — возбужденное состояние в виде усиления агрессивности, ажитации, нарушения сна. Парадоксальные явления, как правило, проходят самостоятельно или после снижения дозы. При парентеральном введении некоторые способны вызвать амнезию.

Бензодиазепины различаются по выраженности седативного, спящего и миорелаксирующего эффектов. На этом основании принято делить анксиолитики на «дневные» и «ночные». У дневных анксиолитиков, например у *тофизопам*, эти побочные эффекты выражены в минимальной степени. Поэтому их можно применять в дневное время.

У «ночных» анксиолитиков, например у *диазепам* и *феназепам*, эти побочные эффекты выражены в максимальной степени. В дневное время они могут вызывать избыточную, иногда ненужную, седацию и замедляют скорость реакции. Поэтому их лучше применять на ночь.

Бензодиазепины вызывают лекарственную зависимость. Скорость развития зависимости увеличивается при применении высоких доз. Их не следует принимать более 2–3 недель. При длительном применении также может отмечаться привыкание.

При отравлении бензодиазепинами применяется специфический антагонист флумазенил.

12.4.2. Производные азапирона

Буспирон отличается от других анксиолитиков по механизму действия и ряду фармакологических свойств. Механизм действия препарата связан с влиянием на серотонин- и дофаминергические струк-

туры. Он селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга, а также является частичным агонистом серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов. В отличие от классических анксиолитиков буспирон не оказывает противоэпилептического, снотворного, седативного и миорелаксирующего действия. Недостатком препарата является то обстоятельство, что его анксиолитический эффект проявляется только через 2 недели от начала приема. По силе анксиолитического действия он близок к бензодиазепинам.

Но в отличие от бензодиазепинов препарат не влияет на психомоторные функции. Он не вызывает лекарственную зависимость и синдром «отмены», к нему не развивается толерантность. Препарат отличается большой широтой терапевтического действия и безопасностью применения.

Применяется при генерализованных тревожных и панических состояниях, вегетативной дисфункции. Может также применяться в качестве вспомогательного средства при терапии абстинентного синдрома, депрессивных состояний и при алкоголизме. Нельзя применять при тяжелых формах почечной и печеночной недостаточности.

12.4.3. Производные 2-меркаптобензимидазола

Фабомотизол (Афобазол) является отечественным оригинальным селективным анксиолитиком. Особенностью его механизма действия является то, что он реализуется через блокаду развития потенциал-зависимых изменений в ГАМК-рецепторе, то есть не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Фабомотизол также увеличивает биоэнергетический потенциал нервных клеток и оказывает нейропротективное действие. Препарат сочетает в себе анксиолитические (противотревожные) и легкие стимулирующие (активирующие) эффекты.

Анксиолитическое действие препарата выражается в уменьшении или устранении чувства тревоги (озабоченности, плохих предчувствий, опасений, раздражительности), напряженности (пугливости, плаксивости, чувства беспокойства, неспособности расслабиться, бессонницы, страха), соматических проявлений тревоги (мышечных, сенсорных, сердечно-сосудистых, дыхательных, желудочно-кишечных симптомов), вегетативных нарушений (сухости во рту, потливости, головокружения), когнитивных расстройств (трудности при концентрации внимания, ослабление памяти). В силу наличия у препарата стимулирующего (активирующего) компонента он особенно показан для применения у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

При терапии препаратом следует учитывать, что отчетливый терапевтический эффект от его приема развивается только на 5–7-й день

лечения, достигая максимума к концу 4-й недели, и сохраняется после окончания терапии в среднем 1–2 недели. В отличие от бензодиазепинов фабомотизол не вызывает мышечной слабости, сонливости и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память. Он не влияет на вождение автотранспорта и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром «отмены». Препарат хорошо переносится и обладает большой широтой терапевтического действия.

В стоматологии анксиолитики (производные бензодиазефина) применяются для потенцирования действия анестетиков при челюстно-лицевых операциях.

12.5. Седативные средства

Седативные средства усиливают процессы торможения в центральной нервной системе, применяются, главным образом, при вегетосудистых дистониях и неврозах.

По определению И. П. Павлова, **невроз** — «срыв» высшей нервной деятельности, вызванный перенапряжением нервных процессов в коре больших полушарий и действием неадекватных по силе и длительности внешних раздражителей. Срыв нервной деятельности проявляется преобладанием процессов возбуждения в коре головного мозга. Поэтому становится понятным успешное применение препаратов с угнетающим действием на ЦНС, которые усиливают тормозные процессы и приводят их в соответствие с избыточными процессами возбуждения при неврозе.

В настоящее время в качестве седативных средств используются *препараты растительного происхождения*. К ним относятся препараты валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др. Широко применяются комбинированные препараты из растительного сырья (Персен, Ново-пассит). Они отличаются большой широтой терапевтического действия и безопасностью применения. Эти средства не вызывают привыкания, лекарственной зависимости и синдрома «отмены» даже при длительном применении.

В медицинской практике используются *комбинированные препараты растительного происхождения и фенобарбитала* (в седативных дозах): Корвалол, Валокордин. Они хорошо зарекомендовали себя при кардионеврозах.

Седативные средства и анксиолитики могут быть применены стоматологом в качестве успокаивающих средств в пред- и послеоперационном периодах, а также для устранения чрезмерного возбуждения и эмоциональных реакций перед стоматологическими манипуляциями.

12.6. Психостимуляторы

Психостимуляторы — лекарственные средства, повышающие психическую и двигательную активность человека. Механизм их стимулирующего действия связан с возбуждающим влиянием на функции головного мозга, главным образом на его кору. Они способны облегчать межнейронную передачу. При применении психостимуляторов повышается умственная работоспособность, увеличивается скорость рефлексов, физическая выносливость, снижается усталость, потребность во сне и пище.

В медицинской практике и в быту в качестве психостимулятора часто используется *кофеин*.

Механизм действия кофеина реализуется через блокаду фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках. Так как цАМФ является вторичным медиатором, через который осуществляются эффекты различных физиологически активных веществ, прежде всего адреналина, можно констатировать, что накопление цАМФ приводит к адреналиноподобным эффектам (стимуляции ЦНС, усилению сердечной деятельности, учащению пульса, сужению кровеносных сосудов). Важным компонентом действия кофеина является его антагонизм с аденозином. Сосуды мозга под влиянием кофеина расширяются, в то время как сосуды брюшной полости суживаются. Такой эффект позволяет перераспределить кровь в пользу мозга и на фоне расширения кровеносных сосудов мозга улучшить питание его тканей.

Применяют кофеин для повышения умственной и физической работоспособности, при утомлении, гипотензии. Кофеин применяется также в качестве аналептического средства. Кроме того, кофеин входит в состав таблеток «Цитрамон» и др., применяемых как болеутоляющие и жаропонижающие средства.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, беспокойство, возбуждение, бессонница, тахикардия. Препарат противопоказан при атеросклерозе, гипертензии, бессоннице, глаукоме.

12.7. Ноотропные средства

Ноотропные средства (от греч. *noos* — ум, разум, мышление и *tropos* — стремление, направление) составляют группу психотропных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью улучшать высшие интегративные функции головного мозга: процессы памяти и обучения, когнитивные функции, нарушенные при различных заболеваниях и агрессивных воздействиях.

Наиболее важными дополнительными свойствами ноотропных препаратов являются антигипоксическое, антиоксидантное, сосудо-

расширяющее, антиагрегантное действия. К ним не развивается привыкание и лекарственная зависимость.

Представителем группы ноотропных средств является препарат *пирацетам*. Структурно он имеет сходство с ГАМК и может рассматриваться как ее циклическое производное. Ноотропное действие препарата связано в первую очередь с улучшением метаболических процессов в нервной клетке. Механизм действия препарата обусловлен его способностью повышать синтез фосфолипидов и белка, активировать аденилатциклазу, повышать уровень АТФ, усиливать утилизацию глюкозы в мозге, увеличивать микроциркуляцию за счет улучшения реологических свойств крови.

Важным свойством пирацетама является наличие антигипоксических свойств. В отличие от ГАМК пирацетам достаточно хорошо проникает через ГЭБ и другие гистогематические барьеры, в том числе через плацентарный. Он избирательно накапливается в тканях коры головного мозга. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками. Пирацетам применяется при деменции (слабоумии), развившейся вследствие нарушения мозгового кровообращения и дегенеративных поражений головного мозга (при атеросклерозе сосудов мозга, в постинсультный период, при травмах черепа и т. п.), и других заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, в педиатрии при умственной отсталости у детей, а также при хроническом алкоголизме для снятия абстинентного синдрома и в комплексной терапии эпилепсии. Препарат обычно хорошо переносится. Из побочных эффектов можно отметить возникновение головной боли, тошноты, нервозности, раздражительности, расстройств сна, расстройств функции ЖКТ (диарея, рвота, тошнота). Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, острой стадии геморрагического инсульта, психомоторном возбуждении и в конечной стадии почечной недостаточности.

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аналептическими средствами, или analeptиками (от греч. *analepsis* — восстановление, улучшение), называются вещества, способные стимулировать угнетенные жизненно важные центры (дыхательный, сосудодвигательный) и за счет этого восстанавливать их функциональное состояние до нормального.

Аналептики находят применение для восстановления функций дыхательного и сосудодвигательного центров: в качестве антагонистов снотворных (при отравлениях) и паркозных средств в анестезиологической и хирургической практике; при гипотонической болезни, сердечной слабости, коллапсе, шоке; при асфиксии новорожденных. На практике в urgentных (неотложных) состояниях безопасность применения analeптиков может быть достигнута индивидуальным подбором доз путем медленного внутривенного струйного введения до наступления клинического эффекта: повышения артериального давления и появления ритмичного дыхания (рис. 13.1).

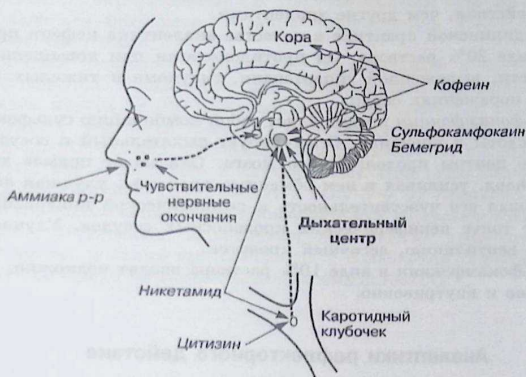


Рис. 13.1. Локализация действия analeптиков

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Аналептики прямого действия: бемеGRID, кофеин, сульфокамфокаин.
- Аналептики рефлекторного действия: аммиака раствор, цитизин.
- Аналептики смешанного механизма действия: никетамид (Кордиамин).

13.1. Аналептики прямого действия

Аналептики прямого действия прямо стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

БемеGRID напрямую стимулирует дыхательный и в меньшей степени сосудодвигательный центр. Препарат применяется главным образом при отравлении барбитуратами. Вводят бемеGRID внутривенно до появления признаков углубления дыхания или его полного восстановления.

Кофеин оказывает стимулирующее действие на все отделы ЦНС, усиливая процессы возбуждения в коре головного мозга.

Аналептические свойства кофеина связаны с его способностью умеренно возбуждать дыхательный и сосудодвигательный центры, что вызывает усиление и учащение сердечных сокращений, сужение кровеносных сосудов. Кофеин имеет большую широту терапевтического действия, чем другие аналептики.

В медицинской практике в качестве аналептика кофеин применяют в виде 20% раствора. Он противопоказан при повышенной возбудимости, выраженной гипертензии, глаукоме и тяжелых органических поражениях сердца.

Сульфокамфокаин представляет собой комбинацию сульфокамфоровой кислоты и прокаина. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Оказывает прямое действие на миокард, усиливая в нем обменные процессы, улучшая функции и повышая его чувствительность к симпатической иннервации. Повышает тонус периферических кровеносных сосудов. Улучшает легочную вентиляцию, легочный кровоток.

Сульфокамфокаин в виде 10% раствора вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно.

13.2. Аналептики рефлекторного действия

Аналептики рефлекторного действия возбуждают чувствительные рецепторы верхних дыхательных путей или рецепторы синокаротидной зоны, откуда импульсы по афферентным путям поступают в продолговатый мозг и рефлекторно возбуждают дыхательный центр.

Аммиака 10% раствор (нашатырный спирт) представляет собой бесцветную летучую жидкость с острым характерным запахом и сильной щелочной реакцией. При вдыхании раздражает рецепторы верхних дыхательных путей и рефлекторно возбуждает дыхательный центр. Для возбуждения дыхания и выведения больного из обморочного состояния осторожно подносят небольшой кусок марли или ваты, смоченный раствором аммиака, к носовым отверстиям больного. При вдыхании раствора в высокой концентрации возможна рефлекторная остановка дыхания.

Цитизин стимулирует N-холинорецепторы каротидных клубочков и рефлекторно возбуждает дыхательный центр. Цитизин выпускается в виде 0,15% раствора под названием Цититон. Применяется редко.

13.3. Аналептики со смешанным механизмом действия

Эти аналептики реализуют свое аналептическое действие за счет прямого возбуждения дыхательного и сосудодвигательного центров, сочетающихся с возбуждением рецепторов синокаротидной зоны.

Никетамид обладает смешанным механизмом аналептического действия, включающим два компонента: центральный и периферический. Центральный компонент механизма действия обусловлен непосредственным влиянием никетамида на сосудодвигательный центр, что приводит к его возбуждению. Периферический компонент механизма действия препарата связан с возбуждением хеморецепторов синокаротидной зоны.

Никетамид умеренно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры. Применяют при расстройствах кровообращения, гипотензии внутрь по 30–40 капель на прием несколько раз в день. При коллапсе, асфиксии, шоковых состояниях, отравлении наркотическими анальгетиками и снотворными применяется парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно). При отравлении препаратами, угнетающими ЦНС, вводят в вену 3–5 мл препарата.

В стоматологии аналептики применяют для восстановления функций ЦНС, угнетенных наркотическими средствами, наркотическими анальгетиками, а также при обмороках и ослаблении сердечной деятельности во время стоматологических вмешательств.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Анальгезирующие средства (анальгетики) — это средства, основным эффектом которых является снижение или устранение болевой чувствительности (анальгезия) в результате резорбтивного действия. Анальгетики в терапевтических дозах не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности и не нарушают двигательные функции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Наркотические анальгетики.
- Ненаркотические анальгетики.

14.1. Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики являются агонистами опиоидных рецепторов антиноцицептивной (противоболевой) системы и оказывают обезболивающее действие без погружения в сон или утраты сознания.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами (ноцицепторами), которые могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями. Ноцицептивные импульсы распространяются по С- и А δ -болевым волокнам и поступают в задние рога спинного мозга. Здесь происходит переключение импульсов по трем путям:

1. В передние рога спинного мозга — на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц.

2. В боковые рога спинного мозга — на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которого приводит к функциональной адаптации внутренних органов.

3. В головной мозг — к структурам восприятия и оценки боли (стволу, ретикулярной формации, таламусу, лимбической системе, коре больших полушарий).

Важным компонентом афферентной системы является антиноцицептивная (противоболевая) система, угнетающая передачу болевых импульсов и изменяющая эмоциональную оценку боли.

Антиноцицептивные отделы нервной системы содержат места связывания эндогенных анальгетических пептидов — энкефалинов (содержат 5 аминокислот), динорфинов (17 аминокислот) и эндорфинов

(31 аминокислота), обеспечивающие функционирование этой системы. Эти специфические места связывания получили название опиоидных рецепторов (табл. 14.1).

Различают несколько типов опиоидных рецепторов, каждый из которых сопряжен с G-белками.

1. μ (мю)-Рецепторы. Их активация эндогенным агонистом (β -эндорфином) сопровождается угнетением аденилатциклазы (снижается уровень цАМФ) и изменением функции калиевых ионных каналов, что приводит к изменению эмоционального восприятия чувства боли (супраспинальная анальгезия), развитию эйфории, угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров, а в дальнейшем обуславливает физическую зависимость.

2. δ (дельта)-Рецепторы. Активация этого типа опиоидных рецепторов мет-энкефалином и лей-энкефалином сопровождается угнетением аденилатциклазы и блокадой кальциевых каналов. Это приводит к развитию супраспинальной анальгезии (эффект выражен в 15 раз слабее, чем эффект активации μ -рецепторов), угнетению проводящей системы сердца (брадикардия).

3. κ (каппа)-Рецепторы. Активация κ -рецепторов диорфином сопровождается блокадой кальциевых каналов. Это приводит к угнетению проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), успокаивающему (седативному) эффекту, миозу (сужению зрачков).

Таблица 14.1
Типы опиоидных рецепторов и эффекты их активации

Тип рецепторов	Эффекты
μ (мю)	Анальгезия, эйфория, лекарственная зависимость, седативный эффект, угнетение дыхательного центра, угнетение центра кашлевого рефлекса, стимуляция центров блуждающих нервов (брадикардия), стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), снижение моторики ЖКТ
δ (дельта)	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ
κ (каппа)	Анальгезия, дисфория, седативный эффект, стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), небольшое снижение моторики ЖКТ

За счет структурного и конформационного сходства с тирозиновым остатком энкефалинов, диорфинов и эндорфинов наркотические анальгетики являются экзогенными лигандами — агонистами опиоидных рецепторов.

Механизм болеутоляющего действия опиоидных анальгетиков

Механизм болеутоляющего действия наркотических анальгетиков обусловлен их взаимодействием с опиоидными рецепторами.

- Они нарушают передачу болевых импульсов в афферентных путях ЦНС, потому что стимулируют опиоидные рецепторы:
 - окончаний первичных афферентных волокон, что приводит к уменьшению высвобождения медиаторов, передающих боль (глутамат, субстанция Р);
 - вставочных нейронов спинного мозга, что приводит к их угнетению;
 - тормозных ГАМКергических нейронов супраспинальных структур, что приводит к активации системы нисходящего торможения — увеличивается выделение норадреналина, серотонина, энкефалинов, которые подавляют поступление болевых импульсов в спинном мозге.
- Влияя на кору и лимбическую систему, изменяют субъективно-эмоциональную оценку боли (боль перестает восприниматься как тягостная эмоция).

Кроме того, наркотические анальгетики ингибируют энкефалиназы — ферменты, разрушающие энкефалины (эндогенные анальгетические пептиды).

Для наркотических анальгетиков характерны центральные и периферические эффекты.

Центральные эффекты наркотических анальгетиков

1. Высокая анальгезирующая активность при любых видах боли.
2. Подавление кашлевого рефлекса (к эффекту быстро развивается привыкание).
3. Эйфория — развитие приятных ощущений и чувства свободы от тревог и проблем. Это является причиной развития лекарственной зависимости (психической и физической). Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения), развивающимся при прекращении повторных приемов наркотика, вследствие угнетения выработки эндогенных лигандов опиоидных рецепторов (возможно развитие зависимости после однократного приема). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиваться ощущение беспокойства и разбитости (дисфория).
4. Появление привыкания при повторном приеме. Привыкание развивается вследствие угнетения экзогенными веществами выработки эндогенных агонистов опиоидных рецепторов в ЦНС (по механизму отрицательной обратной связи). Привыкание проявляется потребностью в увеличении повторно вводимых доз препарата.
5. Седативный эффект — у молодых здоровых людей наркотические анальгетики могут вызывать сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон.
6. Доза-зависимое угнетение дыхания за счет подавления реакции дыхательного центра на двуокись углерода. Дыхание становится редким и глубоким при введении терапевтических доз. В токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть

до полной его остановки. Для восстановления чувствительности дыхательного центра используются антагонисты опиоидных рецепторов.

7. Повышение тонуса скелетных мышц (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект реализуется на уровне спинного мозга.

8. Снижение температуры тела ниже нормы (вне зависимости от исходного уровня). Эффект связан с угнетением центра терморегуляции в таламусе и снижением теплопродукции.

9. Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении, развиваются из-за активации триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

10. Миоз (сужение зрачков) — характерный признак приема опиатов.

Периферические эффекты наркотических анальгетиков

1. На вегетативную систему — активация биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина: сухость во рту (уменьшение выделения слюны), которые устраняются антагонистами опиатных рецепторов и М-холинолитическими средствами. Привыкание к этим эффектам не развивается. Возможны также расширение сосудов конъюнктивы глаз и покраснение кожи, зуд в области крыльев носа и крапивница.

2. На эндокринную систему — активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, пролактина и соматотропного гормона, торможение выделения лютеинизирующего гормона.

3. На сердечно-сосудистую систему выраженного влияния не оказывают. Однако на фоне приема препаратов возможно расширение сосудов кожи. Для наркотических анальгетиков характерны: угнетение проводимости миокарда, брадикардия, увеличение мозгового кровотока и повышение внутричерепного давления.

4. На ЖКТ — снижение моторики желудка и кишечника, повышение тонуса желудка и сфинктеров кишечника, что приводит к развитию запора. Сокращение гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, в результате могут возникнуть спастические боли (колики). Поэтому при спастических болях морфин рационально комбинировать со спазмолитическими средствами.

5. На мочеполовую систему — снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона и повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря приводят к уменьшению образования мочи и нарушению мочевыведения. Задержка мочи и повышение тонуса мочеточников могут вызвать при мочекаменной болезни почечную колику.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Природные* (полные агонисты опиоидных рецепторов): морфин, омнопон, кодеин.

• **Синтетические:**

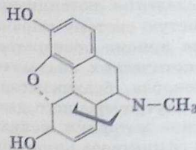
- полные агонисты опиоидных рецепторов: тримеперидин (Промедол), фентанил;
- агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов: буторфанол;
- препараты со смешанным действием: трамадол.

14.1.1. Природные наркотические анальгетики — полные агонисты опиоидных рецепторов

Источником получения природных наркотических анальгетиков является опий — сок мака снотворного (*Papaver somniferum*). Опий использовался в качестве болеутоляющего средства еще в Древнем Египте, Древней Греции и Древнем Риме.

Опий содержит более 20 алкалоидов. Алкалоиды фенантренового ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью, алкалоиды изохинолинового ряда (папаверин) обладают спазмолитическим эффектом, но анальгезирующий эффект у них отсутствует.

Морфин — производное фенантрена, основной алкалоид опия. Морфин был выделен из опия в 1806 г. немецким ученым Ф. Сериюрном, который назвал его по имени бога сна Морфея (*Morpheus*). Химическая структура морфина была установлена в 1925 г., а в 1952 г. был осуществлен его синтез.



Морфин

Морфин хорошо всасывается из ЖКТ, из мест подкожного и внутримышечного введения, через слизистые оболочки полости носа. Несмотря на связывание белками плазмы, морфин быстро покидает кровяное русло и накапливается в наибольших концентрациях в активно кровоснабжаемых органах и тканях (печень, легкие, селезенка). Скелетные мышцы содержат морфин в меньшей степени, но служат основным депо (вследствие большой общей массы).

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит — диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через ГЭБ в мозг, где оказывает анальгетический эффект. В мозге диацетилморфин гидролизруется до моноацетилморфина и далее — до морфина.

Действие морфина развивается через 10–15 мин после введения под кожу и через 20–30 мин после приема внутрь. Пик концентрации в плазме достигается через 10–30 мин после подкожного введения и через 1–2 ч после приема внутрь. Действие однократной дозы — 3–5 ч. Период полувыведения при пероральном приеме — 2–3 ч.

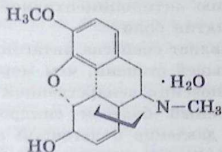
За счет наличия в молекуле двух свободных гидроксильных групп морфин легко конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуронид обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем морфин. У больных с почечной недостаточностью активные метаболиты могут накапливаться, что ведет к более продолжительной и выраженной анальгезии. Небольшая часть морфина подвергается в печени N-деметилированию. Значительная часть морфина превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками (85%), 9–12% морфина выводится в неизмененном виде.

Небольшая часть глюкуронидов морфина (7–10%) экскретируется в желчь и поступает в просвет кишечника, откуда морфин может снова всосаться в кровь, или (при лечении отравления морфином) может быть удален (промыванием желудка) либо инактивирован (промыванием раствором калия перманганата).

Показания к применению морфина: выраженные болевые синдромы (у онкологических больных, при операциях, тяжелых травмах, инфаркте миокарда). Противопоказания: дыхательная недостаточность, паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ, детский возраст и возраст старше 60 лет, беременность, черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза). Побочные действия лекарственная зависимость, тошнота, запор, миоз, гипотония, угнетение дыхательного центра, спазм гладкой мускулатуры.

Омнопон — раствор для инъекций, содержит смесь алкалоидов опия (морфина, кодеина, наркотина, папаверина и тебائина). По фармакологическим свойствам близок к морфину. За счет папаверина обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.

Кодеин — производное фенантрена, алкалоид опия, метилированное производное морфина. Кодеин является агонистом μ -рецепторов и обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. Кодеин сильнее, чем морфин, угнетает кашлевой рефлекс и часто применяется в качестве противокашлевого средства.



Кодеин

14.1.2. Синтетические наркотические анальгетики

Полными агонистами опиоидных рецепторов являются тримеперидин (Промедол) и фентанил.

Тримеперидин — производное N-метилпиперидина, оригинальный отечественный наркотический анальгетик, синтезированный в 1950-х годах в Институте органической химии АН СССР.

Тримеперидин в отличие от морфина в меньшей степени угнетает дыхательный центр, повышает тонус мускулатуры матки, оказывает спазмолитический эффект (может использоваться при почечных и печеночных коликах). Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны морфину.

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операциям, роды (обезболивание). Противопоказания: дыхательная недостаточность. Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости.

Фентанил — производное фенилпиперидина. По анальгетическому эффекту значительно превосходит морфин. Вследствие высокой липофильности быстро проникает в ткани мозга и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Из-за быстрого проникновения в мозг у фентанила, по сравнению с другими наркотическими анальгетиками, наиболее короткое время наступления обезболивающего эффекта. Поэтому его применяют парентерально (внутривенно) для быстрого обезболивания перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, назначая в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептаналгезия).

Показания: премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза, послеоперационная анестезия, нейролептаналгезия. Противопоказания и побочные эффекты фентанила соответствуют эффектам морфина; кроме того, после его применения возможна кратковременная ригидность грудных мышц.

Агонистом-антагонистом опиоидных рецепторов является буторфанол. *Буторфанол* — агонист κ -рецепторов и антагонист μ -рецепторов. Механизм анальгетического действия связан со стимуляцией опиоидных рецепторов, расположенных в ЦНС и в периферических тканях, что вызывает активацию антиноцицептивной системы и изменение эмоционального восприятия боли.

Наряду с этим проявляет свойства антагониста опиоидных рецепторов и поэтому в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание и меньше риск возникновения лекарственной зависимости.

Показания: выраженный болевой синдром. Противопоказания: буторфанол повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, поэтому его не рекомендуют применять для купирования боли при инфаркте миокарда.

Анальгетик со смешанным механизмом действия *трамадол* сочетает опиоидный и неопиоидный компоненты анальгетического действия:

— опиоидный компонент: является полным агонистом μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов;

— неопиоидный компонент: ингибирует нейрональный захват моноаминов (норадреналина и серотонина) в нисходящих антиноцицептивных путях, что приводит к усилению нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга.

По анальгетическому эффекту уступает морфину. Однако мало влияет на дыхание и гладкомышечные органы, имеет низкий наркотенный потенциал (меньше риск развития лекарственной зависимости). Применяют парентерально, внутрь и ректально.

Показания: выраженные острые и хронические болевые синдромы, болезненные диагностические или терапевтические вмешательства. Противопоказания: острые интоксикации алкоголем, снотворными, анальгетиками или другими средствами, угнетающими ЦНС, гиперчувствительность (в том числе к опиатам), синдром отмены наркотиков. Побочные действия: утомляемость, потливость, заторможенность, сухость во рту, тошнота, рвота.

У наркотических анальгетиков имеются специфические антагонисты. *Налоксон* — производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов. Он вытесняет опиоидные анальгетики с опиоидных рецепторов и устраняет их анальгезирующее действие, а также эйфорию и угнетение дыхания. Применяется при интоксикации наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с рецепторами дыхательного центра, в результате чего восстанавливается дыхание.

Налоксон вызывает синдром абстиненции у лиц с лекарственной зависимостью и поэтому может быть использован для выявления лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам (в том числе и к героину). Противопоказания: гиперчувствительность. Побочные эффекты: абстинентный синдром, тремор, потливость, тахикардия, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение.

14.2. Ненаркотические анальгетики

Боль является наиболее распространенным субъективным признаком заболевания. Ощущение боли формирует целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения, приводящего к появлению боли.

В клинической и амбулаторной практике для устранения боли широкое распространение получили ненаркотические анальгетики, которые выделяют из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в отдельную группу. Представители этой группы препаратов обладают выраженным обезболивающим, жаропонижающим

эффектом, но противовоспалительное действие у данных средств выражено умеренно. Эту группу называют ненаркотическими анальгетиками, или аналгетиками-антипиретиками.

Ненаркотические анальгетики (в отличие от наркотических анальгетиков) не вызывают лекарственной зависимости, не угнетают дыхание и не имеют специфических антагонистов.

Анальгезирующее действие анальгетиков-антипиретиков так же, как и у всех НПВС, обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением продукции простагландинов E_2 и F_{2a} , повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей.

Нарушение биосинтеза ПГ в центре терморегуляции приводит к снижению повышенной температуры тела. Понижение температуры сопровождается расширением периферических сосудов кожи, потоотделением и повышенной теплоотдачей. Жаропонижающий эффект проявляется только на фоне лихорадки.

Ненаркотические анальгетики широко применяются при болях слабой и средней интенсивности: зубной и головной боли, невралгии, радикулитах, миозитах, лихорадочных состояниях (при ОРВИ, гриппе и др.). Эту группу препаратов применяют кратковременно только для устранения боли и лихорадки (в качестве симптоматических средств), уделяя главное внимание лечению основного заболевания.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Производные салициловой кислоты*: ацетилсалициловая кислота (Аспирин).
- *Производные пиразолона*: метамизол натрия (Анальгин).
- *Производные парааминофенола*: парацетамол.
- *Производные пирролизинкарбоновой кислоты*: кеторолак (Кеторол).

Ацетилсалициловая кислота оказывает выраженное противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие. В настоящее время применяется в основном как жаропонижающее, болеутоляющее и антиагрегантное средство. Антиагрегантное действие связано с блокадой синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Основные нежелательные эффекты: ulcerогенный, антиагрегантный (у больных с нарушением свертывания крови), аллергические реакции, «аспириновая астма».

Метамизол натрия обладает выраженным анальгезирующим и жаропонижающим действием, входит в состав многочисленных комбинированных препаратов. Препарат обладает выраженным анальгезирующим, жаропонижающим действием. Анальгезирующий эффект связан с угнетающим влиянием метамизола натрия на синтез простагландинов ПГ в ЦНС. Особенно выражен анальгетический эффект метамизола натрия при воспалении. Этот периферический

анальгетический эффект обусловлен угнетением в очаге воспаления синтеза ПГ E_2 и угнетением синтеза и действия брадикининов и субстанции P, повышающих чувствительность болевых рецепторов к механическим и химическим раздражителям.

Жаропонижающий эффект метамизола натрия связан с нарушением синтеза ПГ E_1 в центре терморегуляции, расположенном в гипоталамусе. Понижение температуры сопровождается расширением периферических сосудов кожи, потоотделением и повышенной теплоотдачей. Эффект снижения температуры тела проявляется только на фоне лихорадки.

Препарат легко всасывается из ЖКТ и быстро создает высокую концентрацию в крови. Выводится почками.

Входит в состав комбинированных препаратов: Баралгин, Пенталгин-Н.

Побочные эффекты: нарушения кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз). Из-за часто возникающих отрицательных реакций этот препарат официально запрещен в большинстве стран мира.

Парацетамол. Механизм жаропонижающего и анальгезирующего действия подобен таковому у метамизола. Парацетамол быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь. Максимальная концентрация в сыворотке крови определяется через 30–120 мин после приема препарата. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронида или сульфата ацетаминофена. Время полувыведения, $T_{1/2}$, 1–4 ч. Продолжительность действия препарата небольшая — 3–4 ч. Парацетамол хорошо проникает через ГЭБ, но плохо проникает в воспаленные ткани.

Побочные эффекты: гепатотоксическое и нефротоксическое действие, тошнота, головокружение, кожная сыпь с зудом и другие аллергические реакции, нарушение кроветворения. Входит в состав комбинированных препаратов: Солпадеин, Колдрекс, Терафлю.

Кеторолак обладает выраженным анальгетическим действием, применяется в основном при послеоперационных болях, травмах и невралгиях. По силе анальгетической активности кеторолак превосходит большинство НПВС.

При приеме внутрь всасывается быстро и практически полностью. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь, после внутримышечного введения — через 15 мин.

Продолжительность действия около 4–6 ч, иногда до 10 ч. Кеторолак должен назначаться кратковременно — не более 5 суток. Необходимо применять препарат коротким курсом, соблюдать осторожность, особенно при парентеральном введении, и избегать назначения в высоких дозах и длительно. Нежелательные эффекты: диспепсия, отеки, боли в месте инъекций.

В стоматологии ненаркотические анальгетики широко применяют внутрь при зубной боли, боли после удаления зуба, миалгиях и невралгиях челюстно-лицевой области, а также при артритах височно-нижнечелюстного сустава.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Наиболее распространенными заболеваниями органов дыхания являются: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторные инфекции, туберкулез. Основные симптомы этих заболеваний — бронхоспазм, кашель, хрипы, одышка, нарушение газообмена. Лекарственная терапия острых и хронических заболеваний органов дыхания всегда носит комплексный характер и включает применение препаратов разных фармакологических групп (рис. 15.1):

- бронхолитических средств;
- противокашлевых средств;
- отхаркивающих и муколитических средств;
- препаратов сурфактантов;
- стимуляторов дыхания (см. Главу 13 «Аналептические средства»).

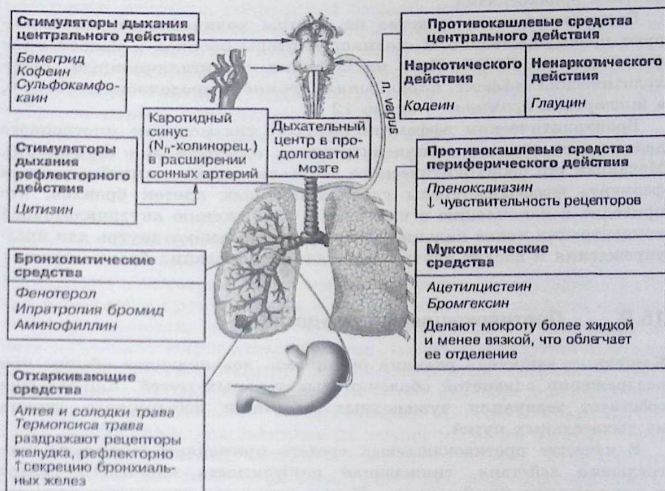


Рис. 15.1. Средства, влияющие на органы дыхания

15.1. Бронхолитические средства

Бронхолитические средства предупреждают или устраняют спазмы бронхов при бронхообструктивных заболеваниях (бронхиальная астма, ХОБЛ). В качестве бронхолитических средств можно использовать агонисты (стимуляторы) β_2 -адренорецепторов и блокаторы М-холинорецепторов.

Механизм действия агонистов β_2 -адренорецепторов заключается в следующем: G-белоксвязанные рецепторы активируются, что приводит к увеличению цАМФ. В результате этого происходят активация протеинкиназы А, регуляция процессов транскрипции, снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и расслабление гладких мышц дыхательных путей.

Наиболее рациональный путь введения агонистов β_2 -адренорецепторов — ингаляционный: после приема внутрь они подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму при первом прохождении через печень и поэтому биодоступность пероральных форм очень низкая. Агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия (4–6 ч), такие как *фенотерол*, используются для купирования и профилактики бронхоспазма. Агонисты β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (>12 ч), такие как *формотерол*, используются для профилактики бронхоспазма.

Бронхолитические средства из группы холиноблокаторов блокируют преимущественно M_3 -холинорецепторы бронхов и наиболее эффективны при ХОБЛ. Путь их введения — ингаляционный. Бронхолитический эффект *ипратропия бромид* продолжается 5–6 ч, а *тиотропия бромид* — около 12 ч.

Бронхолитическим эффектом обладает спазмолитик миотропного действия из группы метилксантинов — *аминофиллин* (Эуфиллин). Механизм его бронхолитического действия связан с ингибированием фермента фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток бронхов, что приводит к накоплению в них цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция. Препарат принимают внутрь для предупреждения и вводят внутривенно для купирования бронхоспазма.

15.2. Противокашлевые средства

Кашель — защитная реакция организма, возникающая обычно при раздражении слизистой оболочки дыхательных путей. Кашель способствует эвакуации чужеродных частиц и избыточного секрета из дыхательных путей.

В качестве противокашлевых средств применяют препараты центрального действия, снижающие возбудимость кашлевого центра и устраняющие сухой кашель. К ним относится препарат с наркотическим действием *кодеин* (см. Главу 14 «Анальгезирующие средства»)

и препарат с ненаркотическим действием — *глауцин*. В отличие от наркотических анальгетиков глауцин не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает тормозящего влияния на двигательную активность кишечника. Хорошо всасывается из ЖКТ. Эффект развивается через 30 мин и длится около 8 ч.

Противокашлевое средство периферического действия *преноксидазин* оказывает местноанестезирующее действие на слизистую оболочку бронхов и препятствует возникновению кашлевого рефлекса. Препарат не вызывает лекарственной зависимости и привыкания. Длительность противокашлевого эффекта составляет 3–4 ч.

Противокашлевые препараты противопоказаны при легочных кровотечениях, бронхообструктивных состояниях и во всех случаях гиперпродукции трахеобронхиального секрета.

15.3. Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие средства облегчают отделение мокроты. Они применяются при влажном (продуктивном) кашле. При приеме внутрь отхаркивающие средства раздражают рецепторы желудка и рефлекторно стимулируют секрецию бронхиальных желез, активность мерцательного эпителия, сокращение гладких мышц бронхиол (все это способствует продвижению и удалению мокроты из дыхательных путей). К отхаркивающим средствам рефлекторного действия относят препараты растительного происхождения: термопсиса ланцетного травы настоей и экстракт, алтея лекарственного корней настоей и экстракт, препараты солодки корня и др.

Муколитические средства делают мокроту более жидкой и менее вязкой, что облегчает ее отделение. В качестве муколитических средств применяют *ацетилцистеин* (АЦЦ) и *бромгексин*.

15.4. Препараты сурфактантов

Сурфактант — поверхностно-активное вещество, выстилающее изнутри альвеолы и препятствующее их спадению. Эти свойства сурфактанта объясняются, главным образом, присутствием в нем фосфолипида дипальмититоилфосфатидилхолина, который образуется в легких доношенного плода непосредственно перед родами. Недостаток этого соединения в легких недоношенных детей является причиной расстройства у них дыхания. Лекарственные препараты представляют собой фосфолипиды, выделенные из легких крупного рогатого скота (*Бовактант*) и легких свиньи (*Порактант альфа*). Сурфактанты применяются для лечения респираторного дистресс-синдрома (воспалительное поражение легких, характеризующееся тяжелой гипоксией) у новорожденных (недоношенных) детей.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В группу средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, входят кардиотонические, антиаритмические средства, средства, применяемые при коронарной недостаточности, гипотензивные (антигипертензивные), гипертензивные средства.

16.1. Кардиотонические средства

Кардиотонические средства повышают сократимость миокарда и применяются при острой и хронической сердечной недостаточности.

Сердечная недостаточность характеризуется нарушением сократительной функции миокарда, что приводит к неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям количество крови, необходимое для их нормального функционирования, а также к изменениям гемодинамики и застойным явлениям.

Застой в большом круге кровообращения приводит к гипоксии, проявляющейся цианозом кожи и слизистых, задержке жидкости в тканях и отекам печени, подкожной клетчатки, дистрофии органов и тканей.

Застой крови в малом круге кровообращения приводит к одышке, а в тяжелых случаях — к отеку легких.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Кардиотонические средства гликозидной структуры (сердечные гликозиды): дигоксин, строфантин К.
- Кардиотонические средства негликозидной структуры: добутамин, эпинефрин (Адреналин).

16.1.1. Кардиотонические средства гликозидной структуры (сердечные гликозиды)

Сердечные гликозиды получают из растительного лекарственного сырья, в частности, из различных видов наперстянки (пурпурной, ржавой и шерстистой), строфанта, ландыша и морского лука. В настоящее время в группе сердечных гликозидов насчитывается много веществ, но в клинической практике применяют лишь некоторые препараты.

Настои наперстянки, содержащие сердечные гликозиды, издавна использовались в народной медицине для устранения отеков и чувства перебоев в работе сердца. В клинической медицине эти средства впервые были успешно использованы в конце XVIII в. Э. Дарвином и У. Уайтерингом у больных с сердечной недостаточностью.

Основные эффекты действия сердечных гликозидов на миокард

1. **Положительный инотропный эффект** (от греч. *inos* — волокно, мускул; *tropos* — направление) — увеличение силы сердечных сокращений. Систола становится более сильной и короткой; при сердечной недостаточности увеличивается ударный и минутный объем сердца. Эффект связан с ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы, в результате чего в кардиомиоцитах повышается содержание Na^+ и снижается содержание K^+ . Повышение содержания Na^+ препятствует выходу из клетки Ca^{2+} , уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Ионы кальция связываются с тропонин-тропомиозиновым комплексом и препятствуют его тормозному влиянию на взаимодействие актина и миозина.

2. **Отрицательный хронотропный эффект** (от греч. *chronos* — время) — урежение сердечного ритма и удлинение диастолы связано с усилением парасимпатического влияния (ваготропное действие) на сердце. Сердечные гликозиды повышают чувствительность рецепторов к ацетилхолину.

3. **Отрицательный дромотропный эффект** (от греч. *dro-mos* — дорога) — прямое угнетающее влияние на проводящую систему сердца. Сердечные гликозиды угнетают проводимость в атриовентрикулярном (предсердно-желудочковом) узле, уменьшают скорость проведения возбуждения от синусового узла («водителя ритма») к миокарду. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полную атриовентрикулярную блокаду и остановку сердца.

4. **Положительный батмотропный эффект** (от греч. *bath-tos* — порог) — в терапевтических дозах сердечные гликозиды увеличивают возбудимость миокарда за счет повышения уровня внутриклеточного кальция и снижения калия.

При применении сердечных гликозидов миокард начинает работать в экономном режиме (сильные, но редкие сокращения). Повышение сердечного выброса приводит к улучшению кровоснабжения и оксигенации органов и тканей, нормализуется гемодинамика самого миокарда, уменьшается одышка, снижаются отеки.

Поскольку терапевтическая широта сердечных гликозидов мала, то довольно часто проявляется токсическое действие сердечных гликозидов. При передозировке возможны тошнота, рвота, потеря аппетита, нарушение зрения, экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада. Ионы калия снижают токсичность сердечных гликозидов,

а ионы кальция повышают, поэтому при отравлении сердечными гликозидами используются препараты калия.

Дигоксин — широко применяемый в клинике сердечный гликозид (препарат наперстянки). Кардиотонический эффект при приеме внутрь развивается через 30–120 мин и достигает максимума в течение 8 ч. При внутривенном введении действие наступает через 5–30 мин и достигает максимума через 3 ч. Обладает умеренной кумуляцией. Применяется при острой и хронической сердечной недостаточности и при некоторых формах сердечных аритмий (мерцательная аритмия).

Строфантин К — сердечный гликозид строфанта сильного, быстрого и короткого действия со слабой способностью к кумуляции и максимальной выраженностью инотропного эффекта. Препарат плохо всасывается из ЖКТ в кровь, поэтому вводится только внутривенно. При внутривенном введении действие строфантина К начинается через 2–10 мин, достигая максимума через 15–30 мин, и продолжается 1,5 ч. Выводится быстро почками в неизмененном виде. Применяется только при острой сердечной недостаточности.

Стоматологу необходимо помнить, что пациентам, применяющим сердечные гликозиды, следует с осторожностью назначать соли кальция, так как они могут усилить токсичность сердечных гликозидов. Кардиотонические средства гликозидной структуры могут использоваться для оказания скорой медицинской помощи при острой сердечной недостаточности, возникшей у пациентов во время приема у стоматолога.

16.1.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры

По сравнению с сердечными гликозидами эти препараты обладают более выраженным положительным инотропным действием, сопровождающимся увеличением частоты сердечных сокращений. В настоящее время они используются только для кратковременной терапии острой сердечной недостаточности.

Добутамин — стимулятор β_1 -адренорецепторов миокарда. Вводят внутривенно капельно. Действуют коротко (минуты). Применяют добутамин как кардиотоническое средство при необходимости кратковременно усилить сокращение миокарда: при декомпенсации сердечной деятельности, связанной с органическими заболеваниями сердца или с хирургическими вмешательствами на сердце. Применяют препарат только у взрослых. При длительном применении развивается толерантность. Из побочных эффектов возможны тахикардия, аритмия.

Эпинефрин — стимулятор α , β -адренорецепторов. При стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда увеличиваются сила и частота сердечных сокращений. Вводят внутрисердечно при остановке сердца.

16.2. Антиаритмические средства

Проводящая система сердца представляет собой сложный комплекс анатомических образований (узлов, пучков и волокон), состоящих из атипичных мышечных волокон и обеспечивающих координированную работу разных отделов сердца (рис. 16.1).

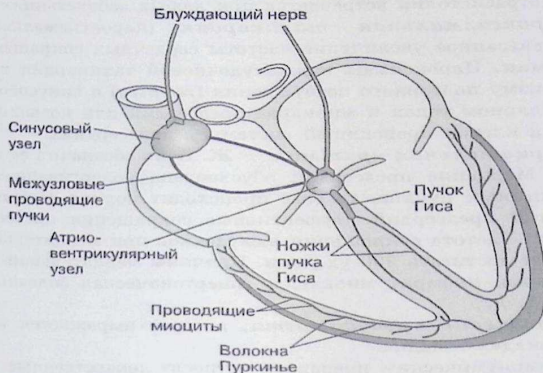


Рис. 16.1. Строение проводящей системы сердца

Аритмия — это нарушение частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения отделов сердца. Аритмия может возникнуть в результате изменений биохимических процессов в сердце, его кровоснабжения, нейроэндокринной регуляции, гуморальных влияний на миокард, что обусловлено различными заболеваниями сердца (пороки сердца, ИБС, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и др.). Причиной развития аритмий может являться и ненормальное возникновение импульсов, то есть патологические изменения автоматизма сердца, проявляющиеся в нарушении генерации импульсов в синусовом узле, и образование эктопических (внесинусовых) очагов возбуждения (эктопические водители ритма).

Формы нарушения ритма сердца

1. **Синусовая тахикардия:** ритм правильный, частый (частота сердечных сокращений в пределах 100–180 уд./мин). Возникает как реакция на различные стрессовые факторы (волнение, страх, физическая нагрузка); патологические состояния (лихорадка, гипотония, тиреотоксикоз и др.).

2. **Синусовая брадикардия** — снижение частоты сердечных сокращений менее 60 уд./мин. Причины — повышение внутричерепного давления, микседема, передозировка сердечных гликозидов, β -адреноблокаторов.

3. **Экстрасистолия** — преждевременное сокращение всего сердца или отдельных его камер, вызванное возбуждением из эктопического очага. Экстрасистолия встречается при любых заболеваниях сердца.

4. **Пароксизмальная тахикардия** (пароксизмальный приступ) — внезапное увеличение частоты сердечных сокращений более 130 уд./мин. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии возникают по механизму повторного возбуждения (*re-entry*) в синусовом, атрио-вентрикулярном узлах и миокарде предсердий или повышенного автоматизма клеток проводящей системы в предсердиях.

5. **Мерцательная аритмия** — Ж. Буйо обозначил ее как «бред сердца». Мерцание предсердий обусловлено подергиванием отдельных мышечных пучков, то есть происходит полная дезорганизация сокращений предсердий. Эффективные сокращения предсердий отсутствуют. Частота сокращения желудочков при мерцательной аритмии может достигать 200 уд./мин. Причины мерцательной аритмии: атеросклероз, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, пороки сердца и т. д.

6. **Нарушение проводимости**, которое выражается в различных «блокадах» сердца.

К антиаритмическим препаратам относят лекарственные средства, изменяющие электрические свойства клеток миокарда. Основной механизм действия антиаритмических средств — воздействие на ионные токи и каналы, участвующие в формировании потенциала действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолиях:
 - блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства):
 - подкласс IA: прокаинамид (Новокаинамид);
 - подкласс IB: лидокаин;
 - подкласс IC: пропафенон;
 - блокаторы калиевых каналов (средства, замедляющие реполяризацию): амиодарон;
 - блокаторы кальциевых каналов: верапамил;
 - блокаторы β -адренорецепторов: пропранолол, атенолол.
- Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах проводящей системы сердца:
 - М-холинблокаторы: атропин;
 - средства, стимулирующие β_1 -адренорецепторы сердца: адреналин, изопrenalин.

16.2.1. Средства, применяемые при тахикармиях и экстрасистолиях

Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Препараты этого класса разделяют на 3 подкласса. Препараты IA подкласса увеличивают продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период. Препараты IB подкласса укорачивают продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период. Препараты IC подкласса мало влияют на эти параметры.

Прокаиnamид тормозит быстрый входящий ток ионов натрия, удлиняет рефрактерный период, понижает возбудимость и проводимость сердечной мышцы, подавляет образование импульсов в эктопических очагах возбуждения. Антиаритмический эффект препарата не сопровождается тахикардией.

Препарат используется как средство скорой помощи при угрожающих жизни желудочковых аритмиях и при пароксизмах мерцательной аритмии.

Побочные эффекты: агранулоцитоз, тахикардия, гипотония, головная боль, отеки, аллергические реакции, синдром системной красной волчанки, нервно-психические расстройства, диспепсия.

Лидокаин обладает выраженным, но кратковременным антиаритмическим действием, а также оказывает незначительное коронарорасширяющее и калийсберегающее действие. Вводится парентерально и внутрь. Показания к применению: профилактика опасных для жизни желудочковых аритмий на фоне инфаркта миокарда.

Лидокаин переносится хорошо, но возможны побочные эффекты: онемение языка и губ, затруднение речи, адинамия, сонливость, головокружение, судорожные реакции.

Пропафенон — препарат, который кроме антиаритмического действия обладает также свойствами местного анестетика, слабого β -адреноблокатора и антагониста кальция. Показания к применению: профилактика и лечение наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

Из побочных эффектов отмечают: тошнота, рвота, бронхоспазм, нарушение сна.

Блокаторы калиевых каналов

К этому классу антиаритмических средств относится *амиодарон*, вызывающий удлинение потенциала действия и увеличивающий эффективный рефрактерный период за счет блокады транспорта ионов калия в III фазу потенциала действия. Оказывает также антиангинальный эффект, обусловленный коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, уменьшением потребности миокарда в кислороде.

Максимальная концентрация в плазме крови при пероральном приеме отмечается через 4–7 ч.

Показания: купирование и длительная профилактика различных форм аритмий (универсальное антиаритмическое средство).

Молекула амиодарона содержит йод, что необходимо учитывать при заболеваниях щитовидной железы, кроме того, возможно развитие тиреотоксикоза. При длительном применении препарата у больных отмечается серовато-коричневая пигментация кожи, фотосенсибилизация. Амиодарон вызывает микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин (пациенты жалуются на появление цветного ореола или нечеткости контуров предметов при ярком освещении). Амиодарон не применяют при всех видах нарушений проводимости сердца, артериальной гипотензии, дисфункции щитовидной железы, бронхиальной астме.

Блокаторы кальциевых каналов

Эти препараты блокируют потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа миокарда. Антиаритмическое действие проявляется в замедлении спонтанной деполяризации в клетках синусового узла, предсердиях, атриовентрикулярном узле, замедлении потенциала действия и удлинении эффективного рефрактерного периода.

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают частоту сердечных сокращений, тормозят проведение волны возбуждения, уменьшают гипоксию миокарда. Эти ЛС эффективны главным образом при наджелудочковых аритмиях.

Верапамил при приеме внутрь хорошо всасывается, максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч. Побочные эффекты верапамила связаны с блокадой кальциевых каналов: ослабление и урежение сердечных сокращений, снижение атриовентрикулярной проводимости, артериальная гипотензия.

Блокаторы β -адренорецепторов

Повышение уровня катехоламинов в крови при симпатической стимуляции (на фоне различных заболеваний) вызывает увеличение автоматизма и проводимости в различных отделах миокарда, а также чувствительности миокарда к катехоламинам, что в итоге может стать причиной аритмий сердца. В этом случае широкое применение в качестве антиаритмических средств получили некардиоселективные (*пропранолол*) и кардиоселективные (*атенолол*) β -адреноблокаторы. Эти препараты, блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, а также устраняют влияние симпатической иннервации. Препараты этого класса чаще всего применяют для купирования и профилактики повторного возникновения практически любых форм нарушений ритма сердца с увеличением ЧСС.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов: мышечная слабость, головокружение, чувство похолодания рук и ног, бронхоспазм (у неселективных средств) (см. Главу 7 «Адреноблокаторы»).

16.2.2. Средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах проводящей системы сердца

В эту группу входят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердце, а также устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва.

Атропин (М-холиноблокатор) устраняет влияние блуждающего нерва на сердце и эффективен при резкой брадикардии, обусловленной его повышенной активностью. Назначают при синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, интоксикации сердечными гликозидами.

Изопреналин ($\beta_{1,2}$ -адреномиметик), стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, улучшает атриовентрикулярную проводимость, повышает возбудимость миокарда. Используют при резкой брадикардии, атриовентрикулярных блокадах.

16.3. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, коронарная недостаточность), по определению группы Комитета экспертов ВОЗ, представляет собой «острую или хроническую дисфункцию, возникающую вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью».

Среди причин, вызывающих ИБС, выделяют несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. К снижению доставки могут приводить атеросклеротическое поражение коронарных артерий, спазм сосудов сердца, тромбоз коронарных сосудов.

Повышение потребности миокарда в кислороде может быть следствием психоэмоционального стресса, физических нагрузок и др.

ИБС проявляется следующими клиническими формами.

1. *Стенокардия (angina pectoris — грудная жаба)* — этот термин впервые ввел W. Heberden (1772) для определения синдрома, при котором отмечалось «ощущение сдавления и беспокойства» в грудной клетке при выполнении физической нагрузки.

2. *Инфаркт миокарда* — одно из тяжелых проявлений ИБС, представляющее собой некроз (омертвение) участка стенки миокарда, развивающийся в результате абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока продолжительностью более 30–40 мин. Причиной инфаркта может быть тромбоз, эмболия, длительный спазм атеросклеротически пораженных коронарных сосудов и др.

3. *Внезапная коронарная смерть* — остановка сердца у пациентов без признаков атеросклероза и тромбоза коронарных сосудов.

Антиангинальные средства — это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

Прием антиангинальных средств приводит к повышению кровоснабжения сердца за счет сосудорасширяющего эффекта или к понижению потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к миокарду:*
 - органические нитраты: нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат;
 - блокаторы кальциевых каналов: нифедипин, верапамил;
 - антиадренергические средства: амиодарон (см. «Антиаритмические средства»).
- *Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:*
 - β -адреноблокаторы: пропранолол, атенолол (см. «Адреноблокаторы»);
 - брадикардитические средства: ивабрадин.
- *Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду:* дигипиридазол.
- *Кардиопротекторы:* триметазидин (Предуктал).

16.3.1. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к миокарду

К этой группе относятся нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Механизм антиангинального действия нитратов определяется несколькими факторами.

Нитраты снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения работы сердца, так как:

- расширяют периферические сосуды (вены) и уменьшают венозный возврат к сердцу (снижают преднагрузку и конечное диастолическое давление);
- расширяют артериолы (снижают постнагрузку).

Нитраты увеличивают доставку кислорода к миокарду, так как:

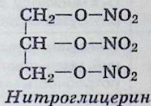
- расширяют коронарные сосуды сердца и устраняют их спазм;
- стимулируют коллатеральное кровообращение и перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка.

Нитраты действуют подобно эндотелиальному релаксирующему фактору, который представляет собой оксид азота (NO), образу-

щийся в эндотелии артерий и вен. В процессе метаболизма нитратов в организме также образуются группы NO.

Показания к назначению: купирование и профилактика приступов стенокардии, острый инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность.

Нитроглицерин — основной препарат для купирования и профилактики приступов стенокардии рассматривается в настоящее время как эталонный препарат в группе нитратов.



Нитроглицерин достаточно полно и быстро всасывается через слизистые оболочки и поступает в системный кровоток при сублингвальном введении. Эффект наступает через 1–2 мин и продолжается 20–30 мин. При приеме нитроглицерина внутрь препарат в значительной степени метаболизируется в печени («эффект первого прохождения» через печень), поэтому необходимо принимать внутрь достаточно большие дозы (не менее 5 мг), чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию в крови. $T_{1/2}$ препарата составляет от 1 до 4 мин, выводится почками.

Для медленного высвобождения нитроглицерина предложены специальные трансдермальные системы — пластыри и диски, обеспечивающие антиангинальный эффект в течение суток, но при этом повышается риск развития быстрого привыкания к нитроглицерину, вследствие чего он теряет свою эффективность. В неотложных состояниях нитроглицерин вводят внутривенно.

Побочные эффекты: гипотензия вплоть до коллапса, тахикардия, головная боль, покраснение лица, шум в ушах. При длительном непрерывном приеме нитроглицерина к нему развивается толерантность (привыкание), при резком прекращении приема возможно развитие синдрома отмены.

В группу нитратов входят близкие по действию к нитроглицерину ЛС: *изосорбида динитрат* и *изосорбида мононитрат*.

Антиангинальный эффект блокаторов кальциевых каналов *нифедипина* и *верапамила* обусловлен:

- уменьшением постнагрузки за счет расширения периферических артерий и артериол, снижения общего периферического сопротивления сосудов, а также снижения числа сердечных сокращений;
- улучшением кровоснабжения миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных сосудов и снижения их сопротивления.

Нифедипин быстро всасывается из ЖКТ в кровь, действие начинается через 15–20 мин и сохраняется в течение 6–8 ч. Нифедипин

Таблица 16.1

Основные фармакологические эффекты блокаторов кальциевых каналов

Фармакологический эффект	Локализация действия	Реализация фармакологического эффекта
1. Антиангинальный	Коронарные и периферические сосуды	Блокада медленных кальциевых каналов, уменьшение тока кальция внутрь клетки, снижается сопротивление сосудов, увеличивается коронарный кровоток и повышается доставка O_2 к миокарду, достигается гемодинамическая разгрузка сердца
	Проводящая система сердца и миокард	Снижение силы и частоты сердечных сокращений, уменьшается работа сердца и понижается потребность миокарда в O_2
2. Антиаритмический	Проводящая система сердца и миокард	Блокада кальциевых каналов миокарда замедляет спонтанную деполяризацию в синусовом узле, предсердиях и атриовентрикулярном узле
3. Антигипертензивный (гипотензивный)	Периферические сосуды	Снижение общего периферического сопротивления, как результат расширения сосудов за счет блокады медленных кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов, снижение системного артериального давления

применяется при стенокардии в виде лекарственных форм пролонгированного действия, принимаемых один раз в сутки. Длительный прием нифедипина (более 2–3 месяцев) сопровождается развитием толерантности. Действие верапамила после приема внутрь начинается через 1 ч, достигает максимума через 2 ч и продолжается 8–10 ч.

Блокаторы кальциевых каналов оказывают также гипотензивный и антиаритмический эффекты (табл. 16.1).

Из побочных эффектов, общих для всех блокаторов кальциевых каналов, следует отметить: нарушения сердечного ритма — тахикардия (нифедипин), брадикардия (верапамил), снижение сократимости миокарда, гипотония, головокружение, отеки на лодыжках и голенях, гиперчувствительность.

16.3.2. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде

β -Адреноблокаторы (пропранолол, атенолол) снижают потребность миокарда в кислороде за счет блокады β_1 -адренорецепторов сердца, что приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений (уменьшению работы сердца) и понижению артериального давления, что способствует гемодинамической разгрузке сердца. Таким образом, возникающее при ИБС несоответствие между притоком и потребностью сердца в артериальной крови с кислородом устраняется β -адреноблокаторами путем уменьшения работы сердца и соответственно снижением его потребности в кислороде. Кроме того,

β -адреноблокаторы перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Этот эффект связан с их способностью сужать просвет неповрежденных атеросклеротическим процессом коронарных сосудов.

Брадикардитический препарат *ивабрадин* замедляет ритм сердца путем блокады I_f -каналов синусового узла, что приводит к снижению ЧСС и уменьшению работы сердца.

16.3.3. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Коронарорасширяющим средством миотропного действия является производное пиримидина *дипиридамо*л. Препарат способствует накоплению аденозина в миокарде за счет ингибирования фермента аденозиндеаминазы, что приводит к выраженному коронарорасширяющему эффекту. Кроме этого, дипиридамо

л оказывает антиагрегантное действие, улучшает микроциркуляцию в миокарде, способствуя росту эндотелиальных клеток и «прорастанию» капилляров в зону ишемии.

Следует учитывать, что дипиридамо

л вызывает синдром «обкрадывания», то есть расширение неповрежденных артерий будет более выраженным, чем в ишемизированном участке, поэтому уменьшается поступление артериальной крови с O_2 в зону ишемии. Синдром «обкрадывания» используется для диагностики скрытых форм ишемии миокарда. Для этого применяется фармакологическая проба с дипиридамо

лом, вызывающим при ИБС характерные изменения на электрокардиограмме.

16.3.4. Кардиопротекторы

Эти средства непосредственно влияют на метаболические нарушения в органах и тканях, возникающие при ишемии. Они могут использоваться в качестве средств «базисной» терапии ишемической болезни сердца, нормализуя обменные процессы миокарда.

Ишемия вызывает ряд метаболических нарушений в миокарде: нарушение окислительных процессов (β -окисления жирных кислот) и накопление недоокисленных продуктов обмена (пировиноградной и молочной кислот), нарушение ионного гомеостаза, нарастание внутриклеточного ацидоза, накопление свободных радикалов, нарушение структуры и функции клеточных мембран и их рецепторного аппарата. Эти нарушения приводят к снижению сократительной способности миокарда и уменьшению минутного объема сердца. Кардиопротекторы действуют на клеточном уровне, улучшая энергетический баланс в миокарде, и позволяют сохранить его нормальную сократительную способность.

Триметазидин блокирует бета-окисление жирных кислот, ингибируя ацетил-КоА-трансферазу кардиомиоцитов, усиливает окислитель-

ные реакции в митохондриях и способствует метаболическому сдвигу в сторону активации окисления глюкозы. Препарат препятствует перегрузке кардиомиоцитов кальцием и натрием, сохраняя в нем нормальное содержание калия. Уменьшает внутриклеточный ацидоз, образование тромбоксана A_2 и активность нейтрофилов в ишемизированном участке.

16.4. Гипотензивные (антигипертензивные) средства

Гипотензивные средства снижают артериальное давление (АД) вне зависимости от его исходного уровня (рис. 16.2).

Антигипертензивные средства понижают уровень артериального давления или препятствуют его повышению при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения систолического и/или диастолического АД выше 140/90 мм рт. ст. при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях.

Уровень артериального давления зависит от многих факторов, среди которых можно выделить три основных.

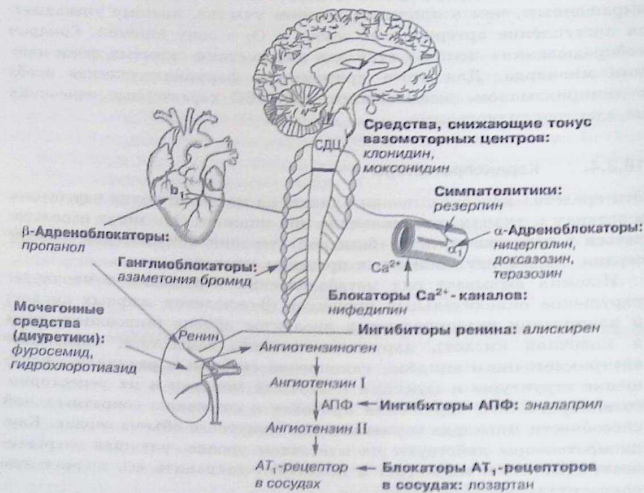


Рис. 16.2. Локализация действия гипотензивных средств: СДЦ — сосудодвигательный центр

1. Сердечный выброс — при тахикардии и увеличении силы сердечных сокращений развивается *гиперкинетический тип* АГ (более характерен для молодых пациентов). При физической работе закономерно возрастают частота сердечных сокращений и уровень АД.

2. Объем циркулирующей плазмы крови — при задержке жидкости в организме и ее избытке развивается *гиперволемический тип* АГ (более характерен для пожилых пациентов с отеками).

3. Изменение просвета кровеносных сосудов (преимущественно артериол) может происходить за счет повышения тонуса гладкой мускулатуры сосудов (*вазоспастический тип* АГ), за счет врожденного сужения сосудов (почек, аорты) или их сдавливания окружающими тканями.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства):
 - средства, снижающие тонус вазомоторных центров: клонидин, моксонидин;
 - ганглиоблокаторы: азаметония бромид;
 - симпатолитики: резерпин;
 - блокаторы адренорецепторов: α -адреноблокаторы (ницерголин, доксазозин, теразозин); β -адреноблокаторы (пропранолол); α, β -адреноблокаторы (карведилол).
- Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторы ренина (алискирен); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл); блокаторы АТ₁-рецепторов (лозартан).
- Сосудорасширяющие средства миотропного действия: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин); другие миотропные средства (дибазол, магния сульфат).
- Мочегонные средства (диуретики): фуросемид, гидрохлоротиазид.

16.4.1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства)

Средства, снижающие тонус вазомоторных центров

Гипотензивный эффект *клонидина* обусловлен стимуляцией α_2 -адренорецепторов и I₁-имидазолиновых рецепторов сосудодвигательного центра, уменьшением симпатической импульсации из ЦНС к сосудам и снижением высвобождения норадреналина из нервных окончаний. В результате этого уменьшается сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Клонидин хорошо всасывается при приеме внутрь, и пик плазменной концентрации достигается через 1,5–2,5 ч. При гипертонических кризах клонидин назначают под язык (в таблетках).

При прекращении терапии клонидином возможно наступление «синдрома отмены», который выражается в развитии гипертонического криза. Поэтому отмену препарата производят с постепенным снижением дозы в течение 7–10 дней.

Из побочных эффектов при систематическом применении клонидина отмечают сухость во рту, седативный эффект, депрессию, сонливость, головокружение, задержку натрия, жидкости, появление отеков, запоры. Клонидин потенцирует действие этилового спирта, снотворных наркотического типа действия. Не рекомендуется при приеме клонидина употребление спиртных напитков.

Моксонидин, являясь агонистом I_1 -имидазолиновых рецепторов в ЦНС, вызывает торможение высвобождения катехоламинов и снижение симпатической активности, что приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД.

Препарат обладает меньшим сродством к центральным α_2 -адренорецепторам, и побочные эффекты (сухость во рту, седативный эффект) выражены у него в меньшей степени. Из побочных эффектов также следует отметить головокружение, слабость в ногах и утомляемость (исчезают в течение первых недель лечения).

Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокатор *азаметония бромид* вызывает много побочных эффектов и его применяют в основном при гипертонических кризах и «управляемой гипотонии» (см. п. 6.2.2 «Ганглиоблокаторы»).

Симпатолитики

Симпатолитик *резерпин* снижает АД, подавляя высвобождение норадреналина из постганглионарных симпатических нейронов (см. п. 7.2.2 «Симпатолитики»).

Блокаторы адренорецепторов

α -Адреноблокаторы *ницерголин*, *доксазозин*, *теразозин* вызывают расширение сосудов и уменьшение периферического сопротивления сосудов (см. п. 7.2.1 «Адреноблокаторы»).

β -Адреноблокаторы (*пропранолол* и др.) занимают ведущее место в лечении артериальной гипертензии гиперкинетического типа (см. п. 7.2.1 «Адреноблокаторы»).

α , β -Адреноблокатор *карведилол* вызывает выраженное и длительное гипотензивное действие за счет неселективной блокады β -адренорецепторов и селективной блокады α_1 -адренорецепторов, в результате

чего уменьшается сосудистое сопротивление и понижается АД без существенных изменений частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Карведилол оказывает антиоксидантное действие и благоприятно влияет на уровень атерогенных липопротеинов плазмы крови.

16.4.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы

Ренин-ангиотензиновая система — физиологическая гуморальная система регуляции сосудистого тонуса, активность которой повышается при гипертонической болезни.

Ренин, выделяющийся юктагломерулярными клетками почек, катализирует превращение ангиотензиногена (белок из класса глобулинов, состоит из 453 аминокислот) в ангиотензин I (декапептид), который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) переходит в ангиотензин II (октапептид). Ангиотензин II стимулирует ангиотензиновые рецепторы (AT_1) в сосудах и тем самым оказывает мощное сосудосуживающее действие (более сильное, чем адреналин). Кроме того, ангиотензин II увеличивает секрецию альдостерона.

Лекарственные средства, которые снижают активность ренин-ангиотензиновой системы, широко применяются для лечения гипертонической болезни.

Алискирен представляет собой селективный ингибитор рекина пептидной структуры. Действие препарата при приеме внутрь развивается в течение 24 ч и через 2 недели регулярного приема наблюдается стойкое снижение АД.

Секрецию ренина угнетают β -адреноблокаторы (*пропранолол*), у которых гипотензивное действие обусловлено этим эффектом.

Ингибитор АПФ *эналаприл* блокирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Эналаприл является пролекарством и в организме гидролизруется с образованием активной формы (эналаприлата). Поэтому после однократного приема гипотензивный эффект продолжается 24 ч. Из побочных эффектов наблюдаются сухой кашель (связан с повышением уровня брадикинина), гиперкалиемия, протеинурия, головная боль, головокружение, кожная сыпь, возможен ангионевротический отек.

Блокатор ангиотензиновых AT_1 -рецепторов *лозартан* препятствует действию ангиотензина II на AT_1 -рецепторы сосудов (что приводит к их расширению) и коры надпочечников (что приводит к уменьшению выделения альдостерона). Применяют лозартан для длительного лечения артериальной гипертензии.

В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы AT_1 -рецепторов не влияют на уровень брадикинина, поэтому отличаются хорошей переносимостью и не вызывают сухого кашля и выраженных аллергических реакций.

Сосудорасширяющие средства миотропного действия

См. п. 16.3.1 «Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к миокарду».

Мочегонные средства (диуретики)

При лечении артериальной гипертензии часто используют диуретики, которые вызывают гипотензивный эффект за счет снижения объема циркулирующей крови. Для быстрого снижения артериального давления применяют *фуросемид*, при длительном лечении гипертонической болезни — *гидрохлоротиазид*. Диуретики часто применяются вместе с другими гипотензивными средствами в виде комбинированных препаратов (Тенорик, Капозид, Нолипрел).

16.5. Гипертензивные средства

Гипертензивные средства повышают артериальное давление и применяются при гипотензии. Гипотензия может быть хронической и острой. Основные причины хронической гипотензии — уменьшение сердечного выброса, снижение ОПСС и нарушение регуляции сосудистого тонуса нейрогенной природы. Основные причины острой гипотензии — шок, коллапс, кровопотеря.

При гипотензии применяют следующие группы средств:

- повышающие сердечный выброс и тонус периферических сосудов. К ним относится адреномиметик *эпинефрин*;

- повышающие преимущественно тонус периферических сосудов. К ним относятся адреномиметики *норэпинефрин* и *фенилэфрин* и стимулятор AT_1 -рецепторов *ангиотензинамид*.

Эти препараты применяются преимущественно при острой гипотензии. Их вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно.

При хронической гипотензии применяют кофеин, никетамид, препараты общетонизирующего действия (препараты лимонника, элеутерококка, женьшеня).

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

Мочегонные средства (диуретики) — это лекарственные средства, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков.

Действие диуретических средств реализуется в нефроне (рис. 17.1). Нефрон — структурно-функциональная единица почки, состоящая из сосудистого клубочка, окруженного капсулой, системы извитых и прямых канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, а также нейрогуморальных элементов.

В нефроне происходит процесс мочеобразования — фильтрация первичной мочи из плазмы крови в клубочке нефрона и дальнейший процесс образования вторичной мочи в канальцевом аппарате нефрона за счет реабсорбции (обратного всасывания жидкости) и секреции в мочу различных выделяемых веществ.

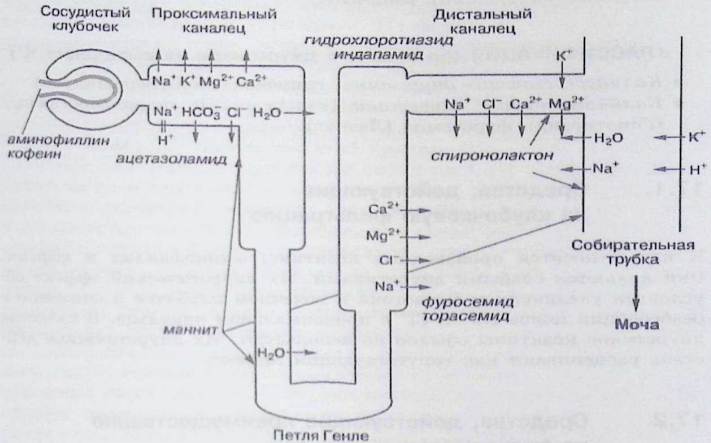


Рис. 17.1. Схема строения нефрона и локализация действия диуретиков

КЛАССИФИКАЦИЯ (по локализации и механизму действия)

- Средства, действующие на клубочковую фильтрацию: аминофиллин (Эуфиллин), кофеин.
- Средства, действующие преимущественно на проксимальный каналец (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид (Диакарб).
- Средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце (тиазидные и тиазидоподобные диуретики): гидрохлоротиазид (Гипотиазид), индапамид (Арифон).
- Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (петлевые диуретики): фуросемид (Лазикс), торасемид (Диувер).
- Средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики — антагонисты альдостерона): спиронолактон (Верошпирон).
- Средства, действующие на протяжении всего нефрона (осмотические диуретики): маннитол.

КЛАССИФИКАЦИЯ (по влиянию диуретиков на выведение K^+)

- Калийсберегающие диуретики: спиронолактон (Верошпирон).
- Калийвыводящие диуретики (сальуретики): гидрохлоротиазид (Гипотиазид), фуросемид (Лазикс).

17.1. Средства, действующие на клубочковую фильтрацию

К ним относятся производные ксантина: *аминофиллин* и *кофеин*. Они являются слабыми диуретиками. Их диуретический эффект обусловлен увеличением кровотока в почечном клубочке и снижением реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- в проксимальном канальце. В качестве диуретиков ксантины обычно не используют. Их диуретическое действие расценивают как сопутствующий эффект.

17.2. Средства, действующие преимущественно на проксимальный каналец

Таким диуретиком является ингибитор карбоангидразы *ацетазоламид* (Диакарб). Ингибирование карбоангидразы нарушает процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов

бикарбонатов в крови и тканях. Вместе с тем нарушается и реабсорбция ионов Na^+ на уровне Na^+ , H^+ -обменника на апикальной мембране. Диуретический эффект сопровождается повышением pH мочи и смещением кислотно-щелочного баланса крови в сторону ацидоза. Ацетазоламид оказывает слабое диуретическое действие. Ингибируя карбоангидразу тканей глаз, он уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и применяется при глаукоме, ингибируя карбоангидразу в тканях мозга — уменьшает продукцию спинномозговой жидкости и применяется для снижения внутричерепного давления при эпилепсии. Показаниями к применению являются также отечный синдром (в сочетании с алкалозом) при заболеваниях печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

17.3. Средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

В эту группу средств входят тиазидные и тиазидоподобные диуретики *гидрохлоротиазид* и *индапамид*. Их фармакологический эффект обусловлен способностью подавлять сочетанный транспорт ионов Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану в дистальном канальце. Вместе с тем они повышают реабсорбцию ионов Ca^{2+} , что, по-видимому, связано с понижением концентрации ионов Na^+ в эпителиальных клетках канальца и активацией функции Na^+ , Ca^{2+} -АТФазы на базальной мембране. Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие при любых смещениях pH крови: они равноэффективны и при ацидозе, и при алкалозе. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики показаны при застойных явлениях в малом и большом кругах кровообращения, при сердечной недостаточности, циррозах печени с явлениями портальной гипертензии, при гипертонической болезни, отеках вследствие нефропатии, пре- и эклампсии, нефролитиазе с явлениями гиперкальциурии, при сахарном (нефрогенном) диабете, в ряде случаев при глаукоме. При длительном применении таких диуретиков возможно нарушение ионного баланса: гипокалиемия, гипомagneмия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия, гипохлоремический ацидоз. С целью предотвращения гипокалиемии и гипомagneмии диуретики этой группы следует назначать в комбинации с препаратами калия и магния (Панангин, Аспаркам). Кроме того, при длительном приеме этих диуретиков могут возникнуть гиперурикемия и учащение приступов подагры. Это обусловлено усилением реабсорбции мочевой кислоты в проксимальном канальце, а также повышением ее концентрации в плазме крови при снижении объема циркулирующей жидкости. Иногда могут отмечаться тошнота, понос, общая слабость, аллергические реакции и даже снижение потенции.

17.4. Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле

К петлевым диуретикам относятся *фуросемид* и *торасемид*. Препараты этой группы являются наиболее мощными диуретиками. Их быстрый и очень сильный диуретический эффект позволяет с успехом применять их при многих неотложных состояниях: отеке легких, отеке мозга, при острых отравлениях в качестве средств для форсированного диуреза. Петлевые диуретики нарушают совместную реабсорбцию (ко-транспорт) Na^+ - K^+ - 2Cl^- , а также реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, селективно блокируя транспортную систему, осуществляющую активный перенос этих электролитов внутрь клетки. Петлевые диуретики одинаково эффективны при любых колебаниях кислотно-щелочного баланса крови. При энтеральном применении фуросемид проявляет свое действие уже через 30 мин и диуретический эффект продолжается 5–6 ч. Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность и его действие более продолжительно. Диуретический эффект развивается примерно через час после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3–6 ч, и длится от 8 до 10 ч. Петлевые диуретики повышают токсичность сердечных гликозидов, усиливают нефротоксическое и ототоксическое действие антибиотиков — аминогликозидов. Побочные эффекты: гипокалиемия, гипомagneмизация, гипокальциемия, гиперурикемия, гипергликемия. С целью предотвращения гипокалиемии и гипомagneмизации их следует назначать в комбинации с препаратами калия и магния или употреблять пищу с большим содержанием этих ионов. Другими побочными эффектами длительного приема этих диуретиков могут быть ухудшение слуха, парестезия, фотосенсибилизация кожи, кожные высыпания.

17.5. Средства, действующие на конечную часть дистального канальца и собирательные трубочки

К этой группе калийсберегающих диуретиков относится антагонист альдостерона *спиронолактон*. Он оказывает слабый диуретический эффект, но занимает особое место среди диуретических средств, поскольку способен усиливать выведение ионов Na^+ без одновременной экскреции с мочой ионов K^+ . Он не нарушает кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH. Диуретический эффект спиронолактона развивается медленно, выражен весьма умеренно и начинается проявляться спустя 2–5 суток после начала приема. Возможные побочные эффекты: гиперкалиемия, спазмы скелетных мышц, тошнота, рвота, диарея, головная боль.

17.6. Средства, действующие на всем протяжении нефрона

Эту группу диуретиков представляют осмотически активные вещества. К ним относится *маннитол*. Диуретический эффект маннитола связан с его способностью повышать осмотическое давление крови после попадания в системное кровообращение, а также поддерживать высокое осмотическое давление в просвете нефрона. Повышение осмотического давления крови приводит к выходу воды из тканей в кровь, поэтому маннитол оказывает дегидратирующее действие. Повышение осмотического давления в нефроне препятствует реабсорбции воды особенно в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках. Показания к применению: отек мозга, тяжелые приступы глаукомы, олигурия при травмах, ожогах, форсированный диурез. Побочные эффекты: сухость во рту, слабость, тахикардия, судорожные реакции.

Некоторые сборы лекарственных растений: *толокнянка лист*, *хвощ полевого трава*, *брусники лист*, *ортосифона тычиночного лист* обладают мочегонным эффектом и применяются при заболеваниях почек, а также при нетяжелых отеках.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

Текучесть крови является физиологическим состоянием и обеспечивается динамическим равновесием двух противоположных процессов: свертывания крови и системы фибринолиза.

Гемостаз (от греч. *hemo* — кровь, *stasis* — остановка) — это сложная биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови в сосудистом русле, с другой — остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки.

Механизмы, обеспечивающие остановку кровотечения

1. *Спазм сосудов* — немедленная реакция, возникающая в ответ на повреждение сосудистой стенки. Ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови в месте повреждения сосуда.

2. *Адгезия тромбоцитов* — способность тромбоцитов прилипать к поверхности поврежденного эндотелия сосуда. Этот процесс инициируется коллагеном субэндотелиального слоя сосуда и фактором Виллебранда.

3. *Агрегация тромбоцитов* — объединение тромбоцитов в конгломераты различной величины и плотности.

4. *Свертывание крови* — конечный процесс перехода растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, который заполняет пространство между тромбоцитами, придавая прочность тромбоцитарному тромбу.

5. *Система фибринолиза* — активация фибринолиза приводит к удалению из просвета сосуда тромботических масс, восстанавливая полноценный кровоток.

При повреждении эндотелия сосуда в просвет сосуда выступают волокна коллагена, в результате чего тромбоциты связываются с коллагеном и фактором Виллебранда через гликопротеиновые рецепторы, расположенные на их мембране. Взаимодействие с коллагеном вызывает активацию тромбоцитов. Активированные тромбоциты приобретают сферическую форму с псевдоподиями и выделяют вещества (тромбоксан A_2 , АДФ, серотонин, норадреналин), способные усиливать агрегацию тромбоцитов. Эти вещества связываются со специфическими рецепторами, расположенными на мембране тромбоцита. Эти рецепторы посредством G-белков повышают активность вторичных мессенджеров, что в конечном результате приводит к повышению уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Повышенный уровень

Ca^{2+} в тромбоцитах активирует рецепторы гликопротеинов IIb и IIIa. Активированные рецепторы гликопротеинов IIb/IIIa приобретают способность связываться с нитями фибрина, что придает тромбу дополнительную прочность. Предшественником фибрина является фибриноген, который образуется в сложной цепи аутокаталитических реакций. Основные участники данного процесса — белки плазмы крови, называемые факторами свертывания крови. Факторы свертывания крови синтезируются в печени и в виде проферментов поступают в системный кровоток, где при необходимости переходят в активное состояние. Для каждой такой реакции нужен неактивный фактор и активный фактор, образовавшийся на предыдущем этапе свертывания; для многих реакций необходим также белковый кофактор, Ca^{2+} и поверхность, на которой будет идти реакция. В роли поверхности выступают сами тромбоциты. На последней стадии свертывания крови под действием тромбина фибриноген переходит в фибрин. Фибрин заполняет пространство между тромбоцитами, придавая прочность тромбоцитарному тромбу (рис. 18.1).

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови взаимосвязаны. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов в артери-

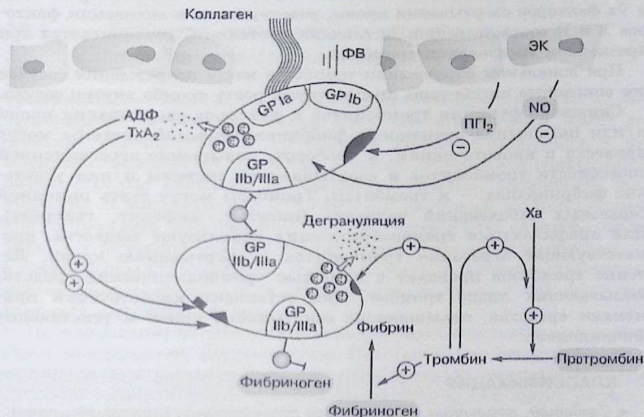


Рис. 18.1. Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки:

ЭК — эндотелиальная клетка; ФВ — фактор Виллебранда; Ха — фактор Стюарта—Прауэра, компонент активатора протромбина; TxA_2 — тромбоксан A_2 ; PG_2 — простагландин I_2 (простаггелин); NO — эндотелиальный релаксирующий фактор; GP — гликопротеины; GP IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa

ях, где скорость кровотока высокая. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

Последующая судьба тромба зависит от активности системы фибринолиза, которая активируется при образовании тромба. При этом неактивный пламиноген (профибринолизин) переходит в активный плазмин (фибринолизин), который обеспечивает растворение (лизис) тромба, восстанавливая кровоток.

Существуют механизмы, с помощью которых интактная клетка сосудов препятствует активации тромбоцитов и свертыванию крови.

В эндотелии синтезируются *простаглицлин* — производное арахидоновой кислоты и *эндотелиальный релаксирующий фактор*, ингибирующие агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов. При повреждении эндотелия сосуда синтез этих веществ снижается, что приводит к доминированию веществ, стимулирующих агрегацию.

Там же синтезируется *гепарансульфат* — протеогликан, повышающий активность антитромбина III — белка плазмы крови, который ингибирует факторы свертывания крови.

Ингибитор пути тканевого фактора связывает сначала фактор Ха, а затем комплекс фактор VIIa — тканевой фактор и таким образом ограничивает образование фактора Ха.

Активированный протеин С — профермент плазмы, синтезируемый в печени при участии витамина К, является ингибитором VIIa и Va факторов свертывания крови, участвующих в активации факторов X и II соответственно. Активация протеина С увеличивается при чрезмерном образовании тромбина.

При локальном образовании тромбов в месте повреждения сосудов все описанные ингибиторы препятствуют росту тромба внутри сосуда.

Снижение функции тромбоцитов и факторов свертывания крови и/или повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровотечениям, и наоборот, повышение агрегационной способности тромбоцитов и свертывающей системы и/или угнетение фибринолиза — к тромбозам. Тромбозы могут стать причиной серьезных заболеваний человека (инсульт, инфаркт, гангрена). Для профилактики тромбообразования используют вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Лечение тромбозов проводят с помощью тромболитических средств, вызывающих лизис тромбов. Для остановки кровотечений применяют средства, повышающие свертывание крови и угнетающие фибринолиз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов (антиагреганты):
 - средства, угнетающие циклооксигеназу: ацетилсалициловая кислота;
 - средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы: эпопростенол;

- средства, блокирующие пуриnergические рецепторы тромбоцитов: клопидогрел, тиклопидин;
- средства, блокирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов: дипиридабол;
- средства, блокирующие гликопротеиновые Pb/IIIa -рецепторы: абциксимаб, эптифибатид.
- Средства, влияющие на свертывание крови:
 - средства, понижающие свертывание крови:
 - антикоагулянты прямого действия: гепарин натрия стандартный и низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция);
 - антикоагулянты непрямого действия: варфарин;
 - средства, повышающие свертывание крови (гемостатики): препараты витамина К (викасол), тромбин, губки гемостатические.
- Средства, влияющие на фибринолиз:
 - фибринолитические средства: стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза;
 - антифибринолитические средства: аминокaproновая кислота.

18.1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

Тромбоциты — небольшие по размеру форменные элементы крови. Тромбоциты человека не имеют ядер, их количество в крови составляет $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоциты способны прилипать к чужеродной поверхности (адгезия), а также склеиваться между собой (агрегация) под влиянием разнообразных причин. Тромбоциты продуцируют и выделяют ряд биологически активных веществ: серотонин, адреналин, норадреналин и т. д. Тромбоциты способны выделять из клеточных мембран арахидоновую кислоту и превращать ее в тромбоксаны (Tx), которые, в свою очередь, повышают агрегационную активность тромбоцитов. Эти реакции происходят под действием фермента циклооксигеназы.

Противоположное действие оказывают эндотелиальные клетки, которые продуцируют простациклин. Простациклин, стимулируя простациклиновые рецепторы тромбоцитов, снижает содержание в них Ca^{2+} , тем самым препятствуя активации гликопротеиновых рецепторов Pb/IIIa , необходимых для агрегации тромбоцитов (связывания их друг с другом с помощью нитей фибрина).

Таким образом, основная направленность действия антиагрегантов, которые применяются в клинической практике, связана со снижением уровня Ca^{2+} в тромбоцитах (рис. 18.2).

Ацетилсалициловая кислота повышает фибринолитическую активность плазмы крови и снижает концентрацию витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).

Как антиагрегант ацетилсалициловую кислоту применяют для профилактики острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет и т. д.), для профилактики ишемического инсульта, при стабильной и нестабильной стенокардии, для предупреждения образования тромбозов периферических сосудов, сосудов головного мозга, а также профилактики тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств (аортокоронарного шунтирования, ангиопластики, стентирования коронарных артерий) и тромбоэмболии легочной артерии. Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, бронхиальная астма, обусловленная приемом салицилатов и других НПВС, выраженная почечная недостаточность, беременность, период лактации.

18.1.2. Средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы

Эпопростенол — препарат простаглицдина I_2 . Действие эпопростенола противоположно действию тромбоксана A_2 и направлено на снижение агрегации тромбоцитов. Эпопростенол стимулирует простаглицлиновые рецепторы тромбоцитов и повышает активность аденيلاتциклазы. В результате снижается уровень Ca^{2+} в тромбоцитах и, как следствие, происходит снижение их агрегации. Период полувыведения эпопростенола около 5 мин, поэтому действие его непродолжительно. Препарат вводят инфузионно.

Показания к применению: профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении и лечении первичной легочной гипертензии. Побочные эффекты: головная боль, тошнота, головокружение, гипотензия, тревожность, некардиогенный отек легких.

18.1.3. Средства, блокирующие пуринергические рецепторы тромбоцитов

Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, который избирательно и необратимо блокирует связывание АДФ с пуринергическими $2PY_{12}$ -рецепторами тромбоцитов. В результате устраняется АДФ-индуцированная активация гликопротеиновых Pb/IIa -рецепторов тромбоцитов. Вследствие необратимого действия невосприимчивость тромбоцитов к стимуляции АДФ сохраняется на протяжении всего их жизненного цикла. Этим и объясняется его действие на протяжении 7–10 дней после отмены препарата. При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг снижение агрегации тромбоцитов наблюдается в первые дни. Максимальный эффект наблюдается на 3–7-й день приема.

Клопидогрел назначают при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при аортокоронарном шунтировании, ангиопластике, нарушений мозгового кровообращения. Побочные эффекты: диспептические расстройства, кожные высыпания, головная боль, головокружения. Опасными, но редкими осложнениями являются нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Тиклопидин также является пролекарством и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Препараты различаются активностью: тиклопидин в дозе 500 мг эквивалентен клопидогрелу в дозе 75 мг. Побочные эффекты такие же, как у клопидогрела.

18.1.4. Средства, блокирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов

Дипиридамол — вазодилатирующее и антиагрегантное средство. Механизм антиагрегантного действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы в тромбоцитах и повышением уровня цАМФ (рис. 18.3). Увеличение содержания цАМФ приводит к снижению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и препятствует экспрессии гликопротеиновых рецепторов Pb/IIIa . Кроме того, дипиридамол тормозит захват аденозина эритроцитами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами. Это приводит к увеличению уровня аденозина в крови и усиливает сти-

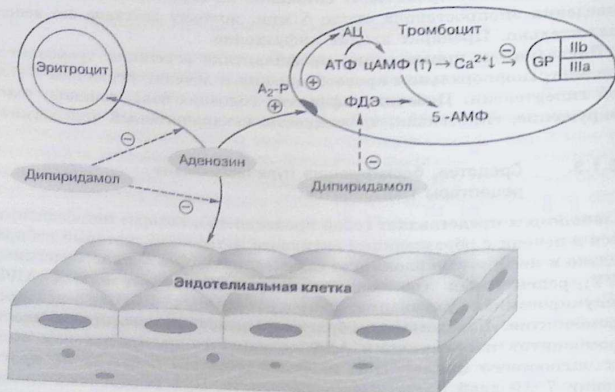


Рис. 18.3. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола:
 $\text{A}_2\text{-P}$ — аденозиновый A_2 -рецептор; ФДЭ — фосфодиэстераза;
 АЦ — аденилатциклаза; GP IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa

мулирующее действие на аденозиновые A_2 -рецепторы. В результате в тромбоцитах повышается уровень цАМФ и снижается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} . Вазодилатирующее действие дипиридамола связано с тем же механизмом, но локализованным в гладкомышечных клетках сосудов.

Показаниями к применению дипиридамола являются профилактика артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболии, ишемической болезни сердца, профилактика и лечение нарушений мозгового кровообращения. Препарат используется в комплексной терапии нарушений микроциркуляции. Побочные эффекты: головная боль, головокружения, кожные сыпи, синдром обкрадывания, артериальная гипотензия, редко — тромбоцитопения, кровотечения.

18.1.5. Средства, блокирующие гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы

Абциксимаб представляет собой Fab-фрагмент химерных моноклональных антител к гликопротеинам IIb/IIIa. Абциксимаб необратимо блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов и нарушает их связывание с нитями фибрина. Препарат вводят только парентерально.

Применяется для профилактики ишемии миокарда. Препарат желательно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой и гепарином. Побочные эффекты: кровотечения (в течение первых 36 ч), тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, гипотония, тошнота, рвота, аллергические реакции и т. д.

Эптифибатид — синтетический блокатор гликопротеиновых рецепторов, предупреждает связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов, обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов. Препарат вводят в/в инфузионно. Антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 6–12 ч после прекращения введения.

Показания к применению: нестабильная стенокардия, профилактика инфаркта миокарда, проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения. Противопоказания: гиперчувствительность, геморрагический диатез.

18.2. Средства, влияющие на свертывание крови

В процессе свертывания крови сопряжены два физиологических механизма: клеточный и плазменный механизмы гемостаза. Клеточный механизм гемостаза обеспечивает адгезию и агрегацию форменных элементов крови и способствует выделению из них веществ, активирующих каскадный процесс свертывания крови за счет плазменных

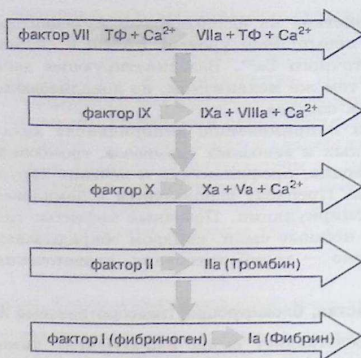


Рис. 18.4. Схема активации свертывания крови при повреждении сосудистой стенки. Комплекс VIIa + TФ + Ca²⁺ активирует факторы X и IX (TФ — тканевой фактор). Комплекс IXa + VIIa + Ca²⁺ дополнительно активирует фактор X. Комплекс Xa + Va + Ca²⁺ (протромбиназа) способствует превращению протромбина в тромбин

факторов гемостаза. Плазменные факторы свертывания крови представляют собой белки плазмы крови, которые циркулируют в неактивном состоянии, но последовательно активируются в процессе свертывания крови (рис. 18.4).

18.2.1. Средства, понижающие свертывающую способность крови (антикоагулянты)

Антикоагулянты, используемые в клинической практике, или ингибируют активные факторы свертывания непосредственно в крови, или нарушают их образование в печени. Поэтому их разделяют на 2 группы.

Антикоагулянты прямого действия

Гепарин — сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Гепарин образуется тучными клетками во многих тканях; в больших количествах его содержат печень, легкие, слизистая оболочка кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получают смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой (от 3000 до 40 000 Д). Гепарин оказывает действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом антитром-

бином III. Антитромбин III (гликопротеин плазмы крови) ингибирует сериновые протеазы, к которым относятся факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa и Xa (а также XIa и XIIa). Процесс инактивации факторов под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин вызывает конформационные изменения в молекуле антитромбина III, что приводит к ускорению этого процесса примерно в 1000 раз. Основное действие комплекса гепарин — антитромбин III направлено против тромбина и фактора Xa, но механизмы ингибирования этих факторов имеют некоторые различия. Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Xa комплексом гепарин — антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином. Фракция гепарина с относительно короткой полимерной цепью (менее 18 сахаридных единиц) не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин, поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие в основном связано с инактивацией фактора Xa и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин.

Кроме влияния на свертывание крови снижает уровень липидов в крови вследствие активации липопротеинлипазы (этот фермент гидролизует триглицериды), подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток.

Гепарин плохо всасывается при введении внутрь, поэтому его вводят в/в, иногда п/к. При внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается 2–6 ч. При подкожном введении гепарин начинает действовать через 1–2 ч, продолжительность действия составляет 8–12 ч (назначают 2–3 раза в сутки). Гепарин метаболизируется в печени и выводится почками.

Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении.

В стоматологии гепарин используется местно в виде гепариновой мази в комплексной терапии гингивита, пародонтита, хейлита, посттравматических гематом челюстно-лицевой области для улучшения микроциркуляции, уменьшения воспаления и боли, стимуляции регенерации. Побочные эффекты: кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения), остеопороз, аллергические реакции.

Эноксапарин натрия и *надропарин кальция* относятся к низкомолекулярным (фракционированным) гепаринам и представляют собой фрагменты гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д. Эти препараты, как и гепарин, действуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от гепарина следующими свойствами:

- в большей степени угнетают активность фактора Ха, чем фактора Па (тромбин);
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины — около 90%, стандартный гепарин — 20%);
- действуют более продолжительно, что позволяет вводить их 1–2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов, поэтому реже, чем стандартный гепарин, вызывают тромбоцитопению;
- реже вызывают остеопороз.

Низкомолекулярные гепарины вводят подкожно и применяют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (особенно после хирургических вмешательств), для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Низкомолекулярные гепарины, как и препараты нефракционированного гепарина, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. Низкомолекулярные гепарины в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызвать аллергические реакции. Антагонист гепарина — протамин сульфат нейтрализует гепарин, образуя с ним нерастворимый комплекс, применяется для прекращения действия гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

Антикоагулянты непрямого действия

Эти препараты, в отличие от гепарина, не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибируют в печени синтез белков плазмы крови, зависящих от витамина К — фактора II (протромбина), факторов VII, IX и X (рис. 18.5).

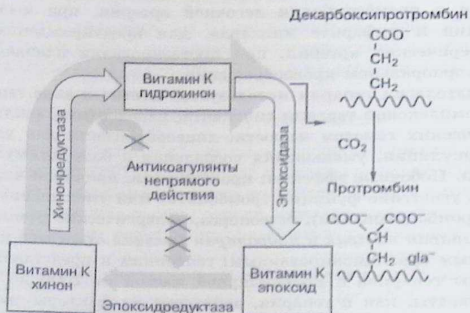


Рис. 18.5. Механизм действия витамина К и антикоагулянтов непрямого действия

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу. Их действие характеризуется латентным периодом.

Антикоагулянт непрямого действия *варфарин* применяется для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий (тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Вводят внутрь в виде таблеток. Эффект наступает через 2–3 суток и сохраняется 2–4 суток после прекращения приема. Наиболее частыми осложнениями при применении антикоагулянтов непрямого действия являются кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении аспирина и других антиагрегантов. Возможны и другие побочные эффекты: аллергические реакции, диарея, дисфункция печени, некроз кожи.

В стоматологии варфарин применяют для профилактики и лечения тромбозов лицевых вен и кавернозного синуса. У пациентов, принимающих не прямые антикоагулянты, повышается риск развития кровотечений при выполнении стоматологических процедур, сопровождающихся кровоточивостью.

18.2.2. Средства, повышающие свертываемость крови

Средства, повышающие свертываемость крови (гемостатики), применяют для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений.

Витамин К необходим для синтеза в печени протромбина (фактора II) и факторов свертывания крови VII, IX и X.

Препарат витамина К *викасол* применяется внутрь и внутримышечно. Эффект развивается через 24 ч. Показания к применению: предупреждение или остановка кровотечений, вызванных недостаточностью витамина К. Отрицательные эффекты: аллергические реакции (сыпь, зуд, эритема, бронхоспазм).

В стоматологии гемостатики используют для остановки кровотечений и их профилактики в полости рта (после экстракции зуба и стоматологических процедур).

Тромбин и *гемостатические губки* в стоматологической практике используют местно для остановки кровотечений во время и после операций на челюстно-лицевой области, при кюретаже пародонтальных карманов, после удаления зуба.

Для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений используют также препараты лекарственных растений: крапивы листья, тысячелистника, горца перечного, пастушьей сумки траву и др.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) продуцируется эндотелиальными клетками, вызывает частичный протеолиз плазминогена и превращение его в плазмин. ТАП имеет высокое сродство к фибрину и поэтому быстрее активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. ТАП действует только внутри тромба, поскольку в крови ТАП связан со специфическим ингибитором и практически не влияет на циркулирующий в крови плазминоген. Рекомбинантным препаратом ТАП является *алтеплаза*, которую вводят в/в при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (эффективны в первые 6–12 ч), тромбозом легочной артерии. Хотя алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения.

18.3.2. Антифибринолитические средства

Антифибринолитические средства применяют для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах. Для этих целей используют препараты, которые ингибируют активацию плазминогена, или прямые ингибиторы плазмина.

Аминокапроновая кислота связывается с плазминогеном и препятствует его превращению в плазмин. Кроме того, она препятствует действию плазмина на фибрин. Препарат вводят внутрь и в/в.

В стоматологии применяют в форме инъекций для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области.

Капрофер — комбинированный препарат, содержащий аминокaproновую кислоту и железа хлорид(III), представляет собой жидкость, которой пропитывают турунды или марлевые тампоны для введения в кровоточащие раны, каналы и зубодесневые карманы.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта характеризуются комплексом постоянных или периодически возникающих симптомов, имеющих определенную зависимость от экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Наиболее распространенные заболевания: язвенная болезнь, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы и др. Состояние, деятельность всех отделов ЖКТ находит отражение на слизистой оболочке полости рта. Это связано с морфо-функциональным единством слизистой оболочки полости рта и пищеварительного тракта. Некоторые изменения на слизистой оболочке полости рта могут четко указывать на нарушения органов и систем организма. Это имеет большое диагностическое значение для оказания помощи больным. Пациента направляют на консультацию, обследование и лечение к гастроэнтерологу.

19.1. Средства, влияющие на аппетит

Аппетит и чувство голода определяются активностью центра голода и центра насыщения, расположенных в гипоталамусе. Активность нейронов в центре голода контролируется норадренергическими нейронами, в центре насыщения — серотонинергическими. Стимуляция норадренергической передачи в головном мозге приводит к угнетению центра голода, а стимуляция серотонинергической передачи активирует центр насыщения.

19.1.1. Средства, стимулирующие аппетит

Аира корневища, одуванчика корень, полыни горькой настойка являются горечами — средствами растительного происхождения, содержащими гликозиды горького вкуса.

При раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки полости рта происходит рефлекторное усиление секреции пищеварительных желез. Действие горечей проявляется только на фоне приема пищи — непосредственно перед приемом пищи или во время еды. Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15–20 мин до еды. Под влиянием горечей усиливается также моторика желудка. Горечи применяют при гипоацидных и хронических атро-

фических гастритах, анорексии на почве нервных заболеваний, после оперативных вмешательств и т. п. Противопоказаны горечи при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите.

19.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигены) и применяемые для лечения ожирения

Сибутрамин стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и таким образом угнетает центр голода и стимулирует центр насыщения. Лечение сибутрамином должно осуществляться в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения.

Орлистат показан для лечения ожирения в сочетании с гипокалорийной диетой. Препарат ингибирует желудочно-кишечные липазы за счет образования ковалентной связи с активным радикалом серина желудочной и панкреатической липаз. Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. В результате этого непереваренные жиры не абсорбируются и не создают дефицит калорий. Побочные действия: маслянистые выделения из прямой кишки, жирный/маслянистый стул. Особые указания: не применяется при наличии синдрома хронической мальабсорбции и холестаза.

19.2. Рвотные и противорвотные средства

Рвота — это защитный акт, направленный на освобождение желудка от раздражающих и токсических веществ. Рвота возникает при возбуждении рвотного центра в продолговатом мозге. Возбуждение рвотного центра может возникать при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки и слизистой оболочки желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции хеморецепторов триггерной (пусковой) зоны, расположенной на дне IV желудочка. В рвотном центре отмечают высокую плотность M_1 -холинорецепторов; в триггерной зоне — D_2 - и $5-HT_3$ -рецепторов; в вестибулярных ядрах — M_1 -холинорецепторов и H_1 -гистаминовых рецепторов; в висцеральных афферентах, возбуждаемых стимулами от глотки и желудка, высока плотность $5-HT_8$ -рецепторов.

При возбуждении D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра возникает акт рвоты. При блокаде D_2 , $5-HT_3$ и H_1 -рецепторов развивается противорвотный эффект (рис. 19.1)

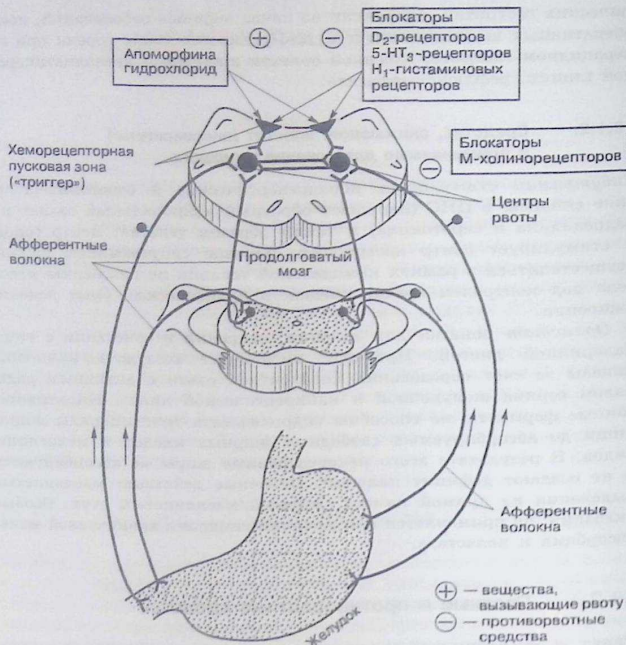


Рис. 19.1. Группы препаратов, оказывающих рвотное и противорвотное действие

19.2.1. Рвотные средства

Апоморфина гидрохлорид — полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Апоморфин оказывает выраженное стимулирующее влияние на дофаминовые D₂-рецепторы триггерной зоны. После подкожного введения апоморфин быстро проникает в мозг. Рвота развивается через 5–10 мин. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Применяется при острых отравлениях, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма. Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, открытые формы туберкулеза легких, легочные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органические заболевания ЦНС.

В качестве рвотных средств используются также механические раздражители (например, введение пальца в глотку) или раздражающие растворы (солевой раствор) в качестве средств неотложной терапии для освобождения желудка от токсического агента. Эту процедуру проводят при отсутствии эрозии ЖКТ и невозможности промывания желудка.

19.2.2. Противорвотные средства

Метоклопрамид проникает через ГЭБ, блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы и серотониновые 5-НТЗ-рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Оказывает центральное противорвотное действие, успокаивает икоту, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулирует моторику желудка, снижает тонус пилорического сфинктера (прокинетическое действие). Показания: тошнота, рвота, связанная с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков), рвота беременных. Препарат также применяют при задержке эвакуации содержимого желудка. Применяется внутрь, в тяжелых случаях парентерально. Начало эффекта через 5–15 мин. Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, перфорация желудка или кишечника, дискинезия мышц тела (вследствие лечения нейролептиками), кормление грудью. Побочные эффекты: диарея, метеоризм, гиперпролактинемия, аменорея, гинекомастия.

Домперидон — селективный блокатор дофаминовых D_2 -рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие. В отличие от метоклопрамида плохо проникает через ГЭБ и не вызывает типичных для последнего центральных побочных эффектов. Показания: диспептический синдром, тошнота и рвота различного происхождения (функциональная, органическая, вследствие инфекции, нарушения диеты, рентгенотерапии, лекарственной терапии, особенно антипаркинсоническими дофаминергическими средствами). Как гастрокинетик применяют при задержке эвакуации содержимого желудка. Противопоказания: гиперчувствительность, желудочно-кишечное кровотечение, возраст до 5 лет. Побочные действия: гинекомастия, галакторея, аллергические реакции.

Ондансетрон, гранисетрон, тропisetрон блокируют центральные и периферические серотониновые 5-НТЗ-рецепторы, предупреждают и устраняют рвоту, связанную с химиотерапией и лучевой терапией злокачественных новообразований. Противопоказания: гиперчувствительность, I триместр беременности, кормление грудью. Побочные действия: головная боль, запор, головокружение, ощущение жара и прилива крови.

В отличие от метоклопрамида блокаторы серотониновых 5-НТЗ-рецепторов не вызывают эндокринных изменений и нарушений двигательной активности.

Меклозин — блокатор центральных H_1 -гистаминовых рецепторов, устраняет рвоту, вызванную морской и воздушной болезнью, а также лучевой терапией. Эффект развивается быстро и продолжается около 24 ч.

«Аэрон» — смесь камфарно кислых солей алкалоидов скополамина и гиосциамина, оказывающих центральное и периферическое М-холиноблокирующее действие. Применяется для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, внезапных приступов головокружения. Противопоказан при глаукоме. При употреблении возможно возникновение жажды, сухости во рту и горле.

В стоматологии противорвотные средства могут применяться для предупреждения рвоты, возникшей во время проведения стоматологических манипуляций.

19.3. Антацидные и антисекреторные средства

Некоторые изменения слизистой оболочки полости рта, такие как обложенность языка (обусловлено нарушением отторжения ороговевающих эпителиальных клеток нитевидных сосочков языка) или десквамация языка на дорсальной поверхности (повышенное слущивание нитевидных сосочков), проявляются при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Повреждение целостности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникает под воздействием желудочного сока в результате нарушения равновесия между агрессивной соляной кислотой и нейтрализующей ее слизью. Описанные ниже группы средств предупреждают или устраняют это нарушение.

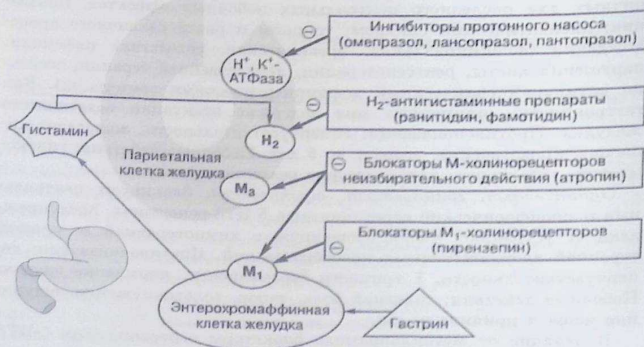


Рис. 19.2. Локализация действия антисекреторных средств: M_1 , M_3 — М-холинорецепторы, H_2 — гистаминовые рецепторы

19.3.1. Антацидные средства

Антацидные средства (от греч. *anti* — против, лат. *acidum* — кислота) — ЛС, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. К ним относятся: *натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, алюминия гидроокись, алюминия фосфат, магнезия гидроксид*. В медицинской практике применяются комбинированные антацидные средства: Альмагель, Маалокс, Гевискон, Фосфалюгель и др. Помимо антацидного действия многие из них оказывают обволакивающее, адсорбирующее, вяжущее действие.

Показания: лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагитов, гастритов с повышенной секрецией соляной кислоты, профилактика желудочно-кишечных кровотечений после длительного приема НПВС и глюкокортикоидов и т. д.

19.3.2. Антисекреторные средства

Антисекреторные средства (рис. 19.2) снижают образование соляной кислоты в желудке и по механизму действия делятся на блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, блокаторы M -холинорецепторов и ингибиторы протонного насоса (блокаторы H^+/K^+ -АТФазы)

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов *ранитидин* и *фамотидин* конкурентно блокируют индуцированное гистамином высвобождение кислоты париетальными клетками. Они оказывают выраженное антисекреторное действие — снижают базальную (в покое, вне приема пищи) секрецию соляной кислоты, уменьшают выделение кислоты в ночное время, тормозят выработку пепсина. Показания: хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, синдром Золлингера—Эллисона, симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Побочные действия: головная боль, депрессия, диарея, ухудшение выделительной функции печени, миалгия, гинекомастия, уменьшение всасывания витамина B_{12} . При применении препаратов последних поколений вероятность развития побочных эффектов снижается. Противопоказания: печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, кормление грудью, детский возраст.

Пирензепин уменьшает образование соляной кислоты, избирательно блокируя M_1 -холинорецепторы энтерохромаффинных клеток желудка. Он оказывает также цитопротективное действие, которое связано с улучшением микроциркуляции в слизистой желудка и подавлением интрагастрального протеолиза (процесс ферментативного разложения белков). Применение: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение из эрозий и изъязвлений в верхних отделах ЖКТ. Побочные эффекты проявляются сухостью во рту, спазмом аккомодации, диареей.

Омепразол, лансопразол и пантопразол ингибируют фермент H^+/K^+ -АТФазу (протонный насос), находящийся на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Фермент H^+/K^+ -АТФаза осуществляет перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка, и поэтому ингибирование этого фермента приводит к угнетению секреции кислоты. Препараты применяют 1 раз в сутки. Продолжительность действия связана с необратимым ингибированием протонного насоса и со скоростью обновления фермента (50% молекул H^+/K^+ -АТФазы обновляется у человека в течение 30–48 ч). Показания: язвенная болезнь и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в составе комбинированных схем для эрадикации *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера—Эллисона. Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский возраст. Побочные действия: тошнота, диарея, головная боль, головокружение, кожная сыпь и т. д.

19.4. Гастропротекторы

Гастропротекторы — средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока. Защитное действие осуществляется за счет активации естественных механизмов защиты слизистой оболочки или образования защитного барьера в области эрозии и язвы.

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E_1 . Стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов, кроме того, снижает секрецию HCl. Мизопростол связывается с рецепторами простагландинов париетальных клеток, угнетает секрецию HCl, уменьшает продукцию пепсина. Показания: эрозии ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ на фоне терапии ЛС, в том числе НПВС, гастропатия (профилактика и лечение). Противопоказания: нарушение функции печени, беременность, лактация, артериальная гипотензия, детский и юношеский возраст (до 18 лет), повышенная чувствительность к простагландинам. Побочные действия: диарея, абдоминальные спазмы, сокращение матки, нарушение менструального цикла, постклимактерическое кровотечение.

Сукральфат — основная алюминиевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной слизистой оболочки сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы. Защитная пленка удерживается на поверхности дефекта слизистой около 6 ч. Сукральфат снижает активность пепсина, адсорбирует забрасываемые в желудок желчные кислоты. Обладает локальными антацидными

свойствами, не влияя на pH всего желудочного содержимого, нейтрализует соляную кислоту в области язвы. Препарат не оказывает резорбтивного действия, выводится из организма в неизмененном виде. Сукральфат уменьшает число *H. pylori* и адгезию этих бактерий к слизистой оболочке желудка. Это может объяснить снижение частоты возникновения рецидивов язвы при его применении. Противопоказания: гиперчувствительность, непроходимость пищеварительного тракта, кровотечения в пищеварительном тракте, почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 4 лет). Побочные действия: запор, диспепсия, головокружение, сонливость, тошнота, сыпь, крапивница.

Висмута трикалия дицитрат — коллоидный препарат висмута, образующий в кислой среде защитную пленку на поверхности эрозий и язв. Стимулирует образование простагландина E_2 , увеличивает выработку защитной слизи. Угнетает развитие *H. pylori*. Противопоказания: выраженные нарушения функции почек, беременность, гиперчувствительность, грудное кормление. Побочные действия: потемнение кала, при длительном приеме возможно развитие запоров или поноса, головная боль, головокружение.

19.5. Средства, применяемые при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы

19.5.1. Гепатопротекторы

Гепатопротекторы (от греч. *hepatos* — печень и лат. *protection* — защита, покровительство) — препараты, защищающие печень, а также способствующие ее лечению и восстановлению. Показаниями к применению этих препаратов являются гепатит и цирроз печени. При эпидемическом гепатите диагностическое значение имеет появление желтушной окраски слизистой оболочки уздечки языка, нёба, выводящих протоков парных слюнных желез. Для больных с хроническими гепатитами, циррозом печени, желчнокаменной болезнью характерны горечь во рту и металлический привкус. Атрофический глоссит является симптомом гепатита, цирроза печени.

Адеметионин — природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. Участвует в важнейших метаболических процессах, например трансметилировании (адеметионин является основным источником метильных групп в головном мозге), которое является важным этапом биосинтеза многих биологически активных веществ, таких как креатин, холин, адреналин. В реакциях транссульфирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации). После декарбоксилирования участвует в процессах

аминопропилирования как предшественник полиаминов — путресцина (стимулятора регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом. Побочные эффекты: схваткообразные боли в желудке, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

Эссенциальные фосфолипиды представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержат фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Эссенциальные фосфолипиды встраиваются в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток, а ненасыщенные жирные кислоты улучшают функциональные свойства мембран, уменьшают их плотность, нормализуют проницаемость. Применение: заболевания печени и ее токсические поражения, при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени, как «медикаментозная защита» при применении лекарственных средств, поражающих печень, жировая дистрофия печени, цирроз печени. Побочные эффекты: тошнота, гастралгия (боли в желудке), аллергические реакции.

В качестве гепатопротекторов применяют также *расторопши пятнистой плодов экстракт* и *артишока листьев экстракт*.

19.5.2. Желчегонные средства

Желчегонные средства — лекарственные средства, повышающие секрецию желчи и/или способствующие ее выделению в двенадцатиперстную кишку. Эти средства применяются при холецистите, холангите и хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Противопоказаниями являются нарушения проводимости желчевыводящих путей (обструкционная желтуха).

Аллохол, холензим, лиобил, барбарис обыкновенный, бессмертник песчаный (Фламин), кукурузные рыльца, пижма обыкновенная (Танацехол), плоды шиповника (Холосас) относятся к холеретикам — стимуляторам желчеобразования. Они увеличивают количество секретируемой желчи, повышают осмотический градиент между желчью и кровью, что усиливает фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов, ускоряют ток желчи по желчным путям, снижают возможность выпадения в осадок холестерина. Таким образом, холеретики предупреждают образование желчных камней, усиливают переваривающую и двигательную активность тонкого кишечника.

Магния сульфат и *сорбитол* относятся к холекинетикам — препаратам, стимулирующим выведение желчи за счет повышения тонуса желчного пузыря и снижения тонуса желчных путей и сфинктера Одди.

Атропин, экстракт белладонны относятся к холелитикам (холе-спазмолитики) — препаратам, ослабляющим тонус желчных путей и улучшающим отток желчи.

19.5.3. Холелитолитические средства

Холелитолитические средства применяются для растворения холестериновых камней в желчном пузыре. В качестве холелитолитических средств применяют препараты хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот *хенофальк* и *урсофальк*.

Механизм действия этих препаратов связан с нарушением всасывания холестерина в кишечнике, а также подавлением синтеза холестерина в печени (вследствие угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), что приводит к уменьшению поступления холестерина в желчь. Это препятствует образованию новых камней. Кроме того, эти препараты образуют с холестерином жидкие кристаллы, что также способствует растворению желчных камней. Длительность лечения составляет от 3 месяцев до 2 лет.

Противопоказания к медикаментозному растворению желчных камней: острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков, толстого и тонкого кишечника, камни диаметром более 20 мм, болезни печени, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, беременность, нефункционирующий желчный пузырь.

19.5.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы

При недостаточности соляной кислоты, ферментов желудка и поджелудочной железы пища не может расщепляться на более простые компоненты (т. е. не идет процесс переваривания). Результатом этого могут быть многочисленные нарушения пищеварения. Данная группа препаратов назначается с целью заместительной терапии и восполняет недостаток пищеварительных ферментов в организме. В настоящее время применяются комбинированные препараты разного состава, содержащие ткани слизистой оболочки желудка, желчь, ферменты поджелудочной железы. К ним относятся: *фестал*, *мезим*, *креон*, *панзинорм*.

19.6. Слабительные средства

Слабительные средства — лекарственные средства, которые применяются для опорожнения кишечника (рис. 19.3). Используются для лечения запора (хроническая задержка опорожнения кишечника более чем на 48 ч) при сниженной моторной функции кишечника и заболеваниях прямой кишки (геморрой, анальные трещины). Также эти препараты назначают для опорожнения кишечника перед хирургической операцией и при пищевых отравлениях. Слабительные средства противопоказаны при кишечной непроходимости. Длитель-

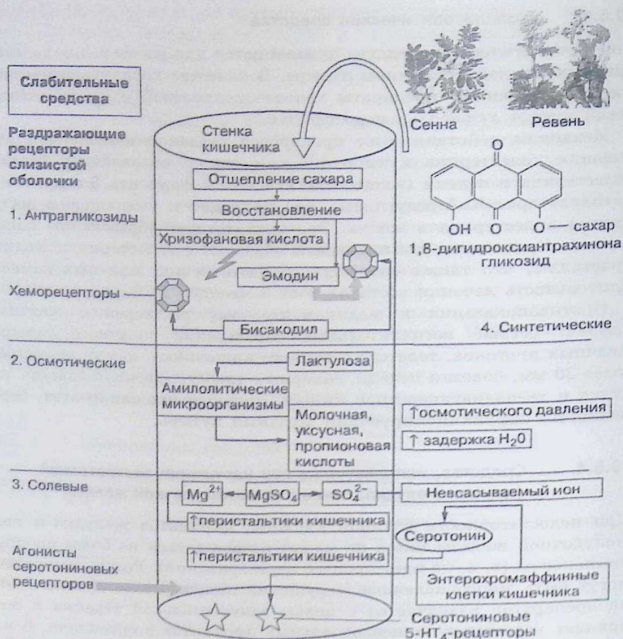


Рис. 19.3. Слабительные средства, вызывающие раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника

ное применение слабительных препаратов может вызвать серьезные нарушения: развитие диареи с метаболическими расстройствами, дегидратацию, снижение продукции кишечных ферментов, атонию толстого кишечника.

Сенаде (сеннозиды А и В) — слабительное средство, содержащее антрагликозиды листьев сенны (кассии), которые после отщепления сахара образуют в толстом кишечнике эмодин и другие производные антрацена. Эмодин и хризофановая кислота раздражают хеморецепторы толстого кишечника, вызывая более быстрое его опорожнение. Слабительный эффект развивается через 8–12 ч.

Ревеня корни, крушины кора содержат антрагликозиды, таногликозиды, хризофановую кислоту. Механизм действия аналогичен препаратам сенны.

Бисакодил относится к группе синтетических слабительных средств. Препарат оказывает слабительное действие, расщепляясь в щелочном содержимом кишечника и вызывая раздражение хеморецепторов. При приеме внутрь действует через 6–10 ч. При назначении в ректальных свечах эффект наступает в течение одного часа. Практически не всасывается из ЖКТ.

Лактулозу (Дюфалак) и *макрогол* (Фортранс) относят к осмотическим слабительным. Лактулоза расщепляется кишечной флорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты, которые приводят к снижению pH. Повышение осмотического давления вызывает увеличение объема кишечного содержимого. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника и оказывают влияние на консистенцию стула. Запор исчезает, и восстанавливается физиологический ритм опорожнения толстого кишечника. Лактулоза способствует размножению амилотических микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, снижает образование и всасывание азотсодержащих токсических веществ.

Высокомолекулярное соединение макрогол 4000 представляет собой линейный полимер, который посредством водородных связей удерживает молекулы воды. За счет этого увеличивается осмотическое давление и объем кишечного содержимого. Макрогол 4000 не абсорбируется в ЖКТ и не подвергается метаболизму. Препарат Фортранс применяют для очищения толстой кишки при подготовке пациента к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в толстой кишке.

Солевые слабительные *натрия сульфат*, *магния сульфат*, *карловарская соль* практически не всасываются после приема внутрь и в результате повышения осмотического давления удерживают воду в кишечнике, вызывают его растяжение, что приводит к увеличению перистальтики и учащению акта дефекации. Данную группу препаратов часто назначают при отравлениях, так как они способны задерживать всасывание токсинов из кишечника.

19.7. Антидиарейные средства

Антидиарейные средства уменьшают потерю воды и электролитов организмом, а также снижают частоту дефекации. Они представлены группой средств, угнетающих перистальтику кишечника, и группой адсорбирующих средств.

Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами кишечника, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, в связи с этим снижается перистальтика кишечника, повышается тонус анального сфинктера. Все эти эффекты способствуют увеличению времени прохождения кишечного содержимого, удержанию каловых масс и уре-

жению позывов к дефекации. Действие развивается быстро и продолжается 4–6 ч.

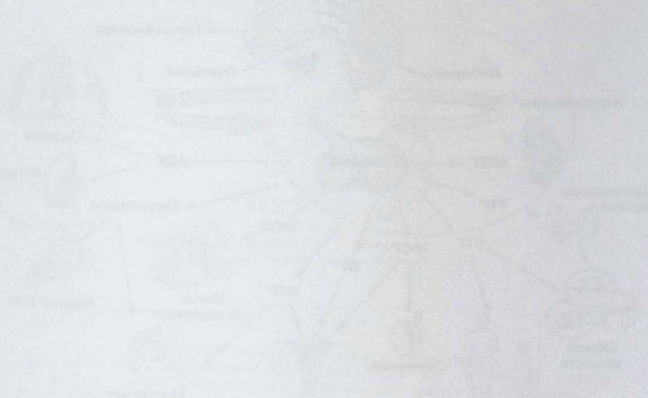
Активированный уголь обладает большой поверхностной активностью, обуславливающей способность связывать вещества. Препарат адсорбирует на своей поверхности газы, токсины, алкалоиды и др., уменьшает их всасывание и способствует выведению из организма. Не раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Специальная обработка (увеличение пористости) значительно увеличивает адсорбирующую поверхность угля.

Смектит диоктаэдрический обладает выраженными адсорбирующими и обволакивающими свойствами, оказывает протективное действие на слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника (стабилизирует слизистый барьер). Характеризуется незначительным эффектом набухания. В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника. Не всасывается из ЖКТ, выводится из организма в неизмененном виде. Показания к применению: острая и хроническая диарея.

19.8. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника

Данная группа лекарственных средств способствует восстановлению в кишечнике нормальной микрофлоры. Препараты применяются при угнетении нормальной микрофлоры кишечника антибиотиками широкого спектра действия и дисбактериозе. Восстановление нормальной микрофлоры (эубиоза) выполняется в два этапа: сначала на 7–10 дней назначаются антибиотики с учетом этиологии возбудителя дисбактериоза в верхних отделах тонкой кишки, а затем в течение 1–1,5 месяцев назначаются микробиологические препараты для реимплантации эубиотической микрофлоры: *Бифидумбактерин*, *Бификол*, *Лактобактерин*, *Линекс*. Эти средства принимаются 2–4 раза в день, их назначение приводит к заселению толстого кишечника сапрофитными бактериями — ацидофильными палочками, коли- и бифидобактериями и бациллами (*B. subtilis*, *B. licheniformis*).

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ



ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ, ИХ АНАЛОГИ И АНТАГОНИСТЫ

Гормоны (от греч. *hormáo* — побуждаю, привожу в движение) — биологически высокоактивные вещества, секретируемые специализированными клетками желез внутренней секреции и действующие на ткани организма через кровь, лимфу или межклеточную жидкость.

Гормоны играют важнейшую роль в гуморальной регуляции разнообразных функций организма (рис. 20.1):

- регулируют физиологические процессы;
- поддерживают целостность и постоянство внутренней среды;
- регулируют процессы роста, созревания и репродукции.

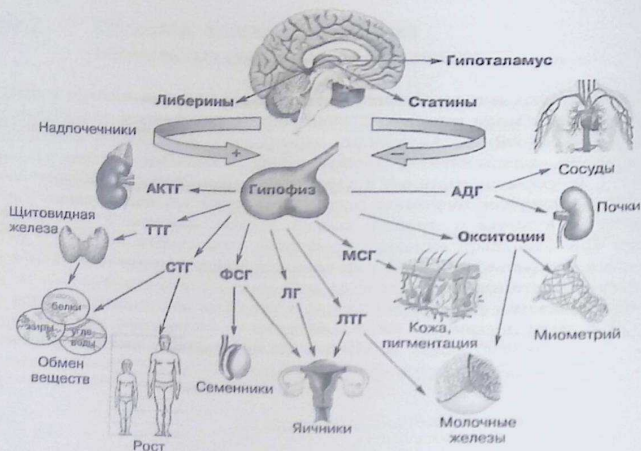


Рис. 20.1. Эндокринная регуляция жизнедеятельности органов и систем организма человека:

АКТГ — адренокортикотропный гормон; ТТГ — тиреотропные гормоны;
СТГ — соматотропный гормон; МСГ — меланоцитстимулирующий гормон;
АДГ — антидиуретический гормон.
Гонадотропные гормоны: ФСГ — фолликулостимулирующий;
ЛГ — лютеинизирующий; ЛТГ — лактотропный (пролактин)

Гормоны действуют через специфические чувствительные к ним рецепторы в определенных органах-мишенях и вызывают значительные физиологические изменения (рис. 20.2). Гормоны белкового и пептидного строения связываются со специфическими мембранными рецепторами, повышается активность аденилатциклазы и протеинкиназы, изменяются проницаемость цитоплазматических мембран и внутриклеточные процессы, активируется или тормозится специфическая активность ферментов. Молекулы стероидных гормонов липофильны, легко проникают в цитоплазму клетки, связываются с внутриклеточными цитоплазматическими рецепторами, образуют комплекс «стероид—рецептор», который проникает в ядро и оказывает влияние на транскрипцию генетической информации и транслацию биосинтеза полипептидных цепей белков.

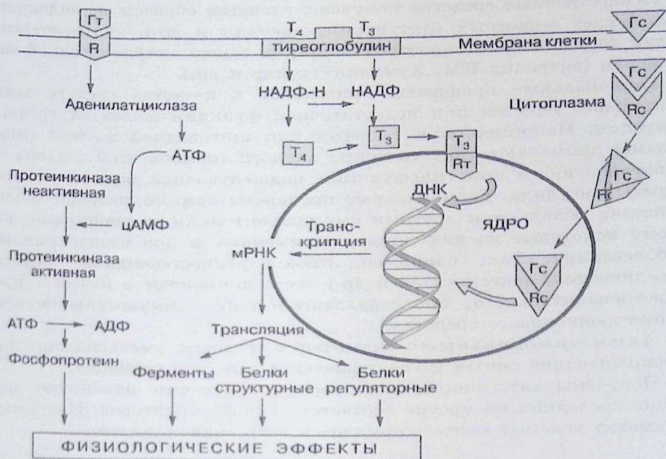


Рис. 20.2. Механизмы действия гормонов:

ГТ — гормоны полипептидной структуры (АКТГ, ТТГ, окситоцин, инсулин и др.); Т₄ (трийодтиронин) и Т₃ (тироксин) — тиреоидные гормоны; Гс — стероидные гормоны коркового слоя надпочечников; R — рецепторы для гормонов белковой и полипептидной структуры; R_c — рецепторы для гормонов стероидной структуры; R_t — рецепторы для тиреоидных гормонов

Регуляция гормональной секреции осуществляется несколькими связанными между собой механизмами. Под влиянием клеток коры головного мозга возбуждаются клетки гипоталамуса, которые вырабатывают «рилизинг-факторы», две группы гормонов — *либерины* (высвободители) и *статины* (угнетающие высвобождение) Либери-

рины стимулируют высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ), соматотропина, тиротропина и других тропных гормонов передней доли гипофиза, а статины угнетают их освобождение. Тропные гормоны передней доли гипофиза действуют на периферические эндокринные железы, которые вырабатывают свой специфический гормон, действующий на органы-мишени через рецепторы клеток. Например, АКТГ воздействует на корковое вещество надпочечников, и вырабатываются стероидные гормоны, тиреотропин — на щитовидную железу, при этом выделяются тиреоидные гормоны и т. д. Функция эндокринных желез регулируется по принципу обратной отрицательной связи.

Гормональными называются средства, действующие специфически идентично или подобно натуральным гормонам.

Лекарственные средства получают главным образом из эндокринных желез животных (питуитрин, инсулин и др.), синтетическим путем (преднизолон, синэстрол и др.), а также методом генной инженерии (актрапид НМ, ХумулинРегуляр и др.).

Гормональные препараты применяют в качестве средств заместительной терапии при недостаточной функции желез внутренней секреции. Например, при гипофункции щитовидной железы (микседеме) применяют синтетические аналоги гормона этой железы — левотироксин, а при гипофункции поджелудочной железы — препараты инсулина. Гормональные препараты помимо специфического действия обладают и другими фармакологическими свойствами, поэтому некоторые из них широко применяют и при неэндокринных заболеваниях. Так, например, глюкокортикостероидные средства (преднизолон, дексаметазон и др.) часто применяют в качестве противовоспалительного, противоаллергического, иммуносупрессивного и противошокового средства.

Антигормональными называются средства, уменьшающие или прекращающие синтез и специфическое действие гормонов.

Получены антагонисты ряда гормонов, которые блокируют действие последних на уровне соответствующих рецепторов. Например, тиамазол угнетает синтез гормонов в щитовидной железе.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Препараты гормонов белкового и полипептидного строения:**
 - препараты гормонов гипоталамуса: либерины, статины (рилизинг-факторы);
 - препараты гормонов гипофиза и их аналоги:
 - передней доли гипофиза: адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон, соматотропный гормон, гонадотропные гормоны;
 - задней доли гипофиза: окситоцин, адиурекрин;
 - препарат гормона эпифиза: мелатонин (Мелаксен);

- препараты гормонов щитовидной железы:
 - тиреоидин, левотироксин натрия (Эутирокс), Кальцитонин;
 - антититиреоидные препараты: тиамазол (Мерказолил), калия йодид;
- препараты гормонов паращитовидной железы: паратиреоидин;
- препараты гормона поджелудочной железы:
 - препараты инсулина: Актрапид НМ, НовоРapid Пенфилл, Лантус;
 - синтетические гипогликемические средства: глибенкламид (Манинил), гликвидон (Глюренорм), метформин (Глюкофаж), акарбоза.
- *Препараты гормонов стероидного строения:*
 - минералокортикоиды: дезоксикортикостерон ацетат (ДОКСА);
 - глюкокортикоиды (ГКС):
 - нефторированные: гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон;
 - фторированные: дексаметазон, триамцинолон (Кеналог);
 - для местного применения: флуоцинолон (Флуцинар);
 - препараты женских половых гормонов и их антагонисты:
 - эстрогены: этинилэстрадиол, гексэстрол (Синэстрол);
 - антагонист эстрогенов: кломифен;
 - гестагены: прогестерон;
 - антагонист гестагенов: мифепристон;
 - препараты мужских половых гормонов и их антагонисты:
 - тестостерон;
 - антагонист андрогенов: ципротерона ацетат;
 - анаболические стероиды: нандролон (Ретаболил).
- *Гормональные противозачаточные средства (контрацептивы):*
 - эстроген-гестагенные препараты: Логест, Силест, Жанин, Регивидон, Тризистон, Три-регол, Ярина;
 - гестагенные препараты: левоноргестрел (Постинор, Мирена, Микролют).

20.1. Препараты гормонов белкового и полипептидного строения

20.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза

Гипоталамус и гипофиз являются центральными звеньями в регуляции функционирования эндокринной системы, они вырабатывают пусковые гормоны. Гипофиз связан с гипоталамусом головного мозга в единую гипоталамо-гипофизарную систему. Полипептидные релизинг-факторы являются активаторами деятельности других желез. При увеличении уровня периферического гормона происходит тор-

можение секреции тропного гормона, т. е. возникает обратная отрицательная связь.

Адренокортикотропный гормон — полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Этот гормон оказывает стимулирующее влияние на корковое вещество надпочечников, способствует выработке гормонов группы глюкокортикоидов (кортизон, гидрокортизон) и действует через гормоны коры надпочечников. Поэтому действие АКТГ и глюкокортикоидов одинаково. Главные фармакологические свойства кортикотропина: понижение проницаемости стенки сосудов, противовоспалительное и десенсибилизирующее действие (понижение чувствительности организма при аллергических реакциях). АКТГ назначают при недостаточности коры надпочечников, возникающей в результате длительного применения глюкокортикоидных препаратов, для лечения воспалительных и аллергических болезней (ревматизм, бронхиальная астма, экземы, нейродермиты, полиартриты).

Соматотропный гормон — специфический стимулятор роста скелета и мягких тканей, влияет на трофические процессы, происходящие в тканях во время роста организма. Он участвует в регуляции всех видов обмена веществ, способствует оптимальному использованию клетками организма питательных веществ. Недостаточная продукция этого гормона у людей в детском возрасте приводит к задержке роста, к недоразвитию половых органов (гипофизарная карликовость), задерживается окостенение хрящей. Избыточное образование гормона роста в детском возрасте приводит к гигантизму (рост людей при этом достигает 2 м и более). Если гиперсекреция этого гормона возникает у взрослых людей, то развивается акромегалия (заметное увеличение костей стопы, кистей, пальцев, носа, подбородка, скулы).

Препарат этого гормона применяется в детском возрасте при задержке роста, связанной с недостаточностью эндогенного гормона роста (гипофизарной гипоплазией и др.), для лечения кахексии, остеопороза. Из побочных эффектов наблюдается расстройство слуха, аллергические реакции, отеки, акромегалия.

Ингибитором высвобождения соматотропного гормона является соматостатин. Он ингибирует высвобождение соматотропина, пролактина, инсулина, серотонина, пептидов желудка и поджелудочной железы. Показан соматостатин при акромегалии и гигантизме, кровотечениях в желудочно-пищеводных узлах, для купирования симптоматики опухолей гастро-энтеропанкреатической системы (инсулинома, гастринома), при острых панкреатитах. При применении часто возникают брадикардия, аритмия и колебания уровня глюкозы (гипер- или гипогликемия), боли в животе, головокружения, приливы к лицу.

К гонадотропным гормонам относятся *фолликулостимулирующий* и *лютеинизирующий гормоны*, пролактин. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует образование женских половых гормонов —

эстрогенов и активизирует рост и развитие фолликулов, у мужчин этот гормон стимулирует сперматогенез. Лютеинизирующий гормон действует на яичники, способствует созреванию фолликула и выходу из него яйцеклетки, под его влиянием образуется желтое тело. Лактотропный гормон стимулирует лактацию.

Задняя доля гипофиза самостоятельно гормоны не вырабатывает, а является депо нейросекретов гипоталамуса — окситоцина и вазопрессина.

Окситоцин — синтетический октапептидный аналог эндогенного гормона окситоцина. Окситоцин оказывает избирательное действие на миоэпителий, вызывая ритмические сокращения. В акушерской практике препарат широко используют при слабости родовой деятельности и для прекращения послеродовых маточных кровотечений.

Гормон **вазопрессин** обладает антидиуретическим действием, так как усиливает обратное всасывание воды, а также вызывает задержку в организме ионов натрия, хлора, калия. При отсутствии этого гормона развивается несахарный диабет, характеризующийся выделением из организма больших количеств мочи (до 6–8 л). Препараты этого гормона применяют также при энурезе (ночном недержании мочи) и при полиурии. При его применении могут развиваться кровотечения, головные боли, спазмы в животе, задержка жидкости.

20.1.2. Препараты гормона эпифиза

Гормоном эпифиза является мелатонин, играющий основную роль в механизмах циркадных (околосуточных) ритмов. Продукция мелатонина зависит от времени суток и снижается в светлое время суток, а увеличивается в темное. Синтетическим аналогом является препарат **мелатонин** (Мелаксен), который нормализует циркадные ритмы при десинхронозах, ускоряет адаптацию к быстрой смене часовых поясов. Препарат обладает антиоксидантными свойствами, проявляет иммуностимулирующее и снотворное действие. Ускоряет акт засыпания, количество ночных пробуждений, нормализует самочувствие после пробуждения. Применяется в качестве снотворного средства.

20.1.3. Препараты гормонов щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы регулируют обмен белков, жиров, углеводов, рост организма, теплопродукцию. Эти гормоны регулируют деятельность головного мозга, нервной и сердечно-сосудистой системы, половых и молочных желез, рост и развитие ребенка. Нарушения функции щитовидной железы особенно опасны в детском возрасте, у беременных и кормящих женщин. При гипофункции щитовидной железы, возникшей в детском возрасте, развивается кретинизм, характеризующийся задержкой физического и умственного развития.

При развитии гипопаратиреоза щитовидной железы у взрослого человека возникает микседема. Заболевание сопровождается снижением обмена веществ, урежением пульса, падением артериального давления, отеком кожи, снижением памяти и умственных способностей. Для лечения гипопаратиреоза щитовидной железы применяют препараты гормонов щитовидной железы.

Тиреоидин — порошок из высушенной щитовидной железы животных. Назначают тиреоидин внутрь при первичном гипотиреозе, кретинизме, микседеме, ожирении с явлениями гипопаратиреоза щитовидной железы, при эндемическом зобе.

Левотироксин натрия (Эутирокс) — синтетический левовращающий изомер тироксина. В печени и почках превращается в трийодтиронин и оказывает влияние на обмен веществ, развитие и рост тканей, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов. Применяется при гипотиреозе, эутиреоидном зобе и диффузном токсическом зобе, после резекции щитовидной железы (заместительная терапия). При передозировке этих препаратов наблюдается бессонница, повышенная возбудимость, тахикардия, одышка.

Кальцитонин — регулятор кальциево-фосфорного обмена. Гормон продуцируется С-клетками фолликулов щитовидной железы, при его применении подавляется декальцификация кости, ингибируется костная резорбция, препарат препятствует деструкции (процессу разрушения структуры) костной ткани, поэтому его применяют при остеопорозе, болезни Педжета (деформирующий остит), замедленном срастании костей при переломах, болях в костях и др. Побочные эффекты: повышение АД, головокружение, приливы крови, аллергические реакции.

20.1.4. Антитиреоидные средства

Другим нарушением является повышенная секреторная деятельность щитовидной железы — гипертиреоз, который лежит в основе довольно распространенного заболевания — диффузного токсического зоба (Базедова болезнь). При гиперфункции щитовидной железы обнаруживаются три основных симптома: увеличение объема щитовидной железы (зоб), пучеглазие (экзофтальм) и частые сокращения сердца (тахикардия). Кроме того, существенными признаками этого заболевания являются повышение основного обмена, температуры тела и мышечная слабость. Для лечения диффузного токсического зоба применяются: антитиреоидные средства или хирургическое удаление части железы.

Тиамазол (Мерказолил) — синтетический тиреостатический препарат, оказывающий антитиреоидное действие. Механизм действия препарата обусловлен угнетением активности фермента тиреоидной пероксидазы, участвующей в окислении йодидов в йод, что приводит к торможению йодирования тиреоглобулина и превращению дийод-

тирозина в T_3 и T_4 , при этом ускоряется выделение из щитовидной железы йодидов. Препарат понижает основной обмен веществ. Применяют для лечения диффузного токсического зоба. При применении этого препарата возможны нарушения системы крови (агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения) и аллергические реакции (сыпь на коже, отеки, боли в суставах, повышение температуры тела).

Калия йодид — неорганический нерадиоактивный йод. Фармакологические эффекты препарата зависят от применяемых доз и содержания йода в организме. При недостатке йода, гипотиреозе препарат возмещает его дефицит и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов. При исходно нормальном содержании йода в организме препарат по принципу обратной отрицательной связи угнетает секрецию тиреотропного гормона аденогипофизом. Это свойство может быть использовано для профилактики эндемического зоба. Накапливаясь в щитовидной железе, калия йодид защищает ее от действия радиации, препятствуя накоплению радиоактивного йода. Калия йодид используют для профилактики развития зоба при недостаточности йода. Побочные реакции: тахикардия, аллергические реакции и бессонница.

20.1.5. Препараты гормонов паращитовидных (околощитовидных) желез

Паращитовидные железы представляют собой четыре эпителиальных образования, включенные в капсулу щитовидной железы. В них синтезируется полипептидный гормон *паратгормон*, который регулирует содержание кальция и фосфора в крови и тканях. Паратгормон приводит к увеличению концентрации кальция в плазме крови и одновременно уменьшению концентрации фосфора, вызывает декальцификацию костной ткани. Применяется при спазмофилии и синдроме тетании, связанном с недостаточностью паращитовидных желез.

20.1.6. Препараты гормонов поджелудочной железы

Эндокринную функцию поджелудочной железы выполняют клетки панкреатических островков Лангерганса, вырабатывающих гормоны инсулин и глюкагон, которые играют важнейшую роль в регуляции углеводного обмена. Глюкагон образуется в α -клетках, повышает уровень глюкозы в крови. Инсулин образуется в β -клетках и снижает уровень глюкозы в крови. Инсулин — гормон полипептидной природы, состоящий из двух цепей: цепь А состоит из 21 остатка, а цепь В — из 30 полипептидных остатков, соединенных между собой двумя дисульфидными мостиками. При пониженной функции β -клеток развивается сахарный диабет — заболевание, характеризующееся нарушением углеводного, белкового и липидного обмена.

Имеются два основных типа сахарного диабета:

— инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), который характеризуется острым началом, абсолютным дефицитом инсулина, тяжелым течением заболевания, прогрессирующей тенденцией к развитию гипергликемической комы;

— инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), который характеризуется относительным дефицитом инсулина, высоким содержанием глюкозы в крови и низким в тканях организма.

В зависимости от типа сахарного диабета используют следующие принципы лечения: больным с ИЗСД назначают препараты гормона инсулина, а больным с ИНСД — негормональные (синтетические) антидиабетические средства. Применение диетотерапии обязательно при любом типе сахарного диабета.

Препараты гормона инсулина

Препараты инсулина получают из поджелудочной железы быков и свиней, а также методом генной инженерии. Вводят инсулин только парентерально: подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Современные препараты инсулина делят по продолжительности действия (табл. 20.1) на группы: короткого действия (4–8 ч); средней продолжительности действия (10–19 ч); длительного действия (22–28 ч) и сверхдлительного действия (30–36 ч).

Таблица 21.1

Сравнительная характеристика препаратов инсулина

Препарат	Путь введения	Начало действия, через мин	Максимум действия, через ч	Продолжительность действия, ч
Хумулин Регуляр	п/к, в/в, в/м	30	1–3	5–7
Актрапид НМ	п/к, в/в, в/м	30	1–3	5–6
Инсуман Комб 25 ГТ	п/к	30–45	1–1,5	10–19
Инсулин Ленте СПП	п/к	60	3–12	18–20
Ультратард НМ	п/к	360	8	24–28
Лантус (Инсулин Гларгин)	п/к	60	10–12	24–29
Инсулин-ультралонг СМК	п/к	360–480	16–20	30–36

Препараты короткого действия применяют как для систематического лечения, так и для купирования гипергликемической комы, а препараты средней продолжительности и сверхдлительного действия — для систематического лечения.

При лечении препаратами инсулина возможны побочные эффекты: гипогликемия (резкое снижение содержания глюкозы в крови); аллергические реакции (отек, покраснение кожи и слизистых обо-

лочек, сыпь, зуд, повышение температуры тела); липодистрофия, характеризующаяся исчезновением или увеличением подкожного жира в местах введения инсулина; инсулинорезистентность (устойчивость) возникает вследствие образования инсулинсвязывающих антител в крови; инсулиновые отеки возникают при нарушении схем инсулинотерапии.

Синтетические гипогликемические средства

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется снижением чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности), прогрессивной дисфункцией β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, относительным дефицитом инсулина, ожирением.

Производные сульфаниламочевина: *глибенкламид* (Манинил), *гликвидон* (Глоренорм) стимулируют секрецию инсулина β -клетками. Препараты повышают чувствительность инсулиновых рецепторов к действию инсулина и увеличивают их количество на клетках-мишенях. Плотность инсулиновых рецепторов увеличивается, и повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, полностью переходят в кровь, а гипогликемический эффект наступает через 1–2 ч. Побочные эффекты: гипогликемия, диспепсические расстройства, аллергические реакции, возможны нарушения системы кроветворения.

Метформин (Глюкофаж) — производное бигуанида угнетает глюконеогенез в печени, повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Препарат назначают главным образом больным ИНСД с явлениями ожирения, так как они понижают аппетит и способствуют снижению избыточной массы тела. Побочные эффекты: потеря аппетита, тошнота, рвота, учащенный стул, слабость и аллергические реакции.

Акарбоза ингибирует α -амилазу и α -глюкозидазу — ферменты, расщепляющие алиментарные полисахариды до ди- и моносахаридов, что приводит к нарушению образования и всасывания моносахаридов в кишечнике.

20.2. Препараты гормонов стероидного строения

20.2.1. Минералокортикоиды и глюкокортикоиды

Это гормоны коркового слоя надпочечников. Минералокортикоиды способствуют задержке в организме воды и натрия (при гиперсекреции возникают отеки). Препарат *дексизокортикостерон ацетат* (ДОКСА) применяют главным образом при Аддисоновой болезни, временном понижении функции коры надпочечников и мышечной

слабости (миастения). Побочные эффекты: отеки, артериальная гипертензия.

Глюкокортикоиды в большей степени оказывают влияние на углеводный и белковый обмены и в меньшей степени — на минеральный обмен. Препараты глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) оказывают противовоспалительное, антиаллергическое, иммунодепрессивное и противошоковое действие.

Противовоспалительное действие обусловлено повышением синтеза и секреции белка липокортина, угнетающего фосфолипазу A_2 — фермент, участвующий в арахидоновом цикле. При этом нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов, участвующих в развитии воспаления и аллергии. ГКС, влияя на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, стабилизируют клеточные мембраны и предотвращают выход лизосомальных ферментов.

Антиаллергическое действие проявляется за счет дегрануляции тучных клеток и уменьшения выброса в кровь гистамина, брадикинина, лейкотриенов. При этом снижается чувствительность эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетается антителообразование, снижается количество Т- и В-лимфоцитов.

Иммунодепрессивное действие (иммуносупрессивное) связано с подавлением клеточного и гуморального иммунитета, снижением высвобождения цитокинов (уменьшением количества ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ), нарушением связывания иммуноглобулинов с рецепторами. ГКС также снижают образование и подавляют функции лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов, при этом понижается устойчивость организма к инфекциям.

Противошоковое действие связано с увеличением циркулирующих в крови катехоламинов и восстановлением чувствительности к ним адренорецепторов, в результате чего увеличивается сократимость миокарда и повышается АД.

По продолжительности действия различают препараты ГКС:

- короткого действия (6–8 ч) — *гидрокортизон*;
- средней продолжительности действия (12–36 ч) — *метилпреднизолон*, *триамцинолон*;
- длительного действия (36–72 ч) — *дексаметазон*.

Различают *нефторированные ГКС*: гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и *фторированные ГКС*: дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолон.

Препараты ГКС выпускаются в лекарственных формах для резорбтивного действия (таблетки) и для местного действия (мази Синафлан, Фторокорт, Флуцинар). Для оказания экстренной помощи при недостаточности надпочечников, состояниях шока, аллергических реакциях применяют инъекционные формы преднизолона (Медопред) и метилпреднизолона (Метипред).

Показаниями к применению ГКС являются тяжелые формы алергических и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, языка, красной каймы губ, парадонта, неспецифический полиартрит, тяжелые формы артрита и артроза височной кости и височно-нижечелюстного сустава. Их применяют при аутоиммунных, ревматических и кожных заболеваниях, urgentных состояниях: шок, коллапс, ангионевротический отёк, травмы, приступы бронхиальной астмы. Препараты ГКС включают в комплексную терапию хронического рецидивирующего афтозного стоматита, красного плоского лишая, глоссита, хейлита и парадонтита. При афтозном стоматите эффективно местное применение триамцинолона.

При применении глюкокортикоидных препаратов может возникать ряд отрицательных явлений:

- синдром Иценко—Кушинга, который проявляется задержкой натрия и воды, образованием отеков, увеличением масса тела, развитием гипертонии и ожирения, лунообразной формой лица;
- гипергликемия вплоть до развития сахарного диабета (стероидный диабет);
- стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, вследствие уменьшения образования простагландинов, обладающих гастропротекторным действием, замедляются процессы регенерации и заживления тканей;
- остеопороз и частые переломы костей, так как усиливается выведение кальция, что приводит к изменениям структуры костной ткани, ее истончению, рыхлости, ломкости;
- иммунодепрессия, результатом которой является понижение сопротивляемости организма к инфекциям и склонность к их рецидивам;
- со стороны нервно-психической деятельности возможно развитие эйфории, бессонницы, судорог и психозов;
- угнетение коры надпочечников и подавление биосинтеза гормонов (при длительном применении).

20.2.2. Препараты женских половых гормонов и их антагонисты

Под влиянием половых гормонов происходят половое созревание, развитие первичных и вторичных половых признаков, созревание яйцеклеток, половое (сексуальное) поведение, беременность и роды. Женские половые гормоны — эстрогены — вырабатываются фолликулами яичников. На месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагены.

Препарат стероидной структуры *этинилэстрадиол* применяется как средство заместительной терапии при аменорее, олигоменорее, дисменорее, после удаления яичников или при выпадении их эндокринной функции в начале менопаузы.

Синтетический эстроген нестероидной структуры *гексэстрол* применяют при гипофункции яичников, бесплодии, климактерических

расстройствах и раке молочной железы. У мужчин применяют при аденоме и раке предстательной железы.

При применении эстрагенных препаратов могут возникнуть побочные эффекты: тошнота, рвота, нагрубание молочных желез, повышение массы тела, отеки, повышение риска развития тромбоза и тромбозов, рака. У мужчин явление феминизации.

Антиэстрогенный препарат *кломифен* специфически связывается с рецепторами в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. Применяют для стимуляции овуляции при лечении бесплодия при андрогенной недостаточности у мужчин, раке молочной железы, дисфункциональных маточных кровотечений.

Прогестерон способствует интенсивной гиперплазии желез эндометрия, снижает чувствительность миометрия к окситоцину, угнетает сократительную активность матки, способствуют развитию плаценты и стимулирует альвеолярную пролиферацию в молочных железах. Применяется для профилактики угрожающего и привычного выкидыша при гипофункции желтого тела. Отрицательное действие гестагенов проявляется набуханием молочных желез, увеличением объема внеклеточной жидкости, массы тела и головной болью.

Антигестагенный препарат *мифепристон* блокирует гестагенные рецепторы, подавляет овуляцию и применяется для прерывания беременности.

20.2.3. Препараты мужских половых гормонов и их антагонисты

Мужские половые железы секретируют гормон тестостерон и осуществляют сперматогенез. Тестостерон ответствен за образование вторичных мужских половых признаков, формирование либидо и потенции. Они обладают анаболической активностью, стимулируя рост и созревание скелета, а также рост всех тканей организма.

Тестостерон показан при гипофункции мужских половых желез (евнухоидизм), мужском бесплодии, климаксе и импотенции, а также у женщин при опухолях молочной железы и яичников. Большие дозы тестостерона вызывают у мужчин торможение сперматогенеза и атрофию яичек, а у женщин — нарушение овуляции, менструального цикла и явления маскулинизации (вирилизма).

Антиандрогенный препарат *ципротерон* блокирует андрогеновые рецепторы в тканях-мишенях. Применяют при раке предстательной железы.

20.2.4. Анаболические стероидные препараты

Такие препараты способствуют задержке в организме азота, серы, калия и фосфора в соотношении, оптимальном для синтеза белков. К препаратам анаболических стероидов относят *нандролон*, который применяют при дистрофических и астенических состояниях, кахексии, замедлен-

ной реконвалесценции (выздоровлении) после тяжелых травм, операций, инфекционных и других заболеваний, при остеопорозе. Препарат усиливает фиксацию кальция в костной ткани и ускоряет заживление при переломах верхней и нижней челюсти. Осложнениями при применении нандролонда являются: отеки, мышечные судороги, нарушение функции печени. У женщин возможны расстройства менструального цикла и явления вирилизма (огрубение голоса, рост бороды, усов).

20.3. Гормональные противозачаточные средства (контрацептивы)

Контрацепция необходима для контроля оплодотворения при планировании деторождения. Контроль над рождаемостью обеспечивает возможность планирования семьи, позволяет регулировать время наступления беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей.

20.3.1. Пероральные эстроген-гестагенные контрацептивы

В качестве эстрогена используется этинилэстрадиол, гестагенным компонентом является левоноргестрел и другие прогестивы. Механизм действия пероральных противозачаточных средств основан на подавлении овуляции за счет ингибирования гестагенами передней доли гипофиза и угнетения секреция гонадотропного лютеинизирующего гормона (по типу обратной связи), что в свою очередь препятствует выходу яйцеклетки из яичника, при этом снижается функция желтого тела, изменяется эндометрий и затрудняется имплантация яйцеклетки. При применении гормональных противозачаточных средств повышается вязкость цервикальной (шеечной) слизи, это тормозит продвижение сперматозоидов по цервикальному каналу, а в случае состоявшегося оплодотворения процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки не происходит в связи с замедлением пролиферации эндометрия и изменением его состояния.

Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы делят на группы: монофазные и трехфазные. Эстроген-гестагенные препараты монофазного действия разделяют в зависимости от содержания эстрогенов на микродозированные и низкодозированные. В микродозированных препаратах содержание этинилэстрадиола 20 мкг.

Этинилэстрадиол 0,02 мг + Гестоден 0,075 мг выпускается в виде драже под торговым названием *Логест*; в таблетках, покрытых оболочкой, под названием *Линдинет 20*. Препарат назначают по 1 таблетке в течение 21 дня в одно и то же время, далее 7 дней перерыв.

Низкодозированные содержат 30 мкг этинилэстрадиола, их используют для контрацепции у практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Этинилэстрадиол 30 мкг + Левоноргестрел 100 мкг — таблетки п/оболочкой *Ригевидон*.

Этинилэстрадиол 0,03 мг + Дросперинон 3 мг выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, под торговым названием *Ярина*. Препараты *Джес Плюс* и *Ярина Плюс* содержит кальция левомефолат 0,451 мг, который является биологически активной формой фолата (фолиевой кислоты), предотвращающей риск развития дефекта нервной трубки плода.

К препаратам трехфазного действия относятся комбинированные препараты Этинилэстрадиола + Левоноргестрела, выпускаемые под торговыми названиями: *Три-регол*, *Тризистон* и комбинация Этинилэстрадиол + Дезогестрел (*Три-Мерси*). Для трехфазных препаратов характерно то, что в течение 21 дня приема (во время каждого менструального цикла) доза гормонов меняется 3 раза в соответствии с естественными концентрациями гормонов этого цикла. В середине цикла в физиологических условиях наблюдается пик концентрации эстрогенов и рост гестагенной активности, поэтому дозы эстрогена составляет 40 мкг и гестагена 75 мкг. А в третьей фазе цикла увеличивается доза гестагена до 125 мкг. Для удобства приема трехфазные таблетки имеют три разных цвета.

Три-регол 21 — таблетки, покрытые оболочками трех видов: 6 таблеток розового цвета содержат Этинилэстрадиол 30 мкг + Левоноргестрел 80 мкг, 5 таблеток белого цвета — Этинилэстрадиол 40 мкг + Левоноргестрел 75 мкг и 10 таблеток темно-желтого цвета содержат Этинилэстрадиол 30 мкг + Левоноргестрел 125 мкг;

Три-регол 21+7 — таблетки, покрытые оболочками четырех видов: розового цвета содержат Этинилэстрадиол 30 мкг + Левоноргестрел 50 мкг, белого цвета — Этинилэстрадиол 40 мкг + Левоноргестрел 75 мкг, темно-желтого цвета — Этинилэстрадиол 30 мкг + Левоноргестрел 125 мкг и 7 таблеток (плацебо) красновато-коричневого цвета содержат железа фумарат 76,05 мг.

20.3.2. Гестагенные пероральные контрацептивы

К ним относят пероральные монокомпонентные препараты «мини-пили», посткоитальные и препараты, обеспечивающие пролонгированный контрацептивный эффект для внутримышечного введения, а также препараты для подкожной имплантации. Гестагенные контрацептивы изменяют состав и количество цервикальной слизи, из-за чего снижается проникновение сперматозоидов и препятствуется имплантация яйцеклетки.

«Мини-пили» содержат микродозы гестагена, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. Препарат *Микролют* содержит в 1 таблетке 0,00003 г (30 мкг) левоноргестрела. Принимают препарат ежедневно в одно и то же время, опоздание приема препарата на 3 ч может привести к полному исчезновению контрацептивного

эффекта. Препарат не требует перерыва в приеме и не оказывает влияния на менструальный цикл, сохраняет обычные интервалы, продолжительность и обильность менструаций. Полного подавления овуляции не происходит, но противозачаточный эффект достигается.

Средства посткоитальной гормональной контрацепции (*Левоноргестрел*, *Постинор*, *Эскапел*) предназначены для прерывания нежелательной беременности, при нерегулярной половой жизни или редких половых сношениях, а также в экстренных случаях. Наиболее часто с этой целью применяют *Постинор*, содержащий в одной таблетке 0,00075 г левоноргестрела. Используют 1 таблетку в течение 48 ч после нежелательного полового акта и вторую таблетку через 12 ч. Препарат непригоден для регулярной контрацепции, относится к разовой контрацепции и применяется только в экстренных случаях не более двух раз в год.

Препараты-имплантаты, вживляемые на несколько лет под кожу (*Норплант*). Длительность эффекта — 5 лет. После удаления капсул или истечение срока действия возникает быстрая обратимость контрацептивного эффекта, беременность наступает в течение следующего месяца.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) Этинилэстрадиол 600 мкг + Норэлгестромина 6 мг (*Евра*). Контрацепцию с помощью ТТС *Евра* начинают в первый день менструации.

Внутриматочная терапевтическая система объединяет два метода контрацепции (внутриматочную спираль и гормональный контрацептив) — *Мирена*, обеспечивает контролируемую диффузию гестагена в течение 5 лет постоянно, по 20 мкг/сутки. Левоноргестрел (52 мг) оказывает местное гестагенное действие, действует на течение менструации: снижает обильность, болезненность и предотвращает пролиферативные изменения в эндометрии и возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза.

Гормональные противозачаточные средства способны вызывать отрицательные эффекты, которые проявляются примерно у 30% женщин: нарушение менструального цикла, изменение консистенции цервикальной слизи (она становится вязкой, плотной), происходят изменения функции половых желез, наблюдается снижение полового влечения и возникают кровотечения, гипертрофия шейки матки, тромбозомболия и полипы. На фоне их приема могут возникать гипертензия, застой желчи в печени, гломерулонефрит, панкреатит, сахарный диабет, повышение массы тела, тошнота, рвота, метеоризм, задержка натрия и воды, слабость. Следовательно, применение пероральных гормональных контрацептивов небезразлично для организма женщины, поэтому этот метод должен осуществляться только под строгим медицинским контролем с учетом особенностей организма каждой женщины, применяющей противозачаточные гормональные средства. После прекращения приема пероральных гормональных контрацептивов способность к нормальному зачатию восстанавливается через полгода.

ГЛАВА 21

ВИТАМИНЫ

Витаминами называются биологически активные органические соединения, необходимые в небольших количествах для осуществления обмена веществ и поддержания нормальной жизнедеятельности организма.

В организме человека синтез некоторых витаминов не осуществляется (витамин С), другие синтезируются микрофлорой кишечника (витамины К, В₁₂ и др.) или синтезируются тканями организма (витамины D, РР). Синтез витаминов и их поступление с растительной и животной пищей в наш организм недостаточен, что приводит к развитию патологических процессов. Под полным истощением запасов витаминов в организме понимают авитаминоз. При недостатке витамина С возникает заболевание цинга, при недостатке витамина В₁ — «бери-бери». Как правило, авитаминозы чаще возникают в слабообразованных странах. В нашей стране они встречались при тяжелых изнурительных работах в период освоения Крайнего Севера и Дальнего Востока, у моряков в длительных рейсах при несбалансированном питании. В настоящее время встречаются гиповитаминозы и гипертитаминозы. Гиповитаминозы — резкое снижение обеспечения организма витаминами. Различают: моногиповитаминозы — при дефиците одного витамина и полигиповитаминозы — при нехватке нескольких. Последние встречаются наиболее часто.

Основными причинами развития недостаточности витаминов в организме являются:

- низкое содержание витаминов в пищевых продуктах (скудный рацион питания, тепловая обработка, рафинированные продукты, неправильное хранение);
- нарушение всасывания витаминов, наследственная недостаточность транспортных систем витаминов, нарушение синтеза витаминов, длительная терапия лекарственными средствами (особенно терапия антибиотиками, сульфаниламидами);
- увеличение потребности в витаминах при беременности, в период лактации, в период интенсивного роста детского организма, при тяжелой физической нагрузке, в экстремальных условиях, у истощенных больных и больных с повышенной экскрецией витаминов;
- нарушение утилизации витаминов в тканях при обменных нарушениях (ахрестическая анемия) и интоксикациях.

Избыток витаминов в организме так же вреден, как и его недостаток. Под гипертитаминозом понимают введение в организм избыточных доз витаминов, приводящих к различным патологическим

процессам. Витамины имеют различную химическую структуру и относятся к разным классам соединений. Наиболее приемлема классификация витаминов в зависимости от их растворимости. Различают жирорастворимые и водорастворимые витамины. Так как все витамины имеют сложные названия, их принято обозначать буквами, кроме буквенного обозначения каждый витамин имеет биохимическое и специфическое название. Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К) принимают участие в контроле функционального состояния клетки и субклеточных структур, тогда как водорастворимые витамины (С, Р, РР и группы В) участвуют в построении коферментов и входят в состав различных ферментных систем. В настоящее время таких ферментных систем найдено более ста. Они катализируют различные биохимические реакции. Недостаточное образование ферментных систем может приводить к нарушению обмена веществ и развитию патологических процессов в слизистых оболочках полости рта и тканей (стоматит, гингивит, глоссит и др.). Полость рта и губы — индикаторы витаминного недостатка в организме. Витаминная недостаточность проявляется в снижении сопротивляемости организма к различным инфекциям, патологические процессы приобретают затяжной характер, и ухудшаются результаты лечения.

В группу витаминов входят также близкие им по свойствам вещества, которые выделены значительно позже и названы «витаминоподобные». Они тоже имеют буквенные обозначения (U, H, F, N и др.).

21.1. Жирорастворимые витамины

21.1.1. Ретинол (Витамин А)

Препараты, обладающие А-витаминной активностью: Видестим, Витамин А, Ацитретин (Неотигазон) — ретиноид, производное нонатетраеновой кислоты, Изотретиноин (Ретиноевая мазь, Роаккутан), Бета-Каротин драже, капсулы, Бета-Каротин 1% и 30%. Веторон — БАД.

Витамин А необходим для образования зрительного пурпура родопсина, который входит в состав палочек сетчатки — рецепторов, обеспечивающих сумеречное зрение. Оказывает значительное влияние на обмен липидов, участвует в синтезе гликопротеидов мембран эпителиальных клеток. Играет важную роль в метаболизме гликопротеинов и глюкозаминогликанов, необходимых для нормального функционирования эпителия слизистых оболочек и кожи, стимулирует регенерацию кожи. Регулирует синтез белков, повышает синтез белков хрящевой и костной ткани, нормализует функции иммунной системы и слюнных желез. Стимулирует деление стволовых клеток в базальном слое концевых отделов себоцитов, уменьшает выработку кожного сала и облегчает его эвакуацию. При дефиците витамина А уменьшается содержание лизоцима в сыворотке крови и других

жидкостях, понижается активность лейкоцитов. Препараты желательно принимать вечером с жирной пищей (молоко, масло, сметана). Соединяясь с альбуминами, транспортируется к различным органам и медленно выводится, период полувыведения 30 суток.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, ожогов, трофических язв и других заболеваний, связанных с нарушением эпителизации, ускорение рубцевания эрозий и язв, трещины, хейлит, возрастные изменения кожи. При заболеваниях пародонта как основу для лечебной повязки применяют масло пивовника.

21.1.2. Холекальциферол (Витамин D)

Препараты, обладающие D-витаминной активностью: Альфакальцидол (Оксидевит), Эргокальциферол (витамин D₂), Колекальциферол (Аквадетрим, Вигантол, Витамин D₃ БОН); Комбинации Колекальциферол (Кальцемин); Видехол, Оксидевит, Диоксивит; Кальцитриол (Псоркутан), Кальцитриол (Остеотриол, Теальбин); Колекальциферол (Витамин PD₃, Витамин PD₃ 1,0 млн МЕ/г), Альфакальцидол + Кальция карбонат (Холекальциферол), Парикальцитол (Земплар); Рыбий жир из печени трески (Адживита рыбий жир, Рыбий жир).

Биологически активными формами витамина D являются эрго- и холекальциферол, а также продукты дальнейшего их окисления в организме (кальцитриол, 24,25-дигидроксиэргокальциферол и др.). Участвует в обмене кальция и фосфора, способствуя всасыванию их в кишечнике и накоплению в костной ткани, препятствует резорбции костной ткани, способствует отложению кальция в костной ткани и дентине (дентин — твердая, плотная, светло-желтая субстанция, которая образует основную массу зуба и определяет его форму). Контролирует паратгормон и кальцитонин. Дефицит витамина D в детском возрасте приводит к задержке закрытия родничков и прорезывания зубов, к деформации костей позвоночника, мышечной слабости, в дальнейшем развивается рахит. Недостаточность у взрослых развивается редко, проявляется остеопорозом и остеомалацией.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, гипокальциемии, лечение заболеваний костей, связанных с нарушением кальциевого обмена, остеопороз альвеолярных отростков, остеомалация, послеоперационные и идиопатические тетании, кожные заболевания (псориаз, волчанка кожи и др.). В детском возрасте для профилактики и лечения кариеса, пародонтоза.

21.1.3. Токоферола ацетат (Витамин E)

Препараты, обладающие E-витаминной активностью: Витамин E (альфа-Токоферола ацетат), Биовиталь витамин E, Витрум витамин E; Витамин E + Кальция фосфат (Эндур-E200), Витамин E + Ламинарии слоевищ экстракт (Адаптовит).

Наибольшей биологической активностью обладает α -токоферол. Он необходим для нормального функционирования мембран эритроцитов, миокарда, скелетных мышц. Основная роль — поддержание стабильности мембран клетки и субклеточных структур. Антиоксидантные свойства витамина Е обусловлены способностью инактивировать свободные радикалы, которые инициируют перекисное окисление липидов, повреждают мембраны и субклеточные структуры; экранировать жирные кислоты мембранных липидов от воздействия свободных радикалов и тем самым тормозить перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот. Дефицит витамина Е вызывает мышечные нарушения. Уменьшается содержание в миоцитах кальция, магния и повышается натрия, хлора, что приводит к дистрофии мышц с пролиферацией соединительной ткани. Снижается проницаемость мембран для ионов кальция. Обеспечивает включение метионина в белки, предохраняет от окисления витамин А, участвует в нормализации углеводного и жирового обменов.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, сердечно-сосудистые заболевания, мышечная дистрофия, заболевания ЖКТ и печени, гемолитическая анемия. При пародонтозе применяют масляный раствор на турундах в зубодесневые карманы, аппликации 10% раствора используют при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки ротовой полости.

21.1.4. Менадиона натрия бисульфит (Витамин К)

Препараты, обладающие К-витаминной активностью: Фитоменадион, Викасол.

Витамин К частично синтезируется бактериями кишечника, основная часть поступает с пищей, всасывание происходит при обязательном наличии жира и желчи. Биологическая роль определяется его участием в процессах свертывания крови: гемостатик, антагонист антикоагулянтов непрямого действия. Необходим для синтеза в печени активных форм протромбина (фактора II) и других белков, принимающих участие в свертывании крови (проконвертин, антигемофильного глобулина и фактора X, протейна С, остеокальцина). Активные формы способны связывать кальций и инициировать процессы свертывания крови. Влияет на структурные и функциональные свойства биологических мембран, участвует в регуляции синтеза фактора эластичности сосудов, необходим для синтеза АТФ и креатинфосфата в тканях, повышает активность некоторых ферментов (креатинкиназы, энтерокиназы, амилазы, липазы, аминотрансферазы, щелочной фосфатазы).

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, геморрагический синдром, кровотечения различного генеза, заболевания печени и ЖКТ, перед обширными оперативными вмешательствами, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

21.2. Водорастворимые витамины

21.2.1. Тиамин (Витамин В₁)

Препараты, обладающие В₁-витаминной активностью: Витамин В-1, Тиамин бромид Тиамин хлорид-рулин, Тиамин хлорид-УВИ, Тиамин хлорид-ЭХО, Фосфотиамин, Бенфотиамин, Кокарбоксилаза.

Тиамин, связываясь с АТФ, превращается в кофермент — дифосфат тиамин (кокарбоксилазу), участвующий в углеводном, водно-солевом обменах. Принимает участие в синтезе ацетилхолина, блокирует холинэстеразу, тем самым повышает уровень ацетилхолина. Улучшает проведение нервного возбуждения в синапсах. Витамин В₁ необходим для поддержания мышечного тонуса внутренних органов и энергообеспечения тканей, особенно миокарда и скелетных мышц. Принимает участие в синтезе стероидных гормонов, а при сахарном диабете выступает как синергист инсулина. При его недостатке образуется кардиотоксический метаболит γ -о- α -кетоглутарат. В полости рта при недостаточности витамина В₁ возникает сухость, парестезии слизистой оболочки, жжение языка, гиперплазия грибовидных сосочков языка.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, дистрофия миокарда различной природы, заболевания центральной и периферической нервной системы, невралгии тройничного нерва, тяжелая физическая нагрузка, экстремальные состояния. В стоматологической практике применяют при вторичных поражениях слизистой оболочки полости рта, при парестезиях, глосситах, глоссалгиях, экзематозном хейлите, пародонтозе, стоматите и гингивите.

21.2.2. Рибофлавин (Витамин В₂)

Препараты, обладающие В₂-витаминной активностью: Рибофлавин, Рибофлавин мононуклеотид, Бензафлафин, Флавионат.

В кишечнике витамин В₂ фосфорилируется, связываясь с АТФ, превращается в коферменты — флавимононуклеотид и флавиадениндинуклеотид. Принимает участие в углеводном и жировом обменах, тканевом дыхании, кроветворении (синтезе гемоглобина и эритроцитов). Играет важную роль в сохранении зрения, поддерживает нормальное состояние слизистой оболочки ЖКТ, оболочки губ и языка, участвует в синтезе белка, необходим для всасывания железа, витаминов РР и В₆.

При недостатке витамина В₂ появляются светобоязнь, резь в глазах, конъюнктивит, нарушения тканевой трофики и воспалительные процессы. Кожа становится дряблой, сухой, склонной к появлению болезненных трещин и пиогенных заболеваний (гранулем, пиодермий). В области рта — сухая красная кайма губ, шелушащаяся, в мелких трещинах, в углах рта — заеды с явлениями мацерации, отмечается зуд, жжение и болезненность, слизистая оболочка поло-

сти рта сухая, отмечается атрофия нитевидных сосочков и гипертрофия грибовидных сосочков, язык шершавый, отечный.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, заболевания глаз (кератит, конъюнктивит, блефарит), кожные заболевания (экзема, трофическая язва), трещины губ, заеды, хейлиты, глоссит, кандидозы и другие патологические состояния, связанные с гипоксией и инфекцией.

21.2.3. Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В₆)

Препараты, обладающие В₆-витаминной активностью: Пиридоксаль фосфат, Пиридоксин (Витамин В₆).

В организме подвергается фосфорилированию, превращаясь в кофактор многих ферментов. Активными являются фосфорилированные формы пиридоксала, пиридоксина и пиридоксамина, которые принимают участие в регуляции белкового, жирового обменов, обмена гистамина. Необходим для синтеза никотиновой, γ-аминомасляной, арахидоновой кислот, серотонина, гистидина, пролина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Участвует в транспорте аминокислот и в процессах их превращения, осуществляет декарбоксилирование и переаминирование. Подготавливает строительный материал для синтеза белков, в частности, альбуминов и трансферрина — белка, транспортирующего железо. Недостаток витамина В₆ способствует нарушению обмена железа, развиваются атрофические поражения слизистой оболочки полости рта, незаживающие заеды.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, нарушения функции нервной системы (парезы, параличи, травмы головного мозга, неврит тройничного нерва), передозировка противотуберкулезных ЛС, заболевания, сопровождающиеся расстройством белкового обмена (тяжелые инфекции и др.), в комплексной терапии атеросклероза, гипохромной анемии, бронхальной астмы. Применяют при афтозном стоматите, глоссалгии, хейлите, невралгиях и неврите тройничного нерва, невусе и пародонтозе.

21.2.4. Цианокобаламин (Витамин В₁₂)

Препараты, обладающие В₁₂-витаминной активностью: Цианокобаламин (Нейробене).

Синтезируется микрофлорой кишечника, для его всасывания необходим внутренний фактор Кастла — гастромукопротеин (гликопептид), который продуцируется обкладочными клетками желудка. Связываясь с цианокобаламином, этот фактор образует комплекс, необходимый для осуществления механизма всасывания в кишечнике (облегченная диффузия). Превращается в активную форму — кобаламид и с помощью других транспортных белков (транскобаламинов) переносится к органам и тканям.

Участвует в окислительно-восстановительных процессах, стимулирует синтез белка, нуклеиновых кислот, углеводов и улучшает транспорт жиров. Необходим для нормального кроветворения, участвует в пролиферации, дифференциации и созревании эритроцитов. Восстанавливает фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую (активная форма), необходимую для синтеза ДНК. Стимулирует биосинтез миелина (необходимого нервной ткани), холина (предшественника ацетилхолина, который вовлечен в процессы, связанные с памятью и обучением), метионина, коэнзима А, антиоксиданта глутатиона и янтарной кислоты.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, различные формы анемии (гиперхромная, мегалобластическая, гипохромная), при заболеваниях нервной системы (неврит, невралгия тройничного нерва), глосситах, глоссалгии, при актиническом и экзематозном хейлите.

21.2.5. Фолиевая кислота (Витамин В₉)

Препараты, обладающие В₉-витаминной активностью: Фолиевая кислота (Фолацин), Кальция фолинат (Лейковорин).

В организме человека синтезируется микрофлорой кишечника. В печени образуется активная форма — тетрагидрофолиевая кислота, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, важнейших компонентов нуклеиновых кислот. Является переносчиком метильных групп и участвует в синтезе холина, адреналина, гистидина, метионина, креатина, метаболизме никотиновой кислоты, гистамина. Фолиевая кислота необходима для нормального протекания пролиферативных процессов: разрастания ткани, деления клеток костного мозга. Недостаток приводит к нарушению трофики слизистых оболочек, развиваются стоматит, гингивит и другие поражения. Стимулирует эритропоэз и способствует всасыванию железа. В период беременности способствует формированию нервной системы плода.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, различные формы анемий, лейкопении, комплексная терапия патологических заболеваний при дефектах слизистой полости рта и губ у новорожденных. Применяют в комплексной терапии онкологических, неврологических, гастроэнтерологических заболеваний и при лечении больных туберкулезом.

21.2.6. Никотиновая кислота (Витамин РР)

Препараты, обладающие РР-витаминной активностью: Ниацин, Эндурацин, Никотинамид р-р для инъекций и таблетки.

В неизменном виде всасывается из кишечника, в печени возможен ее синтез из аминокислоты триптофана. В печени витамин РР превращается в активные коферменты: никотинамидадениндинуклеотид

(НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании и превращении энергии в клетках, транспорте водорода и фосфора в организме. Принимает участие в углеводном, белковом и липидном обменах, метаболизме пурина и аминокислот. Улучшает трофику тканей, способствуя их регенерации. Увеличивает просвет сосудов, их проницаемость, снимает спазмы, повышает фибринолитическую активность крови, освобождает из эндотелия брадикинин и активатор плазминогена. При недостаточности витамина РР развиваются парестезии, жжение языка, язык становится алого цвета, шершавый, сначала ярко-красный цвет приобретает кончик языка, затем цвет распространяется на всю спинку и корень, язык покрывается мелкими трещинами, при приеме пищи становится болезненным. В дальнейшем слизистая оболочка языка становится бледной, складчатой.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, при вялोजаживающих ранах, язвах, эрозиях, при хейлитах, глосситах, инфекционных заболеваниях и отравлениях, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, протекающих с явлением гипоксии.

21.2.7. Кверцетин (Витамин Р)

Препараты, обладающие Р-витаминной активностью: Рутин, Кверцетин.

Снижает активность гиалуронидазы, вследствие чего уменьшает проницаемость сосудистой стенки и ломкость капилляров. Обладает гипотензивным действием. Способствует проникновению витамина С внутрь клеток, переводя ее в монодегидроаскорбиновую кислоту, участвующую в окислительно-восстановительных процессах. Обладает антиоксидантным и желчегонным действием.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, в сочетании с витамином С при заболеваниях, сопровождающихся повышенной проницаемостью капилляров, геморрагическом диатезе, заболеваниях сосудистой системы (тромбофлебиты, геморрой), отеки различного генеза, травмы, обморожения.

21.2.8. Аскорбиновая кислота (Витамин С)

Препараты, обладающие С-витаминной активностью: Аскорбиновая кислота (витамин С) в драже 0,05 г; раствор для инъекций 5% и 10%; таблетки: Жевательные таблетки с витамином С, УПСА-С; Аскорбиновая кислота + Натрия аскорбат (Упсавит витамин С).

В организме не синтезируется. При поступлении с пищей превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Участвует в транспорте водородных ионов, окислительно-восстановительных процессах, в углеводном и жировом обменах. Необходима для осуществления функций

эндоплазматического ретикулума клеток, обеспечивает окисление глюкозы, синтез гликогена, альбумина, проколлагена и коллагена, протромбина, стероидных гормонов, норадреналина и адреналина. Стимулирует эритропоэз, облегчает всасывание железа из кишечника и включение его в гемоглобин. Обладает детоксицирующим и антиоксидантным действием, нормализует проницаемость капилляров, обеспечивает активное протекание процессов регенерации тканей, обезвреживает токсические вещества и улавливает свободные радикалы. Регулирует коллоидное состояние межклеточного вещества тканей, повышает резистентность, улучшает регенерацию тканей. Вследствие авитаминоза С возникает повышенная проницаемость капилляров, которая проявляется кровоточивостью десен.

Показания к применению: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, нарушения кроветворения, заболевания сердца, печени, легких, инфекционные и аллергические заболевания (как противовоспалительное и капилляроукрепляющее), заболевания, связанные с нарушением трофики и репаративных процессов (язвы, раны и т. д.), афтозные стоматиты, дискератозы, пародонтоз, ворсинчатый язык, некус, кандидоз, вирусные и бактериальные инфекции полости рта.

21.3. Витаминоподобные лекарственные средства

К витаминоподобным лекарственным средствам относятся витамины: Н (биотин), U (метилметионинсульфония хлорид), В₅ (пантотеновая кислота), В₁₅ (пантогамовая кислота, кальция пангамат), В₁₂ (оротовая кислота), N (липоевая кислота, липамид), F (смесь эфиров линолевой и линоленовой кислот).

Лекарственные препараты на основе витаминоподобных препаратов нашли широкое применение в комплексной терапии многих заболеваний. Витамин U применяют при заболеваниях ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гастриты, дуодениты и другие расстройства кишечника), витамины Н, N, F усиливают регенеративные процессы.

21.4. Растительные витаминные препараты

Растительные витаминные препараты обогащают организм витаминами, повышают защитные силы организма, увеличивают выносливость при экстремальных нагрузках, способствуют сбалансированной работе всех систем организма и ускоряют заживление ран, язв, трещин. Наиболее распространенными лекарственными препаратами из растительного сырья являются: Масло шиповника, Сироп из плодов шиповника, Масло облепиховое, различные Витаминные сбо-

ры, витаминные чаи и соки (моркови, капусты). Шиповника плоды (Шиповника плодов сироп, Шиповника экстракт жидкий (0,55 : 1), Шиповника экстракт сухой, Шиповника экстракта сухого гранулы), Шиповника плоды низковитаминные, Рябины плоды + Шиповника плоды (Витаминный сбор № 2).

21.5. Поливитаминные препараты

В организме человека существует тесная физиологическая связь между витаминами, которая может носить синергетический или антагонистический характер. Так, при дефиците витамина А нарушается обмен витаминов С, В₁₂, Е, фолиевой кислоты; витамин В₅ способствует утилизации аскорбиновой кислоты, усвоению витаминов С и В₁, под действием витамина С повышается активность витамина В₁ в обменных процессах, улучшается усвоение витаминов В₆, В₁₂, Р, фолиевой кислоты.

Поливитаминные препараты в зависимости от дозы витаминов в лекарственной форме можно разделить на группы.

1. Содержащие от 2 до 4 необходимых витаминов и применяемые при определенной патологии: Аскорутин (содержит витамины С и РР); Аевит (А, Е); Аекол (А, Е, К); Мильгамма (В₁, В₆); Неуроксин (В₁, В₆, В₁₂), Тетравит (В₁, В₂, Р, С).

2. Содержащие 5–12 сбалансированно подобранных витаминов: Декамевит, Ундевит, Аэровит, Глутамивит, Гендевит. Такие витаминные препараты используют при полигиповитаминозах, связанных с нарушением всасывания и усвоения витаминов в организме, а также при экстремальных, психозомоциональных и физических нагрузках.

3. Содержащие многокомпонентные смеси витаминов с макро- и микроэлементами: Алфавит, Дуовит, Витапова, Матерна, Центрум, Витрум, Компливит, Юникап М и др.

4. С добавлением минеральных веществ (Zn, Cu, Ca, Fe, Mn, Mg и др.), участвующих в многочисленных путях метаболизма и обеспечивающих нормальное функционирование органов и систем человека. Это значительно повышает эффективность фармакотерапевтического действия для профилактики и лечения различных патологических процессов.

5. Детские витаминные препараты выпускаются в специальных лекарственных формах: капли, жевательные таблетки и пастилки, сиропы, шипучие таблетки. Таблетки для детей имеют специальную форму (зверушки) или яркую окраску. Они классифицируются в зависимости от возраста (для грудных детей, от 2 до 4 лет; от 4 до 10 лет; для подростков) и по лечебно-профилактическому эффекту (для профилактики рахита, кариеса, для стимуляции кроветворения, повышения резистентности организма к инфекциям и др.).

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ ЗУБОВ. ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ, ФТОРА

Кальций — жизненно важный минеральный макроэлемент. Общее содержание кальция в организме взрослого человека составляет 2%, приблизительно 20 г на 1 кг массы тела, при этом 99% содержится в костной и хрящевой ткани, дентине и эмали зубов.

Ионы кальция необходимы для поддержания равновесия электролитов в организме, они участвуют в регулировании самых разнообразных внутриклеточных процессов, осуществлении межклеточных связей, процессах передачи нервных импульсов, свертывании крови, необходимы для поддержания стабильной деятельности миокарда и других физиологических процессов. Кальций подавляет активность остеокластов, тормозит резорбцию костей, участвует в мышечных сокращениях. Крепость костей и зубов напрямую связана с поступлением кальция в организм, поскольку он участвует в формировании костей, твердых тканей зуба и развитии костной ткани.

Кальций попадает в организм из воды и пищевых продуктов (молоко, творог, сыр и другие молочные продукты, яйца, картофель, гречиха, овес, горох, зеленые листовые овощи, свекла, абрикосы, крыжовник, мак, кунжут, орехи, минеральные воды и др.). Кальций трудноусваиваемый элемент, и не все формы кальция, содержащиеся в продуктах питания, одинаково усваиваются организмом (из пищи усваивается около 10–40% кальция).

Физиологической активностью обладает ионизированный кальций. Он поступает в организм в форме неорганических (фосфат, карбонат) или органических (лактат, казеинат) соединений. Из слюны, омывающей зубы, ионы кальция проникают в поверхностный слой эмали. Чем больше ионов кальция поступает к поверхности зуба, тем крепче будет эмаль. Особенно важно обеспечивать кальцием организм в течение двух лет после прорезывания молочных зубов. Когда зуб только появляется на свет, в его эмали активно начинают протекать обменные процессы. Со временем в результате накопления кальция эмаль становится зрелой, более плотной, сформированной. При недостаточном поступлении кальция может возникать частичное или полное отсутствие эмали на отдельных участках зуба, их видоизменение, что проявляется гипоплазией молочных зубов.

Кальций является основным компонентом эмали. Концентрация кальция в зубной эмали в 1,4 раза больше, чем в дентине. В норме плазменная концентрация кальция составляет 2,3–2,75 ммоль/л. Ионы кальция активируют пластическую функцию остеобластов и остецитов, участвуют в формировании костной ткани и тканей

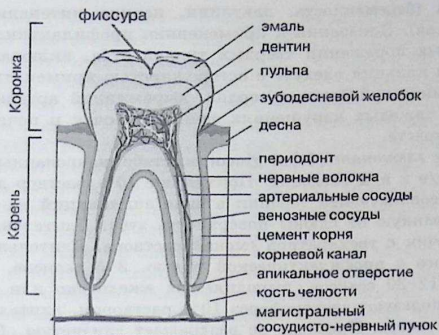


Рис. 22.1. Строение зуба

зубов (рис. 22.1), обеспечивая их прочность и твердость, повышают резистентность тканей зуба к патогенным воздействиям. В зубах кальций и фосфор содержатся в виде гидроксиапатита кальция $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ и апатитфторфосфата кальция $[\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3]$. Нарушение кальциево-фосфорного обмена приводит к неблагоприятным внешним воздействиям, к деминерализации эмали и снижению резистентности тканей зуба.

В стоматологической практике для регуляции обмена веществ в твердых тканях зуба, костной ткани и для поддержания равновесия процессов де- и реминерализации используют препараты кальция, фтора, антипаратиреоидные гормоны и витамин D. Комбинированные препараты кальция обладают антисептическим, противовоспалительным и остеотропным действием, стимулируют образование вторичного дентина.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Препараты кальция:* Кальция глюконат, Кальция карбонат, Кальция хлорид, Кальция лактат, Остеогенон.
- *Препараты фтора:* Фторид натрия, фторсодержащие пасты, лаки, растворы и гели.
- *Комбинированные препараты кальция и фтора:* Витафтор, Сенсигель, Тридин, Эльгифлюор.

22.1. Препараты кальция

Препараты кальция применяются для профилактики и лечения кариеса на начальной стадии, при повышенной потребности

в кальции (беременность, лактация, период интенсивного роста у подростков). Показания к применению: профилактика и лечение некариозных поражений твердых тканей зуба, включая флюороз. Препараты кальция следует с осторожностью применять при аритмии, ишемической болезни сердца, выраженной артериальной гипертензии, тяжелых нарушениях функции почек и печени, в старческом возрасте.

Кальция глюконат (Calcii gluconas) стабилизированный 10% раствор для в/в и в/м введения. Применяют 10% раствор для экзогенной реминерализующей терапии в виде аппликаций на очищенную и изолированную от слюны поверхность зуба. Длительность аппликации 15 мин с трехкратной сменой раствора. Длительность курса, назначенного с профилактической целью, 3–5 сеансов, с лечебной целью — 12–30 сеансов, выполняемых ежедневно или через день. Иногда используют электрофорез 10% раствором, длительность курса 10–12 сеансов. Препарат не раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и другие ткани.

Кальция лактат (Calcii lactas) — препарат эффективнее кальция глюконата, поскольку содержит больший процент кальция (13%). Назначают по 0,5–1 г 2 раза в день. Длительность приема составляет 30 суток. Местно применяют 5–10% раствор, порошок кальция лактата растворяют в горячей воде.

Кальция карбонат осажденный входит в состав зубных порошков и паст, субстанция-порошок выпускается в пакетах по 5 и 10 мг. Препарат нерастворим в воде, поэтому выпускают таблетки шипучие по 4,2 г, содержащие 500 мг кальция, таблетки по 0,25 г, таблетки, покрытые оболочкой, для разжевывания по 0,5 г. Назначают внутрь по 0,25–1,0 г 2–3 раза в день. Влияет на фосфорно-кальциевый и электролитный обмен, обладает антацидной активностью, так как нейтрализует соляную кислоту и снижает кислотность желудочного сока. Действие развивается очень быстро, но после прекращения буферного влияния возникает синдром «рикошета», который сопровождается усилением секреции желудочного сока.

Кальция хлорид 10% раствор в ампулах по 10 мл, 2,5% по 5 мл. Применяется как кровоостанавливающее средство в хирургической практике для повышения свертываемости крови, для профилактики и лечения кариеса, пульпита, периодонтита, при зубо-челюстных деформациях и травмах. Можно проводить электрофорез с 10% кальция хлоридом пародонтально, после корневой терапии и obturации канала. Растворы кальция хлорида нельзя вводить п/к или в/м, так как они вызывают сильное раздражение и некроз тканей. Вводят внутрь, в/в и методом электрофореза.

Кальция гидроокись обладает антисептическим, противовоспалительным и остеотропным действием, стимулирует образование вторичного дентина. Используется при лечении глубокого кариеса и пульпита.

Остеогенон (Osteogenon) — в состав препарата входит остеоингидроксиапатитный комплекс, содержащий органические (преимущественно коллагеновые и неколлагеновые пептиды и белки) и неорганические (преимущественно гидроксилапатит) компоненты костной ткани животных. Препарат оказывает влияние на метаболизм костной ткани благодаря наличию ряда белков, синтезируемых клетками костной ткани (трансформирующий фактор роста, инсулиноподобные факторы роста, остеокальцин), происходит стимуляция и регуляция функций остеобластов и тормозящее действие на остеокласты. Наличие неорганического кальция в составе гидроксилапатита оказывает тормозящее действие на остеокласты.

Применяют для профилактики и лечения системного остеопороза различной этиологии, нормализации нарушенного кальций-фосфорного обмена, ускорения заживления переломов костей, после костной пластики и хирургических пародонтологических вмешательств. Применяют внутрь в виде таблеток, покрытых оболочкой. При системном остеопорозе назначают 2–4 таблетки 2 раза в сутки, по другим показаниям — 1–2 таблетки в сутки. Таблетки следует запивать большим объемом жидкости.

В последние годы для восполнения дефицита кальция в организме используют витаминно-минеральные комплексы (берокка, витафтор, витакальцит, витрум, остеомар, кальцевит, кальций-D3 Никомед и др.). Соединения кальция вводятся в состав многих лечебно-профилактических зубных паст и жевательных резинок. Создаются биорастворимые реминерализующие пленки и пластины с препаратами кальция.

22.2. Препараты фтора

Препараты фтора играют важную роль в повышении резистентности эмали к воздействию повреждающих факторов. В организм человека $\frac{2}{3}$ фтора поступает с питьевой водой и $\frac{1}{3}$ — с пищей: рыба (в морской в 9 раз больше), кальмар, креветки, мидии, устрицы, мясо, печень, овсяная крупа, рис, гречка, тыква, зеленый чай, грецкие орехи. Депонируется в тканях зуба и костях, откуда по мере надобности может поступать в кровь. При взаимодействии соединений фтора с фосфатом кальция и белками, содержащимися в слюне, гидроксиапатит в поверхностных слоях эмали превращается во фторапатиты. Регулярное поступление фторидов даже в небольших количествах сохраняет его стабильную концентрацию в полости рта, и этого достаточно для поддержания резистентности зубной эмали. Фтор уменьшает проницаемость эмали, увеличивает плотность и повышает ее устойчивость к действию агрессивных факторов. Препараты фтора оказывают бактерицидное действие, снижая активность ферментов гликолиза и подавляя способность микроорганизмов продуцировать

кислоты. Применение препаратов фтора наиболее эффективно при начальных кариозных повреждениях, его влияние на здоровую эмаль менее выражено. Фторид оказывает влияние на эмаль в течение всей жизни, поэтому применение препаратов фтора рационально во всех возрастных группах. При поступлении фторида после прорезывания зубов снижается растворимость эмали, что способствует реминерализации частично деминерализованной эмали. Концентрация фторида в молочных зубах ниже, чем в постоянных. С возрастом его содержание в постоянных зубах снижается, что объясняется постепенной потерей эмали в результате стирания. Препараты фтора способны предупредить развитие кариеса корня зуба. Натрия фторид снижает резорбцию костной ткани, стимулирует остеобласты и способствует образованию костной ткани. Из организма фторид выводится в основном с мочой. Слюнные железы секретируют фторид в очень небольшом количестве, и его содержание в слюне и зубном налете довольно низкое. При местном или системном применении препаратов фтора его содержание в слюне повышается и сохраняется повышенным в течение одного часа.

Натрия фторид (*Natrium fluoratum*). Ионы фтора способствуют нормальному минеральному и белковому обмену в организме. Фтор способен вступать в химическое взаимодействие с одним из основных минеральных компонентов твердых тканей зуба — гидроксилapatитом, замещая в нем OH-группу с образованием гидроксифторапатита и фторапатита. Применение натрия фторида способствует накоплению фторидов в эмали, снижает ее проницаемость и в несколько раз повышает устойчивость к кислотному растворению. Препарат применяется для профилактики кариеса, для лечения некариозных поражений (гипоплазии эмали, гиперестезии твердых тканей зуба и пр.). Назначается местно и внутрь. Для системного введения используют таблетированные препараты натрия фторида в следующих дозировках: детям 2 лет — 0,0005 г, от 3 до 6 лет — 0,0011 г, 7 лет и старше — 0,0022 г. Одновременно с натрием фторидом не рекомендуется назначать препараты, содержащие кальций. Клинические признаки хронической фтористой интоксикации (флюороза) могут возникать при поступлении в организм более 2 мг/л фтора в сутки.

Местно натрия фторид применяют в виде электрофореза, полосканий, аппликаций.

Методом электрофореза вводят 0,2% раствор натрия фторида в поверхностные слои твердых тканей зуба и в костные структуры пародонта. Препарат вводят с катода при силе тока 30 мкА. Для лечения поверхностного кариеса молочных зубов и для временного пломбирования кариозных полостей при остротекущем кариесе постоянных зубов у детей применяют фосфатцемент, содержащий 5% натрия фторида, который вводят в пломбировочный порошок.

Полоскание проводят после еды и чистки зубов фторидсодержащими растворами и гелями для профессионального применения.

Используют 2% раствор фторида натрия, фторид натрия, подкисленный фосфорной кислотой, в виде раствора и гель, содержащий 1,23% фторида. Входящий фосфат предупреждает деминерализацию эмали. Применяют полоскание, предварительно очистив зубы от налета фторидсодержащими растворами: 0,05% раствор фторида натрия 1 раз в день; 0,1% — 1 раз в неделю; 0,2% — 1 раз в две недели. Можно применять после прорезывания первых постоянных зубов. Назначают детям школьного возраста и взрослым, объем раствора на одно полоскание для детей от 6 до 9 лет — 10 мл (десертная ложка), 10 лет и старше — 15 мл (столовая ложка). После окончания применения эффект сохраняется 2–3 года. Кратность курса — не менее 9 месяцев в году, ежегодно. Детям моложе 6 лет полоскания не рекомендуются, а у младших школьников объем полоскания не должен превышать 5 мл, так как существует риск проглатывания раствора.

Аппликации осуществляют в виде самостоятельных профилактических курсов или в сочетании с фосфорно-кальциевой терапией. Для аппликаций используют 0,2–2% растворы натрия фторида, 1–2% гели натрия фторида на 3% агаре. При аппликациях гелем есть риск проглатывания пациентом части дозы (в среднем 30%), поэтому гели применяют с осторожностью, особенно у детей. После аппликации не рекомендуется принимать пищу.

Зубные пасты, содержащие натрия фторид, входит в состав противокариозных паст. В состав могут входить различные фториды: фторид натрия, монофторфосфат, подкисленные фосфатами, фтористый натрий или органические соединения фтора (аминофториды). Все эти соединения обладают примерно равной эффективностью. Чистить зубы фторсодержащими пастами следует по 3 мин 2 раза в день. Клиническая эффективность при регулярном использовании составляет 30–40%. Существует риск заглатывания детьми зубной пасты при чистке зубов, поэтому фторидсодержащие зубные пасты рекомендуют использовать у детей, начиная с 2–3-летнего возраста, и только под наблюдением родителей.

Фторидсодержащие лаки позволяют удлинить период воздействия фторида, образуя прилегающую к эмали пленку, которая остается на зубах несколько часов. Применяются при умеренном или высоком уровне интенсивности кариеса зубов у детей и подростков. Частота нанесения лака 2–4 раза в год. Клиническая эффективность 35%. Как лечебное обезболивающее и антимикробное средство применяется при гиперестезии зубов, повышенной стираемости или травматических повреждениях эмали.

Герметики (силанты) и пломбировочные материалы, в состав которых входит фторид, выделяют его постепенно. Наносятся на непораженную кариесом эмаль жевательной поверхности зубов с целью защиты ее от микрофлоры полости рта и продуктов ее жизнедеятельности, от кислот и других факторов, деминерализующих эмаль. Они

действуют значительно дольше, чем лаки. Показание к их применению — высокий риск кариеса зубов. Пломбировочные материалы способны не только выделять, но и накапливать ионы фтора при контакте с фторидсодержащими средствами для местного применения. В течение первых трех месяцев после постановки пломбы скорость высвобождения ионов фтора достаточно высока, но затем она снижается и остается стабильной на протяжении многих лет. Антимикробное действие фторида препятствует адгезии бактерий не только на поверхности пломбы, но и на контактной поверхности соседнего зуба.

22.3. Комбинированные препараты кальция и фтора

Препараты кальция в комплексе с препаратами фтора и фосфора применяют в качестве ЛС, стимулирующих процессы минерализации и реминерализации, для профилактики и лечения кариеса и некариозных поражений зубов, при переломах челюсти.

Витафор — комбинированный препарат, содержащий в 1 мл: натрия фторида 0,22 мг, ретинола пальмитата 0,36 мг, эргокальциферола 0,002 мг, кислоты аскорбиновой 12 мг. Фтор оказывает противокариозное действие, витамины способствуют нормальному формированию тканей зубов и костной ткани скелета. Применяется с целью нормализации формирования тканей постоянных зубов в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение кариеса у детей. Назначают детям, проживающим в районах с недостаточным содержанием фтора в питьевой воде (менее 0,5 мг/л). Применяют внутрь во время еды или через 10–15 мин после еды, ежедневно в течение 1 месяца. Суточная доза для детей 1 года — $\frac{1}{4}$ чайной ложки, от 2 до 6 лет — $\frac{1}{2}$ чайной ложки, от 7 до 14 лет — 1 чайная ложка в день. За год проводят 6 курсов с двухнедельными перерывами и с перерывом на летние месяцы.

Тридин восполняет дефицит солей кальция, фосфора и фтора и стимулирует процессы реминерализации и образования губчатого вещества в кости. В 1 таблетке содержится: L-глутаминмонофторфосфата 134,4 мг, кальция D-глюконатмоногидрата 500 мг, кальция цитраттетрагидрата 500 мг, а также 5 мг фтора и 150 мг кальция. Обладает высокой биодоступностью. После приема внутрь глутаминмонофторфосфат подвергается гидролизу в кишечнике с высвобождением ионов фосфата и фторида, которые практически полностью всасываются и используются в качестве пластического материала костной ткани. Содержащиеся в препарате активные вещества стимулируют остеогенез и минерализацию. Высвобождение фторида в кишечнике, а не в желудке способствует предотвращению выраженных диспепсических расстройств. Применяют для нормализации фосфорно-кальциевого обмена, после костной пластики и хирургических

пародонтологических вмешательств. Таблетки разжевывают и глотают, запивая стаканом воды или другой жидкости. При системном остеопорозе требуется длительное применение. При длительном применении в высоких дозах возможен флюороз, боли в суставах, диспепсические расстройства.

Сенсигель — комбинированный зубной гель для лечения повышенной чувствительности твердых тканей зуба. В качестве активных компонентов содержит новое соединение фтора — фторгидрат никометанола (фторинол) и калия нитрат. Фторинол по способности фиксироваться в эмали и дентине в 12 раз превосходит неорганические фториды, способствует сужению дентинных канальцев, упрочнению кристаллической структуры дентинной решетки и уменьшению раздражения нервных окончаний. Ионы калия фиксируются в нервных окончаниях дентина и уменьшают их возбудимость. Гелевая основа обеспечивает пролонгированный контакт действующих начал с поверхностью зубов. Показания к применению: гиперчувствительность твердых тканей зуба после перенесенных гингивитов, удаления зубного камня и использования высокоабразивных зубных паст или слишком жесткой зубной щетки. Гель наносят на несколько минут на болезненные зоны пальцем или мягкой зубной щеткой после обычной чистки зубов. Для пролонгирования эффекта во время и после применения препарата *Сенсигель* рекомендуется использовать зубную пасту-гель Эльгифлюор. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Эльгифлюор — растворимая зубная паста в тубах по 75 мл. Содержит два активных компонента: новое соединение фтора — фторгидрат никометанола (фторинол) и антисептик хлоргексидина диглюконат. В 100 г содержится: никометанола фторгидрата (фторинола) 850 мг; хлоргексидина диглюконата 4 мг для профилактики кариеса, предотвращения образования зубного камня и снижения повышенной чувствительности эмали. Фторинол в сравнении с неорганическими фторидами в 12 раз активнее фиксируется в эмали и дентине, вызывает сужение дентинных канальцев, укрепляет кристаллическую структуру дентинной решетки, увеличивает резистентность эмали к кислотам и уменьшает возбудимость нервных окончаний. Хлоргексидин — галогенсодержащий антисептик, действует бактериостатически и бактерицидно на образующие зубной налет бактерии, фиксируется в поверхностных слоях эмали и дентина и оказывает пролонгированное защитное действие. Препарат содержит 82% водорастворимых веществ, за счет чего равномерно распределяется на поверхностях зубов и деснах. Показан для лечения и профилактики кариеса, зубного камня и заболеваний десен, повышенной чувствительности твердых тканей зуба. Пасту используют для чистки зубов 3 раза в день. Противопоказан при индивидуальной непереносимости компонентов препарата. Возможны побочные эффекты в виде аллергических реакций.

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Основными показаниями к применению ферментных препаратов в стоматологии являются гнойно-некротические процессы жевательного аппарата — заболевания пародонта, афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема, язвы специфического и неспецифического характера, остеомиелит, гайморит, осложнения кариеза. С целью очищения воспалительных очагов от гнойных и некротических масс используются препараты ферментов с различной функциональной протеолитической активностью: протеазы — разрушающие пептидные связи белка, нуклеазы — деполимеризующие нуклеиновые кислоты, лиазы — расщепляющие мукополисахариды. Протеолитические ферменты расщепляют некротизированные ткани, разжижают вязкий секрет, экссудат, сгустки крови и применяются наружно для лечения гнойных ран и заболеваний, сопровождающихся язвенно-некротическими процессами, а также для устранения грубых рубцов после операций. При парентеральном введении они оказывают противовоспалительное действие, уменьшают вязкость мокроты и обладают активным отхаркивающим действием. Как отхаркивающие средства назначаются при хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием большого количества вязкой мокроты, используются в виде ингаляций.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Протеолитические ферменты пищеварительного тракта: Трипсин, Химотрипсин, Рибонуклеаза, Дезоксирибонуклеаза.
- Ферменты, продуцируемые бактериальными культурами: Коллагеназа, Лизоамидаза, Профезим.
- Протеолитические ферменты разного происхождения: Гиалуронидаза, Лизоцим.

23.1. Протеолитические ферменты пищеварительного тракта

Трипсин кристаллический. Вырабатывается в поджелудочной железе млекопитающих в виде неактивного профермента — трипсиногена. В активную форму переходит под действием фермента энтерокиназы кишечника — энтеропептидазы или под воздействием образовавшегося

активного трипсина. Трипсин кристаллический разрешен для местного и парентерального применения. Выпускается в виде лиофилизированного порошка для местного применения во флаконах или ампулах по 5 мг и 10 мг. Трипсин является средством прямого действия, расщепляющим белковые вещества. В медицинской практике применяют для разжижения и облегчения удаления вязких секретов, экссудатов и сгустков крови, для расщепления фибриновых образований и очищения некротизированных тканей. Трипсин при использовании инъекционно обеспечивает выраженный противовоспалительный и противоотечный эффект. При пародонтозе в/м введение сочетают с поднадкостничным введением раствора трипсина в пародонт. Внутримышечно назначают по 5 мг трипсина 1–2 раза в день взрослым и 2,5 мг/сутки детям (10–20 инъекций). Для аппликаций 5 мг трипсина кристаллического разводят в 5–10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,25–0,5% раствора новокаина. При аппликации на слизистую оболочку или при введении в корневые каналы возможно растворение трипсина в 30% димексиде. Для лечения гнойных ран используют местно: накладывают на раневую поверхность стерильную салфетку, смоченную раствором трипсина. Трипсин вводят с помощью электрофореза, накладывая с отрицательного полюса, предварительно растворив 10 мг трипсина в 15–20 мл воды. Введение трипсина в состав зубных паст и порошков тормозит образование зубного налета и зубных бляшек, играющих существенную роль в развитии кариеса. Целесообразно сочетание трипсина с витамином Е, гвоздичным маслом, антибиотиками, которые наносят на десны, закладывают в десневые карманы, вводят в гайморову пазуху и т. д. При применении могут возникать аллергические реакции, повышение температуры и тахикардия, раздражение слизистых оболочек дыхательных путей. Недопустимо в/в введение, нельзя вводить трипсин в очаги воспаления и кровоточащие полости.

Трипсин (Дальбекс-Трипсин, Пакс-Трипсин) — иммобилизованный препарат на специальных полимерных основах, полосках ткани разного размера 10×7,5 см и 30×20 см. Смоченные очищенной водой или раствором фурациллина полоски накладывают на гнойные раны, закрепляют и оставляют на 24–72 ч.

Химотрипсин получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота в неактивной форме химотрипсина, который при применении превращается в активную форму α -химотрипсин. Выпускается в более стойком, кристаллическом, виде. Растворы быстро инактивируются. Подобно трипсину гидролизует белки и лептоны с образованием пептидов. В медицинской практике применяется местно для разжижения некротизированных тканей, вязких секретов, экссудатов и для расщепления фибриновых образований.

Химопсин (смесь трипсин + химотрипсин) — лиофилизат только для наружного применения. Местно используется в виде орошений, аппликаций, лечебных паст, аэрозолей. Выпускается во флаконах

или ампулах, содержащих 0,025, 0,05 или 0,1 г химопсина. Назначают при лечении гнойных ран, ожогов, пролежней, трофических язв, при экссудативном плеврите, абсцессе легкого. Применяют для очистки от гнойно-некротических масс, ускорения заживления, разжижения густой вязкой мокроты и санации дыхательных путей. Химопсин в дозах 25–50 мг растворяют в 10–50 мл 0,25% раствора прокаина (новокаина). Стерильные марлевые тампоны смачивают раствором, накладывают на раневую поверхность на срок от 2 ч до суток в зависимости от толщины гнойно-некротических масс. Сверху накладывают влагонепроницаемую прослойку для замедления высыхания повязок. Затем рану промывают стерильным изотоническим раствором натрия хлорида.

Рибонуклеаза — ферментный препарат, протеолитическое лиофилизированное средство для приготовления раствора для местного применения. Активность рибонуклеазы определяют биологическим методом по количеству кислоторастворимых веществ, высвобождаемых в результате гидролиза РНК в определенных условиях. Одна единица активности (ЕА) соответствует 1 мг препарата. Выпускается во флаконах и ампулах по 10, 25 и 50 мг. Рибонуклеаза разжижает гной, слизь, вязкую и густую мокроту, оказывает противовоспалительное действие. Разрушая нуклеиновые кислоты, задерживает размножение ряда РНК-содержащих вирусов. При пародонтите и гингивите готовят 1% раствор препарата в 0,5% растворе прокаина, применяют в виде аппликаций вокруг шейки зуба и ватных тампонов в десневые карманы, пропитанных таким же раствором. Продолжительность процедуры 30 мин ежедневно в течение 10 дней. При применении возможны побочные реакции в виде раздражения слизистых оболочек дыхательных путей, аллергических реакций.

Дезоксирибонуклеаза — ферментный протеолитический препарат пролонгированного действия. Выпускается во флаконах по 5, 10, 25 и 50 мг. Это фермент класса гидролаз, который катализирует гидролитическое расщепление полинуклеотидов, обладает способностью длительно гидролизировать денатурированные белки. Не гидролизует нативные белки тканей, которые способны выполнять все биологические функции. При применении оказывает противоотечное, противовоспалительное действие, стимулирует репаративные процессы, ускоряет рост и созревание грануляционной ткани, что обеспечивает высокоэффективную фармакотерапию гнойно-некротических очагов. Способен лизировать поврежденные кариесом некротические ткани зуба. Применяется для лечения глубокого кариеса временных и постоянных зубов, острых экссудативных пульпитов, острых и хронических периодонтитов, воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Применяют местно, путем аппликаций, в виде 0,2% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида. Готовят *ex tempore* (без предварительной подготов-

ки), так как срок годности приготовленного раствора только 12 ч. При лечении кариеса и пульпита биологическим методом 0,1–0,2 мл препарата вводят на тампоне в обработанную кариозную полость или на вскрытый рог пульпы и закрывают временной повязкой на сутки. При следующем посещении удаляют размягченный дентин и пломбируют кариозную полость с применением пломбировочных материалов, содержащих кальций. При лечении периодонтита 0,2–0,4 мл препарата вводят в корневой канал на 24 ч. Далее проводят повторную ферментную обработку или пломбируют корневой канал, если экссудативные явления отсутствуют.

23.2. Ферменты, продуцируемые бактериальными культурами

Коллагеназа (Коллалазин) — фермент с протеолитической активностью, выделенный из *Clostridium histolyticum*, для наружного применения. Выпускается в лиофилизированном виде: порошок, обезвоженный за счет замораживания в вакууме, в ампулах по 500 КЕ для приготовления раствора для местного применения. Под действием препарата происходит очищение раны, что способствует более быстрому развитию грануляционной ткани. Не действует на интактный эпителий, жировую и мышечную ткани.

Лизоамидаза — протеолитический фермент, продуцируемый бактериальной культурой из семейства *Pseudomonadaceae*, обладает выраженным протеолитическим и антибактериальным действием. Активность продукта выражается в протеолитических (ПЕ) и литических (ЛЕ) единицах. 1 мг продукта содержит не менее 0,7 ПЕ. Выпускается в виде лиофилизированного порошка, высушенного путем замораживания в вакууме, по 50 ПЕ и не менее 500 ЛЕ или по 100 ПЕ и не менее 1000 ЛЕ во флаконах, а также по 10 000 ПЕ и не менее 100 000 ЛЕ в стеклянных бутылках. Мало растворим в воде, поэтому к продукту прилагается фосфатный буферный раствор (0,01 моль/л) в ампулах по 10 мл или в бутылках по 450 мл, предназначенный для растворения лизоамидазы. Применяется 1% раствор лизоамидазы для лечения гнойных ран, обработки корневых каналов при периодонтите. Лизоамидаза способствует очищению воспаленных ран, некротических (омертвевших) тканей от гнойно-некротических масс: улучшаются условия для их заживления, ускоряется образование свежих грануляций, на месте раневой поверхности образуется соединительная ткань. Как бактериолитическое средство продукт способен разрушать клеточные стенки грамположительных бактерий: стафилококков, стрептококков, коринебактерий, а также менингококков, гонококков и др. Применяют у взрослых для лечения гнойных ран и ожогов. Назначают при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи (фолликулиты, фурункулез и другие формы пи-

одермии), заболеваниях пародонта, стоматитах, пульпитах (воспалении рыхлой ткани зуба), периодонтитах (воспалении твердой ткани зуба), заболеваниях слизистой оболочки полости рта, а также для лечения ангины и санации (обработки) носоглотки.

Профезим — ферментный протеолитический препарат пролонгированного действия, содержит комплекс протеаз, продуцируемых *Bac. subtilis*. Препарат иммобилизован на аминоцеллюлозе (закреплен на полимерном носителе). Профезим обладает способностью гидролизовать денатурированные белки и растворять омертвевшие ткани (некролитический эффект). Белки теряют свою специфическую активность, при этом уменьшается отек и воспаление тканей. Профезим стимулирует регенеративные (восстановительные) процессы. Назначают его при острых гнойно-некротических процессах различной этиологии, при нагноении операционных ран, гнойных ран после вскрытия абсцессов, флегмон, инфицированных ранах, при хронических гнойно-некротических процессах, длительно незаживающих ранах, трофических и лучевых язвах, при непереносимости других протеолитических ферментов. Применяют только наружно. Средняя доза — 1 мл суспензии (взвеси) на 1–2 см раневой поверхности. Перед нанесением препарата производят обработку раны, удаляя гной и некротические ткани. Наносят профезим тонким слоем, сверху накладывают марлевые повязки, увлажненные изотоническим раствором натрия хлорида.

Ируксол содержит клостридил-пептидазу А и левомицетин. Выпускается в виде мази в тубах по 10 и 30 г. Препарат способствует ферментативному очищению ран, росту грануляционной ткани. Применяется местно при эрозивно-язвенных процессах инфекционной этиологии в полости рта, воспалительных заболеваниях пародонта, особенно с явлениями абсцедирования и гноетечения из пародонтальных карманов, гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (остеомиелит, альвеолит, флегмона и др.).

23.3. Протеолитические ферменты разного происхождения

Гиалуронидаза (Лидаза М). В медицине используют главным образом препараты тестикулярной гиалуронидазы, выделенной из семенников крупного рогатого скота. Используют лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, для рассасывания контрактур рубцов. Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту — «цементирующее» вещество соединительной ткани, увеличивает проницаемость тканей, улучшает их трофику, размягчает рубцы, способствует рассасыванию гематом, устранению контрактур. В стоматологической практике используется при контрактурах в челюстно-лицевой области. Вводится местно, под-

кожно или с помощью электрофореза. Выпускается в виде лиофилизированного порошка или пористой массы во флаконах 64 ЕД.

Имозимаза — ферментный протеолитический препарат пролонгированного действия на полиэтиленоксиде, обладает некролитическим действием. Выпускается в виде раствора во флаконах по 10 мл (в 1 мл раствора 50 ПЕ). Стимулирует репаративные процессы за счет ускорения роста и созревания грануляционной ткани. Применяется местно, в виде аппликаций при глубоком кариесе временных и постоянных зубов, при острых экссудативных пульпитах, острых и хронических периодонтитах и других гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. В предварительно обработанную либо вскрытую кариозную полость вводят 0,1–0,2 мл имозимазы на ватном тампоне и герметизируют временной пломбой на 24 ч. Затем размягченный препаратом нежизнеспособный дентин удаляют и пломбируют традиционным способом.

Лизоцим — фермент класса гидролаз, разрушающий клеточные стенки бактерий путем гидролиза мурина (пептидогликана) клеточной стенки бактерий, получают из белка куриных яиц. Белый аморфный порошок, трудно растворим в воде и спирте. Лизоцим — естественный фактор неспецифической иммунной защиты с бактериолитической активностью. Бактериолитическое действие проявляет, подавляя рост грамположительных микроорганизмов. Менее чувствительны к нему грамотрицательные бактерии. Наряду с антибактериальными свойствами стимулирует неспецифическую реактивность организма, оказывает противовоспалительное и муколитическое действие, а также способствует ускорению репаративных процессов в тканях. Показан при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, термической травме слизистой оболочки полости рта, ее воспалительных поражениях бактериальной и вирусной этиологии, осложненном кариесе, хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. Назначается местно в виде полосканий, аппликаций, входит в состав паст. Для медикаментозной обработки корневого канала при периодонтите рекомендуют применять 0,1% раствор лизоцима, приготовленный на изотоническом растворе натрия хлорида. Для электрофореза содержимое флакона растворяют в 2–3 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,25% раствора новокаина, вводят с анода. Лизоцим входит в состав паст для пломбирования корневых каналов при гранулирующем и гранулематозном периодонтитах. При лечении периодонтита лизоцимом усиливается неспецифическая реактивность тканей пародонта и ускоряется репарация костной ткани. Лизоцим выпускается во флаконах по 50, 100 и 150 мг (растворы готовят *ex tempore*).

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление — защитно-приспособительная реакция организма на действие патогенного раздражителя, проявляющаяся развитием на месте повреждения ткани или органа изменений кровообращения и повышением сосудистой проницаемости в сочетании с дистрофией тканей и пролиферацией клеток. Воспаление представляет собой патологический процесс, направленный на устранение патогенного раздражителя и восстановление поврежденных тканей.

Любое воспаление включает три последовательные стадии развития: альтерацию — повреждение клеток и тканей; экссудацию — выход из сосудов в ткань жидкой части крови с находящимися в ней веществами, а также клеток крови; пролиферацию — размножение клеток и восстановление целостности поврежденной ткани. Клинические признаки воспаления: покраснение кожи, местное повышение температуры, тканевой отек, боль, нарушение функции воспаленного органа.

Воспалительный процесс инициируется повреждением клеточных мембран и опосредуется большим количеством медиаторов. При повреждении клеток в первую очередь страдают клеточные мембраны, содержащие фосфолипиды, из которых под действием фосфолипазы A_2 образуется арахидоновая кислота — предшественник воспалительных эйкозаноидов.

Метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути ведет к образованию простагландинов, которые осуществляют вазодилатацию, увеличивают проницаемость капилляров, опосредуют болевые ощущения и хемотаксис. Известны две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 постоянно находится в активированном состоянии и выполняет гомеостатические функции. Под воздействием ЦОГ-1 в организме постоянно синтезируются простагландины, которые регулируют функции многих органов и тканей (секрецию защитной слизи в желудке, агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, кровообращение в почках, тонус и сократительную активность миометрия и т. д.).

Активность ЦОГ-2 в норме невелика, однако в условиях воспаления происходит индукция синтеза этого фермента, и он играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Противовоспалительные средства делятся на 2 группы: средства стероидной структуры (см. Главу 20 «Препараты гормонов, их аналоги и антагонисты») и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

24.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Неселективные ингибиторы ЦОГ* (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2):
 - производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота (Аспирин) (см. «Анальгезирующие средства»);
 - производные фенилуксусной кислоты: диклофенак (Вольтарен);
 - производные фенилпропионовой кислоты: ибупрофен (Нурофен), кетопрофен (ОКИ);
 - производные индолуксусной кислоты: индометацин;
 - оксикамы: пироксикам.
- *Селективные ингибиторы ЦОГ* (ингибиторы ЦОГ-2):
 - оксикамы: мелоксикам (Мовалис);
 - сульфонанилиды: нимесулид;
 - коксибы: целекоксиб.

НПВС обладают выраженным противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием. Они применяются при воспалительных заболеваниях различной этиологии.

Для всех НПВС характерны следующие свойства:

- Нарушение синтеза простагландина E_2 в очаге воспаления, в путях проведения болевых импульсов в спинном мозге и центре терморегуляции в гипоталамусе.
- Неспецифичность противовоспалительного действия (торможение воспаления любого генеза).
- Большая широта терапевтического действия.
- Высокая степень связывания с белками плазмы крови.

Механизм противовоспалительного действия НПВС связан с угнетением активности циклооксигеназы — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником медиаторов воспаления простагландинов (рис. 24.1).

Анальгетическое действие НПВС связано с блокадой синтеза простагландинов E_2 и I_2 и уменьшением действия брадикинина на периферические ноцицепторы. НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Жаропонижающее (антипиретическое) действие НПВС также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. Снижение биосинтеза простагландинов в гипоталамусе приводит к развитию жаропонижающего действия. НПВС и другие анальгетики-антипиретики снижают только повышенную температуры тела и практически не влияют на нормальную температуру.

В стоматологической практике НПВС широко применяют при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и слизистой оболочки полости рта, воспалительном отеке после перенесенных

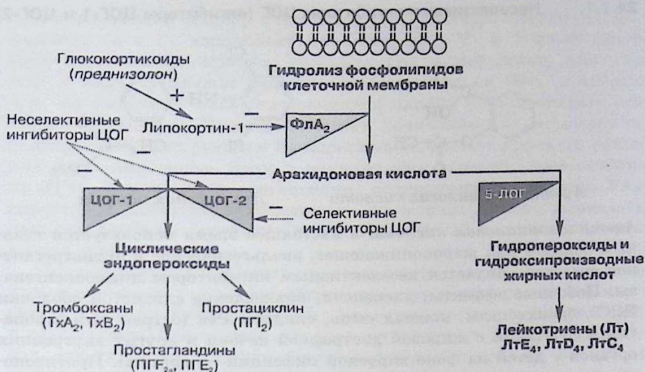


Рис. 24.1. Пути метаболизма арахидоновой кислоты и локализация действия противовоспалительных средств:

ФЛА₂ — фосфолипаза А₂, ЦОГ — циклооксигеназа, ЛОГ — липоксигеназа, «+» — стимуляция, «-» — блокада

травм, операций, болевом синдроме, артрозах и артритах височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальном болевом синдроме челюстно-лицевой области, неврите, невралгии, лихорадочных состояниях.

Неселективное ингибирование ЦОГ влечет за собой ряд серьезных последствий, связанных со снижением синтеза эйкозаноидов в нормальных физиологических состояниях.

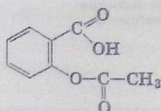
Основной побочный эффект у неселективных НПВС — ulcerогенное действие напрямую связано с ингибированием ЦОГ₁, снижением синтеза защитных простагландинов группы Е, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка). Этот процесс вызывает нарушение баланса факторов агрессии и защиты в желудке и влечет за собой изъязвление слизистой, вплоть до обильных кровотечений из ЖКТ.

Неселективные НПВС могут снижать агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования в них ЦОГ₁ и снижения синтеза тромбоксана А₂, что влечет за собой дополнительные риски кровотечения.

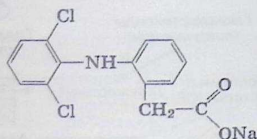
Неселективные НПВС не рекомендуется применять на последнем сроке беременности, так как простагландины участвуют в развязывании родов, а снижение их уровня может привести к перенашиваемой беременности.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в терапевтических дозах ингибируют преимущественно индуцируемую воспалением изоформу циклооксигеназы, поэтому побочные эффекты, связанные с ингибированием ЦОГ-1, встречаются у них существенно реже.

24.1.1. Неселективные ингибиторы ЦОГ (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2)



Ацетилсалициловая кислота



Диклофенак натрия

Ацетилсалициловая кислота в настоящее время используется главным образом как жаропонижающее, анальгетическое и антиагрегантное средство. Является неселективным ингибитором циклооксигеназы. Побочные эффекты: диспепсия, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, бронхоспазм, кожная сыпь, синдром Рея (острая энцефалопатия в сочетании с жировой дистрофией печени и других внутренних органов у детей на фоне вирусной инфекции — гриппа). Противопоказания: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, кровотечения, портальная гипертензия, венозный застой.

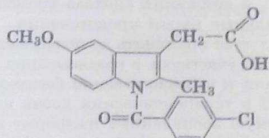
Диклофенак натрия — один из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной анальгетической и жаропонижающей активностью.

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. При курсовом лечении больных ревматоидным артритом интенсивно проникает в полости суставов. Препарат метаболизируется на 50% при первом прохождении через печень.

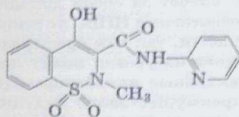
Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, изъязвления слизистой оболочки желудка и желудочные кровотечения.

Ибупрофен обладает выраженным противовоспалительным анальгетическим и жаропонижающим действием. В настоящее время широко применяется как жаропонижающее и обезболивающее средство. Нежелательные эффекты: тошнота, диарея, боли в области живота.

Кетопрофен широко используется в стоматологии в виде раствора для местного применения при лечении гингивита, стоматита, глоссита, афт, хронического пародонтита, а также артроза височно-нижнечелюстного сустава, купирования болевого синдрома после препарирования твердых тканей зубов.



Индометацин

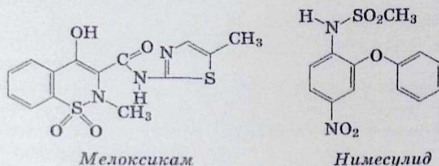


Пироксикам

Индометацин наряду с блокадой ЦОГ угнетает активность фосфолипаз А и С, уменьшает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. При пероральном приеме индометацина в таблетках, капсулах или в виде суспензии препарат всасывается на 90% в течение 4 ч. Из медленно высвобождающихся капсул 90% препарата всасывается за 12 ч. Применяется при ревматических поражениях, подагре, анкилозирующем спондилите. Побочные эффекты: головная боль, диспепсия, боли в подложечной области, кровотечения из ЖКТ, угнетение кроветворения, аллергические реакции. Ульцерогенное действие индометацина достаточно сильно выражено, поэтому наиболее безопасно применять данный препарат наружно в виде мази.

Пироксикам одновременно угнетает миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов, уменьшает образование свободных радикалов и угнетает функции лимфоцитов. Оказывает пролонгированное действие и назначается 1 раз в сутки. Легко всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 3–5 ч после приема внутрь, хорошо связывается с белками плазмы крови. Побочные эффекты — типичные для других НПВС.

24.1.2. Селективные ингибиторы ЦОГ (ингибиторы ЦОГ-2)



Мелоксикам оказывает более слабое ульцерогенное действие при сохранении своих основных фармакологических свойств. Препарат медленно выводится из организма, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Это облегчает использование препарата, особенно при ревматических заболеваниях, однако создает высокий риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

Нимесулид проявляет наименее выраженные кислотные свойства, поэтому он не раздражает ткани, легко проникает в очаг воспаления и не оказывает нефротоксического действия. Фармакологически активный метаболит нимесулида (4-гидроксинимесулид) обеспечивает двухфазный длительный (8–12 ч) эффект блокады ЦОГ-2. Нимесулид подавляет активность фосфолипазы IV типа и металлопротеаз, поэтому он может применяться при аллергических заболеваниях (в том числе при аллергии на другие НПВС), при бронхиальной аст-

ме, менструальных и спастических болях, не оказывает разрушающего действия на суставные хрящи.

Целекоксиб обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Применяется при лечении ревматоидного артрита и остеоартрита. Значительно реже, чем неселективные НПВС, вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Не вызывает нарушений функции почек.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства, влияющие на иммунные процессы, называются иммунотропными. Их принято классифицировать на иммуностимуляторы и иммунодепрессанты (иммуносупрессоры).¹

Имуностимуляторы — лекарственные средства, стимулирующие функции иммунной системы. Их применяют при лечении заболеваний, обусловленных первичной или вторичной недостаточностью иммунной системы или ее дисфункцией, хронических вялотекущих инфекций, при некоторых онкологических заболеваниях. Иммуностимуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными, противовирусными средствами, а также при длительной химиотерапии, у онкологических больных или при применении препаратов с иммунодепрессивными свойствами.

В стоматологической практике иммуностимуляторы применяют в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Иммуносупрессоры — препараты, угнетающие функцию иммунной системы. Такие лекарственные средства применяются при пересадке органов и тканей, при аутоиммунных заболеваниях и гемолитической болезни новорожденных.

При повышенной чувствительности организма к веществам, обладающим антигенными свойствами, применяют противоаллергические средства. К ним относят стабилизаторы мембран тучных клеток, которые блокируют выход из них медиаторов аллергии, и блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, которые блокируют действие гистамина.

¹ Часто в специальной литературе встречаются упоминания об *иммуномодуляторах* (иммуно + модулятор (от лат. modulator — соблюдающий ритм) — нормализующий иммунитет, иммунные процессы) и *иммунокорректорах* (иммуно + корректор (от лат. corrector — исправитель) — корректирующий (исправляющий) иммунитет, иммунные процессы), однако разные авторы вкладывают в эти термины разное значение и содержание. В ряде случаев оба слова считаются синонимами иммунотропных средств, а иногда только иммуностимуляторов. Некоторые специалисты говорят об особом действии иммунокорректоров и иммуномодуляторов на иммунитет в целом и на его различные звенья и т. д. Чтобы избежать путаницы, в данной главе указанные термины не используются. Там, где встречается словосочетание «иммуномодулирующее действие», оно используется в буквальном значении — нормализация иммунитета, иммунных процессов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Иммуностимулирующие средства:*
 - препараты животного происхождения и их аналоги: препараты тимуса — тималин, Т-активин, тимоген;
 - препараты микробного происхождения: имудон, ликолипид, про-дигиозан, рибомунил;
 - препараты синтетического происхождения: левамизол (Декарис), азоксимера бромид (Полиоксидоний), галавит;
 - препараты растительного происхождения: эхинацеи пурпурной травы сок, иммунал.
- *Иммуносупрессорные средства (иммунодепрессанты):*
 - антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин (Сандиммун);
 - антимаетаболиты: азатиоприн (Имуран);
 - препараты глюкокортикоидов (см. Главу 20 «Препараты гормонов»);
 - препараты других групп: хлорохин (Делагил).
- *Противоаллергические средства:*
 - средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток): кромоглициевая кислота (Интал), кетотифен (Задитен);
 - противогистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов): дифенгидрамин (Димедрол), прометазин (Пипольфен), клоропирамин (Супрастин), лоратадин (Кларитин), цетиризин (Зиртек), дезлоратадин (Эриус), левоцетиризин (Ксизал).

25.1. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)

При снижении общего и/или местного иммунитета наблюдаются интенсивный рост и размножение патогенных микроорганизмов. Применение противовоспалительных, противовирусных, противогрибковых и антибактериальных ЛС малоэффективно у пациентов с исходно сниженной активностью иммунной системы и способствует переходу острых заболеваний в хроническую форму. При таких состояниях требуется применение лекарственных средств, увеличивающих иммунный ответ, что позволяет повысить эффективность лечения, добиться устойчивой ремиссии и предотвратить возникновение рецидивов. Иммуностимуляторы применяют при лечении заболеваний, обусловленных первичной или вторичной недостаточностью иммунной системы или ее дисфункцией, хронических вялотекущих инфекциях. Это особенно важно ввиду того, что применение противинфекционных и противоопухолевых средств

в ряде случаев может приводить к угнетению иммунитета и, как следствие, к хронизации инфекционного процесса, присоединению вторичной инфекции.

25.1.1. Препараты животного происхождения и их аналоги

К этим препаратам, в частности, относятся средства на основе иммунорегуляторных пептидов, выделенных из тимуса (вилочковой железы). В основе иммунотропного действия этих препаратов лежит их способность восстанавливать количество и нарушенные функции Т-лимфоцитов, нормализовать соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляции и реакции клеточного иммунитета, повышать активность естественных киллеров, усиливать фагоцитоз и продукцию лимфокинов.

Тималин и *Т-активин* представляют собой комплекс полипептидных фракций из тимуса крупного рогатого скота. Они восстанавливают количество и функцию Т-лимфоцитов, усиливают фагоцитоз и продукцию лимфокинов, стимулируют кроветворение. В стоматологической практике препараты тимуса используют при острых и хронических инфекционно-воспалительных поражениях костей и мягких тканей челюстно-лицевой области, для профилактики и лечения острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с исходно сниженной активностью клеточного звена иммунной системы, для профилактики и лечения постоперационных гнойно-септических осложнений, при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите, в составе комплексной терапии красного плоского лишая, при тяжелых формах генерализованного пародонтита. Нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции (кратковременные гипертермические реакции, покраснение в месте инъекции), обострение гнойных инфекций.

Аналоги естественных гормонов тимуса или фрагментов этих гормонов обладают биологической активностью. Так, дипептид, выделенный из экстракта тимуса и состоящий из триптофана и глутамина, стал основой для создания эффективного иммунотропного препарата *тимозена*. Другой препарат — *иммунофан* — был получен на основе аминокислотных остатков активного центра тимопоэтина. Препарат реализует иммунорегулирующее действие, влияя на синтез ИЛ-2, повышает чувствительность к нему лимфоидной ткани, тормозит продукцию фактора некроза опухоли, регулирует выработку иммуноглобулинов. Применяется главным образом для лечения иммунодефицитных состояний.

25.1.2. Препараты микробного происхождения

Эти препараты были получены на основе фракций мембран бактериальных и грибковых клеток, бактериальных лизатов и высо-

кополимерного липополисахаридного и рибосомально-протеогликанового комплексов. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Механизмы действия этих препаратов во многом схожи между собой и заключаются в стимуляции и клеточного (повышение активности Т-хелперов, естественных киллеров, усиление фагоцитарной активности), и гуморального (увеличение концентрации антител в крови и слизистой оболочке дыхательных путей) иммунитета.

Имудон — поливалентный антигенный комплекс, содержащий смесь очищенных лизатов бактерий и грибов, наиболее часто инициирующих патологические процессы в челюстно-лицевой области, и созданный для проведения специфической иммунотерапии заболеваний полости рта. В состав данного препарата входят лизаты следующих бактерий: *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*, *Candida albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis*. Бактериальные лизаты предназначены для стимуляции образования антител к антигенам микроорганизмов. Они усиливают специфическую защиту организма, увеличивают фагоцитарную активность макрофагов, повышают активность лизоцима, обладающего бактерицидной активностью, достоверно повышают уровень секреторных иммуноглобулинов А в слюнной жидкости, увеличивают количество иммунокомпетентных клеток, ответственных за выработку антител, способствуют образованию специфических антител к бактериям, играющим важную роль в развитии гингивитов. Имудон быстро снимает боль, уменьшает гиперемию, отек, гипертермию, нагноение, кровоточивость десен, способствует эпителизации язвочек, снятию воспаления. Выпускается в виде таблеток для рассасывания в полости рта и практически не попадает в кровь, имеет низкую токсичность.

В стоматологической практике имудон используется:

- при лечении острой фазы воспалительного процесса и для профилактики необратимых поражений пародонта и костной ткани, при дисбактериозе полости рта;
- при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта (афтозного стоматита, язвенно-некротического гингивита, пародонтита, герпетического гингивостоматита, атопического хейлита);
- в комплексной терапии инфекционных процессов полости рта для профилактики кандидоза;
- в предоперационном периоде и после операций в полости рта (операции удаления зуба, цистэктомии, иссечения капишона над

мунодепрессивное и цитостатическое действие. Механизм иммуносупрессорного действия связан с нарушением активности Т-супрессоров и снижением пролиферации В-лимфоцитов.

Показания к применению: профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии) и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, неспецифический язвенный колит, псориаз и др.).

Хлорохин — иммуносупрессивное, противомаларийное, антиаритмическое, противовоспалительное и противопротозойное средство, применяется в стоматологии при лечении красной волчанки, в комплексной терапии красного плоского лишая.

25.3. Противоаллергические средства

Аллергия — состояние измененной реактивности организма при повторном введении некоторых чужеродных веществ. В основе аллергии лежит иммунный ответ, включающий как элементы защиты, так и повреждения тканей.

Аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) подразделяют на:

— реакции немедленного типа — проявляются через минуты или часы после повторного контакта с аллергеном. К ним относятся: анафилактический шок, аллергический бронхоспазм, ангионевротический отек, крапивница, сенная лихорадка и др;

— реакции замедленного типа — проявляются спустя 2–3 суток и более. К ним относятся: контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, туберкулиновая проба.

Патологический механизм аллергической реакции немедленного типа действует гуморальный иммунитет. Воздействие чужеродного вещества (антигена) на организм активизирует образование антител, иммуноглобулинов Е (IgE) в плазмочитах. Цитофильные IgE фиксируются на высокоаффинных рецепторах тучных клеток с образованием сенсibilизированной тучной клетки (рис. 25.1). При повторном попадании в организм этот антиген взаимодействует с антителами (IgE) на поверхности тучных клеток, что приводит к их дегрануляции и выходу медиаторов аллергии и воспаления: гистамина, брадикинина, серотонина, простагландинов, медленно реагирующей субстанции анафилаксии (лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4), фактора активации тромбоцитов и др. Медиаторы после попадания в кровь воздействуют на ткани и органы, вызывая аллергическую реакцию, которая может проявляться бронхоспазмом, понижением артериального давления, расширением капилляров и покраснением кожи, зудом, чиханием, повышением проницаемости капилляров и развитием отека и т. д.

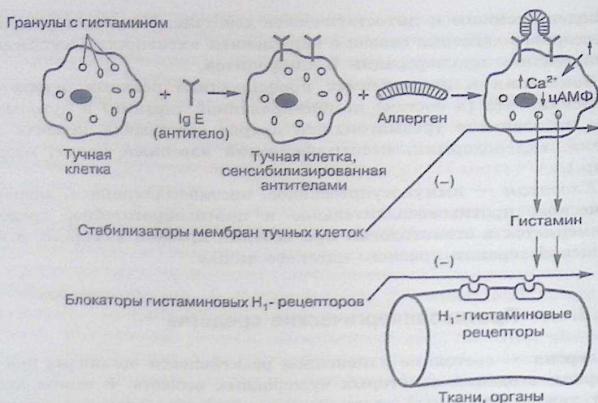


Рис. 25.1. Локализация действия противоаллергических средств

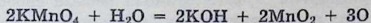
Развитие аллергических реакций замедленного типа идет по пути клеточного иммунитета. Важнейшим звеном в их патогенезе являются сенсibilizированные Т-лимфоциты. Они распознают антигены с помощью специфических рецепторов на своей поверхности и взаимодействуют с ними. В результате этого взаимодействия происходит выделение медиаторов аллергии, которыми при аллергии замедленного типа являются ряд цитокинов: ИЛ-2, лимфотоксин, фактор, угнетающий миграцию макрофагов, и др.

Лечение и профилактика аллергических реакций замедленного типа и связанных с ними болезней проводятся с помощью препаратов из групп иммуносупрессоров и противовоспалительных средств.

25.3.1. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток)

Стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют высвобождению гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии из тучных клеток. Механизм их действия связан с ингибированием открытия кальциевых каналов посредством блокады фосфодиэстеразы и накопления цАМФ в тучных клетках, что приводит к угнетению тока ионов кальция и снижению их концентрации в тучных клетках. Это, в свою очередь, угнетает кальций-зависимую дегрануляцию клеток и выход из них гистамина и других медиаторов. Стабилизаторы мембран тучных клеток предупреждают (но не купируют!) бронхоспазм и отек слизистой оболочки. Эффект формируется медленно, в те-

Калия перманганат оказывает выраженное противомикробное, а также дезодорирующее действие за счет отщепления атомарного кислорода:



Оксид марганца оказывает вяжущее действие. В больших концентрациях калия перманганат оказывает раздражающее и прижигающее действие. Растворы калия перманганата применяют для промывания ран, полоскания полости рта и горла, смазывания язвенных и ожоговых поверхностей, для спринцеваний и промываний в гинекологической и урологической практике. Растворы калия перманганата применяют также для промывания желудка при пероральных отравлениях морфином, кокаином, фосфором и др.

26.3. Кислоты и щелочи

Натрия тетраборат при нанесении на поверхностные ткани взаимодействует с белками эпидермиса кожи или слизистой оболочки полости рта, образуя рыхлые альбуминаты, размягчает эпидермис, растворяет муцин, слизь, оказывает очищающее, антисептическое, противовоспалительное действие.

Раствор аммиака применяется для обработки рук хирурга. Кроме того, препарат используется в качестве аналептического средства для рефлекторной стимуляции дыхательного центра.

26.4. Альдегиды и спирты

Вещества этой группы обладают способностью дегидратировать (обезвоживать) микробные клетки, вызывая тем самым денатурацию белка и нуклеиновых кислот и вследствие этого гибель микроорганизмов.

Раствор формальдегида оказывает сильное противомикробное действие как на вегетативные формы, так и на споры бактерий. При местном действии на кожу формальдегид оказывает дубящий эффект, при этом уменьшается потоотделение. Раствор формальдегида применяют для дезинфекции инструментов (особенно термолабильных), предметов ухода за больными, белья, матрасов и т. п. Также его используют при повышенной потливости кожи. В составе различных растворов и мазей формалин применяют при гнойных ранах, флегмонах, ожогах 1–2 степени, трофических язвах, для спринцеваний в гинекологии, для обработки половых органов с целью профилактики и лечения венерических заболеваний, для профилактики грибковых поражений стоп.

Спирт этиловый обладает выраженным противомикробным действием. Он широко применяется для дезинфекции инструментов, об-

работки операционного поля и места инъекций, рук хирурга и персонала перед медицинскими манипуляциями, а также как наружное антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Бактерицидный эффект этанола весьма своеобразно зависит от концентрации: в концентрациях, превышающих 76% (а именно в ней бактерицидный эффект максимален), антимикробное действие этанола снижается. Считается, что этиловый спирт в высокой концентрации благодаря своему сильному вяжущему (дубящему) действию мало проникает в субстрат, с которым он находится в контакте, и действует исключительно на поверхности. Поэтому чаще всего в качестве антисептического и дезинфицирующего средства используют 70% этиловый спирт. Антимикробное действие этилового спирта значительно усиливается при применении его в сочетании с другими противомикробными веществами, например фенолом, йодом, бриллиантовым зеленым, мылом, формальдегидом и т. п.

26.5. Соли тяжелых металлов

Механизм антимикробного действия солей тяжелых металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфгидрильных групп ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

В больших концентрациях соли тяжелых металлов оказывают выраженное местное действие. В зависимости от свойств металла и кислотного остатка, от концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости местное действие этих веществ может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим.

Механизм местного действия солей тяжелых металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки денатурируют и образуют с ионами тяжелых металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичная денатурация белков в поверхностных слоях тканей, образуется пленка из альбуминатов, ткань уплотняется, воспаление уменьшается. Такое действие называется вяжущим. При более глубоком проникновении тяжелых металлов происходит раздражение клеток и нервных окончаний. В случае денатурации белков, охватывающей значительную массу ткани и вызывающей некроз, возникает прижигающее действие.

Соли тяжелых металлов в значительной мере утрачивают свою активность в присутствии белков и других биологических субстратов.

Серебра нитрат (ляпис) наряду с противомикробными свойствами в малых концентрациях (до 2%) обладает вяжущим, в больших (5% и более) — прижигающим действием. Применяется для лечения кожных язв, эрозий, а также при поражениях слизистых оболочек глаз (трахома, конъюнктивит). Концентрированные растворы и твердые лекарственные формы (ляписный карандаш) используют для прижигания избыточных грануляций и бородавок.

Протаргол (серебра протениат, содержит 8% серебра) и *колларгол* (серебро коллоидное, содержит 70% серебра) — недиссоциирующие органические соединения серебра, обладающие антисептическими, вяжущими и противовоспалительными свойствами. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Применяются для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, в глазной практике при конъюнктивите, блефарите и т. п.

Висмута нитрат основной обладает антисептическим, вяжущим, противовоспалительным и подсушивающим свойствами, входит в состав различных лекарственных форм для наружного применения (мазей, линиментов присыпок и т. п.), ректальных и вагинальных суппозиторий (Линимент бальзамический по Вишневскому, свечи «Анузол» и «Нео-Анузол» и др.). Применяется для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек (дерматиты, язвы, эрозии, экземы, опрелости, пролежни), инфицированных ран и ожогов, геморроя.

Антибактериальное и вяжущее действие соединений висмута широко используется в гастроэнтерологии при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, для эрадикации *H. pylori*.

В настоящее время в качестве антисептических, противовоспалительных и вяжущих средств широко применяют соединения цинка.

Цинка сульфат назначают в виде водных растворов для ускорения заживления поверхностных ран и язв, воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек (при конъюнктивите, ларингите, уретрите, вагините).

Цинка оксид применяют наружно в виде присыпки, мази, пасты, линимента для профилактики и/или лечения дерматита (в том числе пеленочного), опрелостей, потницы; поверхностных ран и ожогов (в том числе солнечных ожогов, порезов, царапин), язвенных поражений кожи (в том числе трофических язв), пролежней, экземы в стадии обострения, простого герпеса, стрептодермии. Оксид цинка широко применяется для создания абразивных зубных паст и цемента в терапевтической стоматологии.

26.6. Фенол и его производные

Фенолы образуют комплексные соединения с полисахаридами клеточной стенки микроорганизмов, нарушая ее свойства.

Фенол обладает сильным противомикробным действием в отношении вегетативных форм микроорганизмов, на споры влияет слабо. Растворы фенола ранее широко применялись для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода, инструментов, белья и т. п. В настоящее время из-за высокой токсичности и резкого запаха практически не используются.

Резорцин — двухатомный фенол, применяется наружно при кожном зуде, экземе, сикозе, себорее, грибковых заболеваниях кожи, для прижигания кондилом, при угрях и веснушках, при алопеции — как раздражающее средство. Резорцин входит в состав комбинированного препарата Фукорцин, применяемого для лечения грибковых заболеваний, некоторых заболеваний кожи и как антисептическое средство.

Триклозан — синтетическое органическое соединение, антибактериальный и противогрибковый агент широкого спектра действия. Он входит в состав некоторых видов зубных паст и ополаскивателей, применяется для профилактики воспалительных заболеваний пародонта.

Поликрезулен коагулирует белок и оказывает противомикробное, вяжущее, прижигающее, кератолитическое действие. Применяется при эрозии влагалища и шейки матки, трудно заживающих ранах, воспалительных проявлениях в полости рта, афтах, при стоматологических вмешательствах (для остановки кровотечения).

Фенолы и близкие к ним соединения содержатся в дегте березовом и ихтаммоле (ихтиоле).

Деготь березовый — продукт перегонки коры березы. Он обладает антимикробным, инсектицидным и местнораздражающим действием. Деготь применяют при некоторых кожных заболеваниях: пиодермиях, нейродермитах, различных экземах, псориазе, грибковых заболеваниях кожи, чесотке, при нарушении процессов ороговения и т. п. Деготь березовый является составной частью мази Вилькинсона и линимента бальзамического по Вишневскому.

Ихтаммол (ихтиол) обладает противомикробным, противовоспалительным, противозудным и некоторым обезболивающим действием, ускоряет рассасывание инфильтратов, способствует эпителизации и восстановлению тканей. Применяют местно в составе мазей, паст и водно-спиртовых растворов при некоторых кожных заболеваниях (фурункулезе, карбункулезе, угревой сыпи, ожогах, розовом воспалении и т. п.). В виде суппозитория — при воспалительных заболеваниях органов малого таза и прямой кишки (параметрите, метрите, сальпингите, оофорите, простатите, геморрое и т. п.).

26.7. Красители

Эта группа занимает промежуточное положение между антисептическими и химиотерапевтическими средствами, потому что красители действуют преимущественно на грамположительные бактерии и отличаются низкой токсичностью для человека. Их антимикробное действие связано с блокированием фосфорноокислых групп нуклеопротеидов микроорганизмов. Наличие белка в среде (гной, кровь, выделения и т. п.) снижает противомикробную эффективность красителей.

27.1. Бета-лактамы антибиотики

Бета-лактамы антибиотики — это лекарственные средства, имеющие в составе молекулы β -лактамное циклическое кольцо: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.



Лактамное кольцо

β -Лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β -лактамного цикла бактериальными ферментами (β -лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

Все бета-лактамы антибиотики обладают бактерицидным эффектом, в основе которого лежит угнетение ими синтеза клеточной стенки бактерий: они нарушают синтез пептидогликана — основного компонента клеточной стенки бактерий.

Пептидогликан состоит из полисахаридов и полипептидов. В состав полисахаридов входят аminosахара — N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота. С аminosахарами связаны короткие пептидные цепи. Окончательную жесткость клеточной стенке придают поперечные пептидные цепочки, состоящие из пяти остатков глицина (пентаглициновые мостики). Синтез пептидогликана протекает в три стадии: 1) в цитоплазме синтезируются предшественники пептидогликана (ацетилмурамилпентапептид и ацетилглюкозамин), которые переносятся через цитоплазматическую мембрану с участием липидного переносчика, ингибируемого бацитрацином; 2) предшественники пептидогликана включаются в растущую полимерную цепь; 3) происходит образование поперечных связей между двумя соседними цепями в результате реакции транспептидирования, катализируемой транспептидазой пептидогликана. Процесс расщепления пептидогликана катализирует фермент муреингидролаза, активность которого в нормальных условиях сдерживается эндогенным ингибитором.

Механизм действия бета-лактамы антибиотиков заключается в нарушении синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Антибиотики ингибируют транспептидазы (ферменты, участвующие в синтезе пептидогликана) и эндогенный ингибитор (активирующий муреингидролазу). Это приводит к нарушению образования пептидогликана и его расщеплению. Бактерии, лишённые наружной мембраны клеточной стенки, не способны к нормальной жизнедеятельности и делению, подвергаются лизису и погибают.

Бета-лактамы антибиотики малотоксичны для макроорганизма, так как мембраны клеток человека не содержат пептидогликана. Антибиотики этой группы эффективны преимущественно в отноше-

нии делящихся, а не «покоящихся» клеток, поскольку в клетках, находящихся в стадии активного роста, синтез пептидогликана происходит наиболее интенсивно.

В стоматологической практике бета-лактамы антибиотики применяются при острых и хронических одонтогенных инфекциях и сепсисе; гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области (перистите, остеомиелите, перикороните, дентоальвеолярном абсцессе, флегмоне; подготовке к травматическим стоматологическим операциям.

27.1.1. Пенициллины

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец: четырехчленного β -лактамного и пятичленного тиазолидинового. Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК.

Все пенициллины по способу получения разделяют на природные и полусинтетические.

Природные пенициллины

Природные пенициллины продуцируются различными видами плесневого гриба *Penicillium*. Спектр действия природных пенициллинов включает преимущественно грамположительные микроорганизмы: грамположительные кокки (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные кокки (менингококки и гонококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы; листерии), спирохеты (бледная трепонема, лептоспиры, боррелии), анаэробы (клостридии), активномикеты.

Природные пенициллины применяют при тонзиллофарингите (ангине), скарлатине, бактериальном эндокардите, пневмонии, дифтерии, менингите, гнойных инфекциях, газовой гангрене и актиномикозе. Препараты этой группы являются средствами выбора для лечения сифилиса и профилактики сезонных обострений ревматизма.

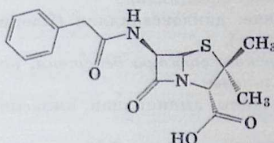
Все природные пенициллины разрушаются β -лактамазами, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, так как в большинстве случаев стафилококки вырабатывают эти ферменты.

КЛАССИФИКАЦИЯ природных пенициллинов

- Препараты для парентерального введения:
 - короткого действия, кислотнеустойчивые ($T_{1/2}$ 30–40 мин): бензилпенициллина натриевая и калиевая соли;

- длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч): бензилпенициллина новокаиновая соль (Прокаин-Бензилпенициллин), бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1).
- *Препараты для энтерального введения:*
 - кислотоустойчивый пенициллин ($T_{1/2}$ 30–60 мин): феноксиметилпенициллин (Оспен).

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли являются хорошо растворимыми препаратами бензилпенициллина. Быстро всасываются в системный кровоток и создают высокие концентрации в плазме крови, что позволяет их применять при острых, тяжело протекающих инфекционных процессах. При внутримышечном введении препараты накапливаются в крови в максимальных концентрациях через 30–60 мин и практически полностью выводятся из организма через 3–4 ч, поэтому внутримышечные инъекции препаратов необходимо производить через каждые 3–4 ч. При тяжелых септических состояниях растворы препаратов вводят в/в. Бензилпенициллина натриевую соль вводят также под оболочки мозга (эндолюмбально) при менингитах и в полости тела — плевральную, брюшную, суставные при плевритах, перитонитах и артритях. Подкожно применяют препараты для обкалывания инфильтратов. Бензилпенициллина калиевую соль нельзя вводить эндолюмбально и в/в, так как освобождающиеся из препарата ионы калия могут вызвать судороги и угнетение сердечной деятельности.



Бензилпенициллин

Необходимость частых инъекций натриевой и калиевой солей бензилпенициллина послужила поводом для создания длительно действующих препаратов бензилпенициллина (депо-пенициллинов). Вследствие плохой растворимости в воде эти препараты образуют с водой суспензии и вводятся только в/м. Депо-пенициллины медленно всасываются с места введения и не создают высоких концентраций в плазме крови.

К пролонгированным пенициллинам относятся бензилпенициллина новокаиновая соль (Прокаин-бензилпенициллин), которая действует 12–18 ч, бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1), действующий 7–10 дней.

Феноксиметилпенициллин (Оспен, Пенициллин Фау) отличается от бензилпенициллина наличием в молекуле феноксиметильной группы, придающей ему устойчивость в кислой среде желудка. В крови не создает высоких концентраций. Препарат назначают внутрь 4 раза в сутки для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций.

Природные пенициллины имеют ряд недостатков, главными из которых являются следующие: разрушение пенициллиназой, неустойчивость в кислой среде желудка (кроме феноксиметилпенициллина) и относительно узкий спектр действия, в основном на грамположительные микроорганизмы.

Полусинтетические пенициллины

В процессе поиска более совершенных антибиотиков группы пенициллина на основе 6-АПК были получены полусинтетические препараты. Химические модификации 6-АПК проводились за счет присоединения различных радикалов к аминогруппе. Основные отличия полусинтетических пенициллинов от природных касаются кислотоустойчивости, устойчивости к пенициллиназе и спектра действия.

КЛАССИФИКАЦИЯ полусинтетических пенициллинов

- *Препараты узкого спектра действия, устойчивые к действию пенициллиназы:*
 - *изоксазолилпенициллины (антистафилококковые)*
 - 1-е поколение: оксациллин;
 - 2-е поколение: диклоксациллин (Клоцил), флуклоксациллин (Флуклокс).
- *Препараты широкого спектра действия, неустойчивые к действию пенициллиназы:*
 - *аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин (Флемоксин Солютаб).*
- *Препараты широкого спектра действия (антисинегнойные):*
 - *карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин;*
 - *уреидопенициллины: азлоциллин (Секуропен), пиперациллин, мезлоциллин.*

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы, отличаются от препаратов бензилпенициллина тем, что они эффективны при инфекциях, вызываемых пенициллиназообразующими стафилококками, поэтому препараты этой группы получили название — «антистафилококковые» пенициллины. Основным показанием к их применению является стафилококковая инфекция, устойчивая к препаратам бензилпенициллина.

Оксациллин устойчив в кислой среде желудка, но всасывается из ЖКТ всего на 20–30%. Значительная часть связывается с белка-

чение 1–8 недель регулярного приема. Эти лекарственные средства применяются с профилактической целью для предупреждения аллергических реакций: приступов бронхиальной астмы, аллергического бронхита, сенной лихорадки, аллергического ринита, аллергического дерматита, крапивницы, аллергического конъюнктивита. Следует отметить, что препараты этой группы способны также тормозить развитие аллергических реакций замедленного типа, что служит основанием к их применению в качестве вспомогательных средств при некоторых аутоиммунных реакциях.

Кислота кромоглициевая (Интал) — производное келлина, вещества, содержащегося в растении Амми зубная (*Ammi visnaga*), который издревле использовали в традиционной медицине некоторых стран Средиземноморья. Применяется в виде динатриевой соли для предупреждения приступов бронхиальной астмы, приступов бронхоспазма, вызванных холодом и физической нагрузкой, аллергического ринита, пищевой аллергии, аллергического конъюнктивита и кератита, кератокоњюнктивита и др.; в качестве вспомогательного средства при неспецифическом язвенном колите, проктите, колопроктите, мастоцитозе. Препараты кромоглициевой кислоты применяют ингаляционно, перорально (капсулы), интраназально и в виде глазных капель.

Кетотифен (Задитен) — препарат, сочетающий в спектре своего действия стабилизацию мембран тучных клеток и непосредственную блокаду H_1 -гистаминорецепторов, обладает противоаллергическим действием. При приеме внутрь полностью всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови через 2–4 ч. Показан для профилактики приступов бронхиальной астмы и аллергического бронхита, сенной лихорадки, аллергического ринита, аллергического дерматита, крапивницы, аллергического конъюнктивита. Препарат хорошо и полностью всасывается при приеме внутрь. Кетотифен проявляет седативный эффект, вызывает сонливость и замедление психомоторных реакций. Также возможны головокружения, тромбоцитопения, сухость во рту, увеличение массы тела. Противопоказан в первом триместре беременности и при кормлении грудью.

25.3.2. Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов)

Противогистаминные средства блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы в периферических тканях и препятствуют действию гистамина. При селективной блокаде гистаминовых H_1 -рецепторов предупреждаются, уменьшаются или полностью устраняются многие эффекты гистамина: спазм бронхов, увеличение проницаемости капилляров, отек, гиперемия, чихание и зуд. Они широко применяются при отеке Квинке, крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, аллергическом рините, анафилактическом шоке.

В стоматологической практике антигистаминные средства используются в комплексной терапии аллергических и воспалительных заболеваний полости рта: медикаментозного стоматита, гингивита, глоссита, хейлита, пародонтита, многоформной экссудативной эритемы, синдроме Стивенса — Джонсона, хронического рецидивирующего афтозного стоматита, при возникновении аллергической реакции на введение местных анестетиков (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), на материалы для изготовления съемных протезов. ЛС с седативным, холиноблокирующим и местноанестезирующим действием (дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин) используются для премедикации перед хирургическим стоматологическим вмешательством и для устранения повышенного рвотного рефлекса при снятии и установке зубных протезов.

Антигистаминные средства подразделяют на препараты 1, 2 и 3-го поколений. Разница в фармакологическом действии препаратов разных поколений связана с тем, что помимо специфического антагонизма с гистамином они обладают рядом других эффектов (табл. 25.1). У многих препаратов 1-го поколения имеется выраженное влияние на ЦНС: седативный эффект, снотворный, они потенцируют действие препаратов, угнетающих ЦНС (наркотических, анальгетиков, анестетиков и др.); практически у всех имеется М-холиноблокирующее действие, и большинство препаратов обладает коротким действием.

Представители 2-го поколения — более селективные блокаторы гистаминовых рецепторов, действуют дольше и в меньших дозах (то есть обладают большей активностью). Обладая меньшей липофильностью, они хуже проникают через ГЭБ и практически не угнетают ЦНС.

Препараты 3-го поколения являются активными метаболитами препаратов 2-го поколения, и их сродство к H_1 -гистаминовым рецепторам в 2 раза выше, чем у препаратов 2-го поколения. Они ограничивают высвобождение медиаторов воспаления, не проникают через ГЭБ и поэтому практически не оказывают седативного эффекта.

Антигистаминные препараты применяют перорально, подкожно, внутримышечно и внутривенно. Препараты 1-го поколения, обладающие М-холиноблокирующим действием, способны вызывать сухость во рту, а обладающие выраженным седативным действием — сонливость и заторможенность. Такие препараты не рекомендуются применять лицам, чья профессиональная деятельность требует повышенного внимания и быстрых реакций (в том числе водителям автотранспорта). Поскольку ряд препаратов этой группы потенцирует действие веществ, угнетающих ЦНС, при приеме антигистаминных средств следует избегать употребления алкоголя. Препараты 2-го и 3-го поколений, как правило, переносятся хорошо и редко вызывают отрицательные побочные эффекты.

- *Соли тяжелых металлов*: препараты серебра, висмута, цинка.
- *Фенол и его производные*: фенол (кислота карболовая), резорцин, триклозан, поликрезулен, деготь березовый.
- *Красители*: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат (Риванол).
- *Детергенты*: мирамистин, гексетидин (Гексорал, Стоматидин), хлоргексидин.
- *Производные нитрофурана*: нитрофурал (Фурацилин).
- *Препараты растительного происхождения*: сангвиритрин, ротокан.
- *Комбинированные препараты*: септолете, гексализ (Лизобакт), метрогилдента.

26.1. Галогенсодержащие соединения

В эту группу входят препараты, содержащие хлор и йод. Бактерицидные свойства галогенов обусловлены их высокой окислительной активностью, благодаря которой окисляются самые различные структуры микробных клеток, прежде всего свободные сульфгидрильные группы ($-SH$), а также коагулируются белки.

Хлорамин Б — соединение, содержащее 25–29% активного хлора и обладающее антисептическими и дезодорирующими свойствами. Его применяют для лечения инфицированных ран, для обеззараживания предметов ухода и выделений больных (в том числе и при особо опасных инфекциях: брюшном тифе, туберкулезе, холере и т. п.), для дезинфекции неметаллического инструментария.

Гипохлорит натрия в стоматологии применяется для ирригации корневых каналов.

Галазон — хлорсодержащий препарат, применяемый главным образом для обеззараживания воды. Это средство имеет важное санитарно-гигиеническое значение в полевых условиях.

Препараты йода при местном применении кроме противомикробного действия оказывают также фунгицидный и антипротозойный эффект. В зависимости от концентрации спиртовой раствор йода может оказывать вяжущее (противовоспалительное), раздражающее и прижигающее действие.

Раствор Люголя — раствор йода в водном растворе йодида калия. Применяется преимущественно в качестве антисептика для смазывания или орошения слизистой оболочки гортани, глотки, ротовой полости, кожи, раневых поверхностей.

В настоящее время все более широкое применение находят йодофоры — комплексные соединения йода с поверхностно-активными веществами или полимерами, в качестве которых используют поливинилловый спирт, поливинилпирролидон и др. Они не обладают раздражающим и аллергическим действием, сохраняют высокую бак-

терицидную активность в присутствии органических веществ (белка, крови, гноя и т. п.), оказывают более продолжительное действие, чем растворы йода.

Повидон-йод (поливинилпирролидонйод) применяют в виде мази для лечения дерматитов и ран, в виде суппозиторий для лечения бактериальных, грибковых и трихомонадных вагинозов, в виде растворов — для полоскания рта, очистки и дезинфекции кожи, обработки ран. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с биологическим материалом, йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов.

Йодиол (комплексное соединение йода с поливиниловым спиртом) используется для обработки слизистых оболочек рта и носоглотки (смачивания, промывания, орошения), лечения инфицированных ран и ожогов (примочки), для медикаментозной обработки корневых каналов.

Галогеносодержащие средства могут вызвать раздражение тканей, дерматит.

26.2. Окислители

К данной группе относятся вещества, которые, разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород, окисляющий различные биологические молекулы, в частности белки микробных клеток, вызывая, таким образом, гибель микроорганизмов. Вещества, выделяющие атомарный кислород, обладают более высокой антисептической активностью.

Водорода пероксид при контакте с тканями под влиянием содержащихся в них каталаз разлагается с выделением молекулярного кислорода:



Однако антимикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение в данном случае имеет выделение пузырьков и образование пены, что способствует механическому очищению ран, язв, полостей. Это особенно актуально при обработке глубоких ран сложного профиля, гнойных затеков, флегмон и других гнойных ран, санация которых затруднена. Пероксид водорода действует также как местное кровоостанавливающее средство. Применяют растворы перекиси водорода и при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости и горла, гинекологических заболеваниях. В комплексе с различными моющими средствами, кислотами и стабилизаторами пероксид водорода используется для разнообразных дезинфекций.

Бриллиантовый зеленый — наиболее активный антисептик из группы красителей. Он проявляет антибактериальные свойства по отношению к грамположительным бактериям (в том числе золотистому стафилококку, дифтерийной палочке и т. д.), оказывает противогрибковое действие. Водные и спиртовые растворы бриллиантового зеленого применяют для обработки ран, ссадин, царапин и пр. В дерматологии его используют при лечении пиодермий, рожистых воспалений, фолликулитов, а также при мейбомите (ячмене), блефарите (инфекционное воспаление век).

Метиленовый синий в качестве антисептика применяют наружно при пиодермии, ожогах, фолликулитах, других кожных заболеваниях, а также для промывания полостей при уретрите и цистите. При инфекциях мочевыводящих путей метиленовый синий можно применять внутрь.

Этакридина лактат (Риванол) используют в качестве противомикробного средства главным образом при инфекциях, вызванных стрептококками. Применяют в виде спиртовых растворов, присыпок, мазей и паст как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в хирургической, гинекологической, урологической, офтальмологической, дерматологической, отоларингологической практике. В стоматологии при воспалении слизистой оболочки полости рта и зева этакридина лактат используют в виде полосканий. Положительным свойством риванола является его низкая токсичность и отсутствие раздражающего действия на ткани.

26.8. Детергенты

Детергенты — вещества, обладающие выраженной поверхностной активностью. При добавлении этих веществ к воде они изменяют ее поверхностное натяжение и тем самым способствуют очищению кожи и обрабатываемых предметов от грязи, жира, микроорганизмов. Противомикробное действие этих соединений основано, с одной стороны, на их способности снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз (среда — оболочка микробной клетки), что приводит к нарушению транспорта ионов и веществ, необходимых для жизнедеятельности микробной клетки, с другой стороны — на снижении активности ряда связанных с клеточными мембранами ферментных систем микроорганизмов.

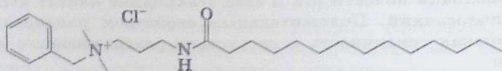
В настоящее время для обработки раневых поверхностей, операционного поля, рук хирурга именно детергенты используются чаще других антисептиков.

К группе детергентов относятся и некоторые четвертичные аммониевые соединения. Антисептики на их основе в настоящее время нашли широкое применение, поскольку обладают широким спек-

тром антимикробного действия, низкой токсичностью и низким аллергизирующим действием, не раздражают кожу и слизистые оболочки.

Декаметоксин в составе водных растворов, ушных и глазных капель, мазей, ингаляционных форм с лечебной и профилактической целью применяется при грибковых и бактериальных заболеваниях в дерматологии, отоларингологии, офтальмологии, пульмонологии, гинекологии и урологии, проктологии, хирургии. Декаметоксин используют для обработки рук медицинского персонала и операционного поля, медицинского инструментария, шовного и хирургических материалов.

Мирамистин относится к четвертичным аммониевым соединениям, действует одновременно на бактерии, вирусы, грибы и простейшие, что отличает его от других препаратов группы антисептиков. Оказывает выраженное бактерицидное, фунгицидное действие, в том числе на дрожжевые и дрожжеподобные грибы, действует на вирусы (гриппа, герпеса, аденовирусы, ВИЧ и др.), некоторые виды простейших (акантамебы и др.). Повышает чувствительность бактерий к действию антибиотиков (синергизм действия). При местном применении не проникает через кожу и слизистые оболочки.

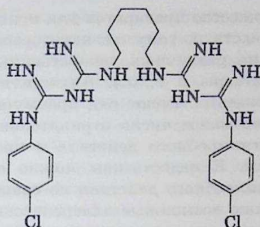


Мирамистин

Кроме противомикробного действия мирамистин оказывает противовоспалительное действие, повышает местный иммунитет, усиливает процессы регенерации и эпителизации, не обладает местнораздражающим действием и аллергизирующими свойствами. Широко применяется в стоматологии для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Гексетидин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибов. Оказывает обволакивающее, кровоостанавливающее и анальгезирующее действие. Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания гортани и полости рта.

Хлоргексидин — дихлорсодержащее производное бигуанида. Оказывает антибактериальное и фунгицидное действие. Применяют препарат для обработки операционного поля и рук хирурга, стерилизации хирургического инструментария, а также при гнойно-септических процессах (промывание ран, в том числе операционных, мочевого пузыря и др.), широко используется в стоматологической практике. При использовании препарата для обработки рук хирурга возможны сухость и зуд кожи, дерматиты.



Хлоргексидин

26.9. Производные нитрофурана

Производные нитрофурана характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно низкой токсичностью для человека, поэтому многие препараты этой группы могут применяться не только как антисептики, но и как химиотерапевтические средства. Производные нитрофурана активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, трихомонад, лямблий. К ним медленно формируется устойчивость микроорганизмов. Наибольшее распространение в качестве антисептика из группы нитрофуранов получил препарат *нитрофуран* (Фурацилин), который в виде водных растворов применяют для обработки ран, ожогов, пролежней, язв, кожи, слизистых оболочек, промывания серозных и суставных полостей и т. п. В стоматологии применяется в виде полосканий при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта. Препарат не вызывает раздражения тканей.

Следует упомянуть и такие препараты этой групп, как фурагин, фуразолин и нифуцин, с успехом применяющиеся в качестве эффективных антисептиков для лечения гнойных ран.

26.10. Препараты растительного происхождения

Многие виды растительного сырья обладают антимикробными свойствами и применяются для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Их противомикробная активность связана с наличием в их составе ряда биологически активных веществ: фенолов, эфирных масел, органических кислот, антрахинонов, смол, дубильных веществ и т. п.

Выраженную антимикробную активность проявляют ромашка, календула, тимьян, зверобой, брусника, чистотел, все хвойные, эвкалипт и многие другие растения. На основе сырья из этих растений

изготавливается множество препаратов для использования в качестве антисептических средств, к тому же некоторые из них используются для приготовления различных лекарственных форм в домашних условиях (настои, отвары и т. п.). Антисептические средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ: низкая токсичность и относительно малое число отрицательных побочных эффектов, сочетание антимикробного действия с противовоспалительным и ранозаживляющим. К недостаткам можно отнести сравнительно узкий спектр антимикробного действия по сравнению с препаратами других групп, а также возможные аллергические реакции.

Сангвиритрин получают из травы маклей сердцевидной и маклей мелкоплодной семейства маковых. Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности, действуя на грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжеподобные и мицелиальные грибы. Активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В терапевтических дозах действует бактериостатически. В основе механизма антимикробного действия сангвиритрина лежит подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, перегородок деления и строения нуклеоида. Сангвиритрин применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек бактериальной и грибковой этиологии, включая *Candida albicans*; в стоматологии — при пародонтите, афтозном стоматите, язвенно-некротическом гингивостоматите и других поражениях слизистой оболочки полости рта; в оториноларингологии — при заболеваниях среднего уха и наружного слухового прохода; в хирургии — при инфицированных ожогах, длительно незаживающих ранах и язвах; в гинекологии — при эндоцервиците, кольпите, вагините, эрозии шейки матки; в дерматологии — при пиодермиях, поверхностных бластомикозах, дерматомикозах; при кишечных инфекциях в остром течении (сальмонеллезе, дизентерии, пищевых токсикоинфекции) и др.

Ротокан — водно-спиртовой экстракт из смеси лекарственного растительного сырья: цветков ромашки, цветков календулы и травы тысячелистника. Применяется в качестве противомикробного, противовоспалительного, ранозаживляющего и спазмолитического средства при стоматологических (полоскания и аппликации) и гастроэнтерологических (внутрь и микроклизмы) инфекционно-воспалительных заболеваниях.

26.11. Комплексные (комбинированные) препараты

В настоящее время наблюдается тенденция к комбинированию антимикробных средств. Их сочетанное применение и создание комплексных препаратов значительно повышает противомикробную

ми крови. Через ГЭБ не проникает. Препарат применяется внутрь, внутримышечно (в/м) и внутривенно (в/в).

Аминопенициллины отличаются от препаратов бензилпенициллина более широким спектром действия, а также кислотоустойчивостью. Спектр действия аминопенициллинов включает как грамположительные микроорганизмы, так и грамотрицательные (сальмонеллы, шигеллы, кишечную палочку, некоторые штаммы протей, гемофильную палочку). Препараты этой группы не действуют на синегнойную палочку и пенициллиназообразующие стафилококки. Аминопенициллины применяют при острых бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, бактериальном менингите, кишечных инфекциях, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка.

Ампициллин из ЖКТ всасывается неполно (30–40%). В плазме крови незначительно связывается с белками (20%). Плохо проникает через ГЭБ. Из организма выводится с мочой и желчью, где создаются высокие концентрации препарата. Препарат вводят внутрь и в/в.

Амоксициллин является производным ампициллина, обладающим при приеме внутрь значительно лучшей фармакокинетикой. Хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность 90–95%) и создает более высокие концентрации в плазме крови. Применяется только внутрь.

Флемоксин Солютаб в форме диспергируемых таблеток имеет ряд преимуществ: распадается на гранулы только под воздействием жидкости, снижает риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и обеспечивает концентрации активного вещества в крови, сопоставимые с концентрацией при введении инъекционных форм.

Главным достоинством карбокси- и уреидопенициллинов является активность в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), в связи с чем эти пенициллины называются «антисинегнойными». Карбенициллин (Геопен, Пиопен) разрушается в ЖКТ, поэтому вводится в/м и в/в. Через ГЭБ не проникает. Около 50% препарата связываются с белками плазмы крови. Выводится преимущественно почками. Тикарциллин активнее карбенициллина, особенно по влиянию на синегнойную палочку. Уреидопенициллины в 4–8 раз превосходят карбоксипенициллины по активности в отношении синегнойной палочки. Однако тикарциллин зарегистрирован как ЛС только в комбинации с клавулановой кислотой под торговым названием Тиментин. Вводятся парентерально. Основным показанием для препаратов этой группы являются инфекции, вызванные синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (сепсис, раневые инфекции, пневмонии и др.).

Комбинированные пенициллины

В медицинской практике применение комбинированных препаратов пенициллинового ряда позволяет скорректировать различия в скоро-

сти наступления антибактериального эффекта, его активности и продолжительности действия, а также способности накапливаться в органах и тканях и подвергаться энзиматическому распаду.

КЛАССИФИКАЦИЯ комбинированных пенициллинов

- *Повышающие устойчивость к пенициллиназам и расширяющие спектр активности:*
 - ампициллина 1 ч. + оксациллина 1 ч. (Ампиокс);
 - ампициллина 2 ч. + оксациллина 1 ч. (Ампиокс-натрий).
- *Пролонгированного действия:*
 - бензилпенициллина калиевая соль 1 ч. + бензилпенициллин прокаин 1 ч. + бензилпенициллин бензатин 1 ч. (Бициллин-3);
 - бензилпенициллин прокаин 1 ч. + бензилпенициллин бензатин 4 ч. (Бициллин-5).
- *Ингибиторозащищенные пенициллины:*
 - амоксициллин + клавуланат (Амоксиклав, Аугментин, Флемоклав Солютаб);
 - амоксициллин + сульбактам (Трифамокс ИБЛ);
 - ампициллин + сульбактам (Сультасин, Уназин);
 - пиперациллин + тазобактам (Тазоцин);
 - тикарциллин + клавулановая кислота (Тиментин).

Ампиокс (смесь ампициллина тригидрата и оксациллина натриевой соли в соотношении 1:1) и **Ампиокс-натрий** (смесь натриевых солей ампициллина + оксациллина в соотношении 2:1), легко растворимый в воде, сочетают широкий спектр действия и устойчивость к пенициллиназе. Их применяют при тяжело протекающих инфекционных процессах (сепсисе, эндокардите, послеродовой инфекции и др.), при неустановленной антибиотикограмме и невыделенном возбудителе, а также при смешанной инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Ампиокс применяется внутрь, а Ампиокс-натрий вводится в/м и в/в.

Для обеспечения постепенного всасывания бензилпенициллинов, для создания в крови высокой концентрации антибиотика и длительного нахождения препарата в организме (до 4 недель) были созданы препараты пролонгированного действия **Бициллин-3** и **Бициллин-5**, которые вводятся только в/м. Внутривенное и эндолумбальное введение не допускается. Применяются при тех же инфекциях, что и длительно действующие бензилпенициллины.

Многие пенициллины разрушаются бактериальными β -лактамазами (пенициллиназами), что приводит к значительному снижению их клинической эффективности. Поэтому были получены соединения, необратимо ингибирующие плазмидные и некоторые хромосомные бактериальные β -лактамазы и защищающие пенициллины от гидролиза. К таким соединениям относятся клавулановая кислота, сульбактам

и тазобактам. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин + один из ингибиторов β -лактамаз. Такие препараты называли ингибиторозащищенными пенициллинами. В отличие от монопрепаратов ингибиторозащищенные пенициллины действуют на пенициллиназообразующие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы, а также эффективны в отношении бактероидов. Они нашли широкое применение при бактериальных инфекциях дыхательных путей (бронхите, пневмонии, абсцессе легкого), мочеполовой системы и органов малого таза, кожи и мягких тканей, ЛОР-органов, послеоперационных инфекциях и др.

Все препараты группы пенициллина малотоксичны и обладают большой широтой терапевтического действия. Однако они довольно часто вызывают аллергические реакции, которые могут проявляться в виде крапивницы, кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма и анафилактического шока. Аллергические реакции могут возникать при любом пути введения препарата, но наиболее часто наблюдаются при парентеральном введении. Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов и введении антигистаминных средств или глюкокортикостероидов. При анафилактическом шоке в/в вводят адреналин и глюкокортикостероиды.

Кроме того, пенициллины вызывают некоторые побочные эффекты неаллергической природы: диспептические расстройства, раздражающее действие. При приеме внутрь они могут вызвать тошноту, воспаление слизистой оболочки языка и ротовой полости. При внутримышечном введении могут развиваться болезненность и инфильтраты, а при внутривенном — флебиты и тромбозы.

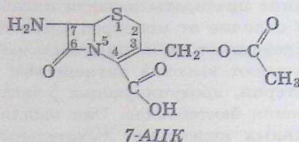
В связи с тем что пенициллины используют с 1940 г., микроорганизмы постоянно приобретают новые способы защиты, у них вырабатывается резистентность к старым и новым поколениям этих препаратов. Это основная причина, приводящая к утрате чувствительности микробов к данным антибиотикам. Устойчивость к пенициллинам широко распространяется среди стафилококков, часто встречается среди гонококков и энтерококков. Больные с сенсibilизацией к одному из пенициллинов могут быть сенсibilизированы не только к другим пенициллинам, но и к цефалоспорином (перекрестная чувствительность).

27.1.2. Цефалоспорины

К цефалоспорином относится группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в своей основе 7-аминоцефалоспоровую кислоту (7-АЦК).

По химическому строению основа антибиотиков, производных 7-АЦК, имеет сходство с 6-АПК. Однако имеются и существенные

различия: структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов — дигидротиазиновое.



Имеющиеся черты структурного сходства цефалоспоринов с пенициллинами определяют одинаковый механизм и тип антибактериального действия, высокую активность и эффективность, низкую токсичность для макроорганизма, а также перекрестные аллергические реакции с пенициллинами. Важными отличительными особенностями цефалоспоринов являются их устойчивость к пенициллиназе и широкий спектр антимикробного действия.

Цефалоспорины принято классифицировать по поколениям, внутри которых выделяют препараты для парентерального и энтерального введения (табл. 27.2).

Таблица 27.2

Классификация цефалоспоринов

Поколения цефалоспоринов	Путь введения	
	парентеральный (в/в, в/м)	внутрь (перорально)
I	Цефалотин (Кефлин) Цефазолин (Оризолин, Кефзол)	Цефалексин (Экоцефрон)
II	Цефамандол (Цефат) Цефуроксим (Зинацеф)	Цефуроксим аксетил (Зиннат)
III	Цефотаксим (Клафоран) Цефтазидим (Фортум) Цефоперазон (Цефобид) Цефтриаксон (Роцефин)	Цефтибутен (Цедекс) Цефиксим (Супракс)
IV	Цефепим (Максипим) Цефпиром (Кейтен, Цефанорм)	

Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения обладают широким спектром действия с преимущественным влиянием на грамположительную флору (стафилококки, стрептококки, пневмококки). По спектру и силе действия сопоставимы с аминопенициллинами. Основной особенностью препаратов этого поколения является их высокая антистафилококковая

болическое действие: угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений. Характерным побочным эффектом тетрациклинов является дисбактериоз и суперинфекция с возникновением орального и других видов кандидоза. В редких случаях может возникнуть псевдомембранозный колит. Противопоказаны тетрациклины при беременности, кормлении грудью, детском возрасте до 8 лет, тяжелой патологии печени и почек.

27.4. Макролиды

Макролиды представляют собой группу антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.

Макролиды классифицируют в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце (табл. 27.3).

Таблица 27.3

Классификация макролидов

Макролиды	Природные	Полусинтетические
14-членные	Эритромицин	Рокситромицин (Рулид) Кларитромицин (Кларбакт, Кладид) Телитромицин (Кетек) — кетолид
15-членные	—	Азитромицин (Сумамед) — азалид
16-членные	Спирамицин (Ровамицин) Джозамицин (Вильпрафен) Мидекамицин (Макропен)	Мидекамицина ацетат

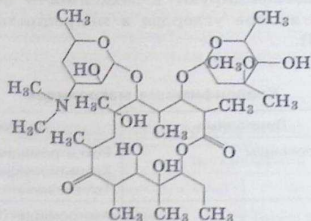
Механизм действия макролидов заключается в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. При этом нарушаются процессы транслокации/транспептидации, что приводит к прекращению сборки белка.

Все макролиды оказывают широкий спектр противомикробного бактериостатического действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококки и возбудителей коклюша, дифтерии. Высокоактивны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм). Проникают внутрь клеток, концентрация в тканях в 10–100 раз выше, чем в плазме крови. Накапливаются в лизосомах (особенно в фагоцитах, фибробластах) и создают высокие внутриклеточные концентрации. Обладают низкой токсичностью для макроорганизма. Отсутствуют перекрестные аллергические реакции с бета-лактамами антибиотиками. Спектр действия макролидов

включает грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, листерии), грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки), грамотрицательные палочки (легионеллы, хеликобактерии), хламидии, микоплазмы, спирохеты.

В стоматологической практике макролиды используют в качестве альтернативной терапии одонтогенных инфекций челюстно-лицевой области. Мази, содержащие макролиды, применяют местно при лечении инфицированных ран, пролежней, ожогов, гнойно-воспалительных заболеваний пародонта (в стадии обострения).

Эритромицин — природный макролид, продуцируемый *Streptomyces erythreus*. Препарат при назначении внутрь медленно всасывается из ЖКТ, частично разрушается в кислой среде желудка. В присутствии пищи его биодоступность резко снижается. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через ЖКТ. Назначают 4 раза в сутки.



Эритромицин

Рокситромицин (Рулид) и **кларитромицин** (Клацид) — полусинтетические 14-членные макролиды. В отличие от эритромицина хорошо всасываются из ЖКТ, при этом пища не влияет на абсорбцию препаратов. Создают высокие концентрации в тканях. Действуют более продолжительно. Назначают препараты внутрь 2 раза в сутки. Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.

Неэффективны против бактерий, природно устойчивых к эритромицину (они вырабатывают фермент метилазу, которая изменяет структуру молекул препаратов).

Телитромицин (Кетек) — препарат из класса кетолидов, содержит кетонную группу в положении лактонного кольца. К препарату чувствительны аэробные грамположительные бактерии, аэробные грамотрицательные бактерии. Нечувствительны к телитромицину *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acineto*

bacter. Развитие резистентности к телитромицину вследствие спонтанной мутации является редким, а для *Streptococcus pneumoniae* отсутствует перекрестная резистентность с антибактериальными препаратами других классов. В органах и тканях препарат создает значительно более высокие концентрации по сравнению с концентрацией его в плазме крови.

Азитромицин (Сумамед) — полусинтетический 15-членный макролид, относящийся к подклассу азалидов, содержит дополнительный атом азота в макроциклическом кольце. В отличие от эритромицина более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Препарат имеет длительный период полувыведения, $T_{1/2}$, 11–14 ч при однократном введении. Многократное введение увеличивает этот показатель до 35–76 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Выводится в основном с желчью в неизменном виде. В высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект.

Спирамицин, джозамицин и мидекамицин — природные 16-членные макролиды. Препараты эффективны в отношении некоторых штаммов стрептококков и стафилококков, резистентных к эритромицину. Макролиды применяются для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, пневмонии (в том числе «атипичной», вызванной микоплазмами, хламидиями и легионеллами), коклюша, дифтерии, скарлатины, инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоза, микоплазменной инфекции, инфекций полости рта, а также с целью круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины и цефалоспорины).

Резистентность микроорганизмов к макролидам связана с модификацией структуры рецепторов на 50S-субъединицах бактериальных рибосом, что нарушает связывание антибиотика с рибосомами.

Побочное действие препаратов данной группы проявляется в основном аллергическими реакциями и диспепсическими расстройствами. В редких случаях могут возникнуть нарушения функций печени.

27.5. Линкозамиды

В группу линкозамидов входят природный антибиотик *линкомицин* (Линкоцин) и его полусинтетический аналог — *клиндамицин* (Далацин).

Антибиотики-линкозамиды действуют подобно макролидам, оказывая преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях могут действовать бактерицидно на грамположительные кокки. Обладают узким спектром действия (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллиназообразующие штаммы стафилококков). Высоко активны в отношении бактерий — облигатных неспорообразующих анаэробов. Способны накапливаться в костной ткани и суставах.

К ним быстро развивается устойчивость микрофлоры и отсутствует перекрестная аллергическая реакция с бета-лактамами антибиотиками. Линкозамиды применяют как антистафилококковые препараты при тонзиллофарингите, пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также при инфекциях, вызванных бактероидами.

Линкомицин всасывается из ЖКТ, при этом пища замедляет абсорбцию препарата. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью.

Клиндамицин (Далацин Т, Далацин Ц) более активен, чем линкомицин. В высоких дозах действует на токсоплазмы и плазмодии, поэтому дополнительными показаниями к его применению являются тропическая малярия (в сочетании с хинином) и токсоплазмоз (в сочетании с пириметамином). У клиндамицина более высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи. Назначают препарат внутрь 4 раза в сутки.

При применении линкозамидов могут возникать диспептические расстройства, аллергические реакции. Наиболее тяжелым побочным эффектом является псевдомембранозный колит, который развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *Clostridium difficile*, продуцирующей энтеротоксины, вызывающие деструктивные изменения в стенке кишечника. Колит имеет тяжелое течение, развиваются язвы, вплоть до прободения кишечника и развития перитонита. Для лечения колита назначают внутрь ванкомицин или метронидазол, а также проводят дезинтоксикационную терапию.

В стоматологической практике линкозамидами имеют большое значение при лечении гнойно-воспалительных заболеваний костной ткани и пародонта (периодонтит, пародонтит, периостит, альвеолит, остеомиелит, одонтогенный сепсис, артрит височно-нижнечелюстного сустава), так как хорошо проникают в костную ткань, являются альтернативными препаратами для лечения и профилактики одонтогенных и пародонтогенных инфекций челюстно-лицевой области.

27.6. Амфениколы

Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия; эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет, хламидий, актиномицетов. Лекарственная устойчивость к препарату развивается относительно медленно, чаще всего резистентность развивается у энтеробактерий, реже у грамположительных кокков. Перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим средствам не возникает.

Механизм антимикробного действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белка на уровне рибосом бактерий. Связываясь

активность и эффективность дезинфектантов и антисептиков. В стоматологии широкое применение нашли такие комплексные антисептики, как *Септолете*, *Гексализ*, *Метрогилдента* и др. Применяемые в стоматологии антисептики приведены в таблице 26.1.

Таблица 26.1

Применение антисептиков в стоматологии

Препарат	Применение (концентрация раствора)
Хлорамин Б	Обработка помещений и рук персонала (0,5%), каналов корня зуба (4–5%), полостей (0,1%)
Натрия гипохлорит	Ирригация корневых каналов во время их подготовки к пломбированию (3%)
Йода раствор спиртовой, Люголя раствор	Обработка слизистой оболочки полости рта и раневых поверхностей (1–5%)
Йодинол	Обработка корневых каналов, лечение периодонтита (1%)
Повидон-йод	Стоматит, обработка ротовой полости перед хирургическими манипуляциями (1% свободного йода)
Водорода пероксид	Обработка кожи и слизистых оболочек, ран (3%), для полосканий при стоматите (0,25–1%), обработка стоматологических инструментов (3%)
Калия перманганат	Промывание ран, полоскания при гингивите, стоматите (0,01–0,1%)
Натрия тетраборат	Грибковые поражения слизистой оболочки полости рта (20% раствор в глицерине)
Мирамистин	Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, обработка зубных протезов (0,01%)
Гексетидин	Стоматит, глоссит, афтозные язвы, кандидозный стоматит, инфицирование лунок после удаления зубов, устранение неприятного запаха изо рта, особенно в случае разрушающихся опухолей полости рта (0,1% раствор, 0,2% спрей)
Хлоргексидин	Полоскание рта после удаления зуба, стоматит, гингивит (0,05%). Обработка медицинских инструментов (0,5%). Медикаментозная обработка корневых каналов (2% раствор)
Спирт этиловый	Обработка рук и инструментов (70%)
Триклозан	Входит в состав зубных паст (0,3%)
Поликрезулен	Стоматит, гипертрофический гингивит, как гемостатическое средство (36%)
Сангвиритрин	Пародонтит, афтозный стоматит, язвенно-некротический гингивостоматит и другие поражения слизистой оболочки рта (0,2% раствор, 0,5% линимент)

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики (от др.-греч. $\alpha\nu\tau\iota$ — против + $\beta\iota\omicron\varsigma$ — жизнь) — это вещества природного или полусинтетического происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность определенных инфекционных агентов или вызывающие их гибель.

В зависимости от источника получения антибиотики разделяют на две группы: природные (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами, и полусинтетические, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков. В настоящее время некоторые антибиотики получают синтетическим путем.

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

1. Бета-лактамы антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

2. Аминогликозиды.

3. Тетрациклины.

4. Макролиды.

5. Линкозамиды.

6. Амфениколы.

7. Оксазолидиноны.

8. Гликопептиды.

9. Полимиксины.

Характер (тип) действия антибиотиков может быть бактерицидным, когда они вызывают гибель микроорганизмов, и бактериостатическим, приостанавливающим их рост и размножение (табл. 27.1).

Таблица 27.1

Преимущественный характер антимикробного действия антибиотиков

Бактерицидный	Бактериостатический
β-Лактамные антибиотики	Тетрациклины
Аминогликозиды	Макролиды
Рифамицины	Линкозамиды
Циклосерин	Амфениколы
Полимиксины	
Гликопептиды	
Полиеновые антибиотики	

Бактерицидный или бактериостатический тип действия антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия и концентрацией в тканях. Установлено, что противомикробное действие антибиотиков (рис. 27.1) развивается в результате нарушений:

- синтез клеточной стенки микроорганизмов;
- внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
- синтеза РНК в микроорганизмах.

При сопоставлении характера и механизма действия антибиотиков видно, что бактерицидный эффект оказывают преимущественно те антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. Бактериостатическое действие характерно для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка.

По спектру антимикробного действия антибиотики можно условно разделить на препараты широкого спектра действия — действующие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору (амино-

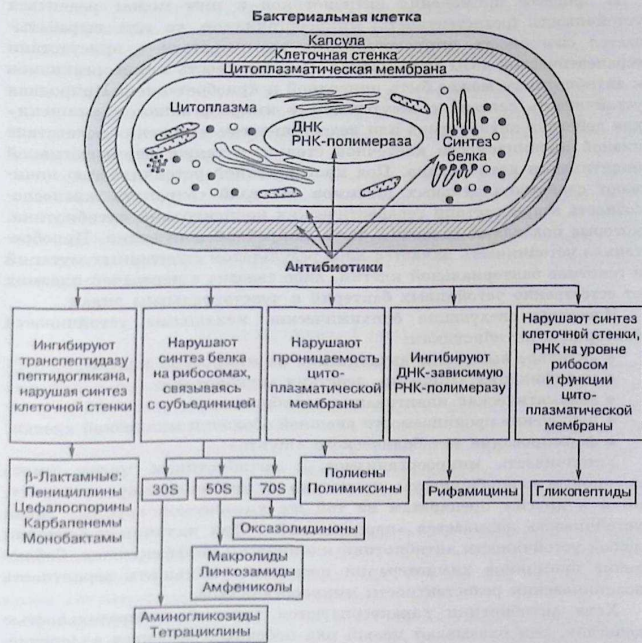


Рис. 27.1. Механизм действия антибиотиков

гликозиды, тетрациклины, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, макролиды) и препараты сравнительно узкого спектра действия — антибиотики, действующие преимущественно на грамположительную микрофлору (природные пенициллины) или на грамотрицательную микрофлору (полимиксины).

Антибиотики обычно не действуют на вирусы и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами, таких как грипп, гепатиты А, В, С, ветряная оспа, герпес, краснуха, корь и др.

По клиническому применению выделяют основные антибиотики (препараты выбора), с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание, и резервные (альтернативные препараты), которые применяют при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

В процессе применения антибиотиков к ним может развиваться устойчивость (резистентность) микроорганизмов, то есть вырабатывается способность микроорганизмов размножаться в присутствии терапевтической дозы антибиотика. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. Природная устойчивость связана с отсутствием у микроорганизмов «мишени» для действия антибиотика или недоступностью «мишени» вследствие низкой проницаемости клеточной стенки, а также ферментативной инактивации антибиотика. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность в присутствии терапевтических концентраций антибиотика, которые подавляют основную часть микробной популяции. Приобретенная устойчивость является либо результатом спонтанных мутаций в генотипе бактериальной клетки, либо связана с передачей плазмид от естественно устойчивых бактерий к чувствительным видам.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

- активное выведение антибиотика из микробной клетки;
- модификация «мишени» действия антибиотика;
- энзиматическая инактивация антибиотика;
- нарушение проницаемости внешней оболочки микробной клетки;
- формирование метаболического «шунта».

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может иметь групповую специфичность: не только к применяемому препарату, но и к другим препаратам из той же химической группы. Такая устойчивость называется «перекрестной». При наличии у бактерий любой устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Соблюдение принципов химиотерапии позволяет уменьшать вероятность возникновения резистентности микроорганизмов.

Хотя антибиотики характеризуются высокой избирательностью действия, они оказывают целый ряд побочных эффектов аллергической и неаллергической природы.

активность, в том числе в отношении β -лактамазообразующих штаммов. Действие цефалоспоринов I поколения ограничено на некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную палочку, протей, клостридии, клебсиеллы и гонококки), так как препараты разрушаются β -лактамазами грамотрицательных микроорганизмов. К препаратам I поколения первично резистентны синегнойная палочка, листерии, энтерококки и бактероиды. Активность в отношении сальмонелл, шигелл не имеет клинического значения. Препараты не действуют на риккетсии, грибы и простейшие.

Цефалоспорины I поколения применяют при тонзиллофарингите, стрептококковом фарингите, внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, инфекционных заболеваниях кожи и мягких тканей, а также для профилактики послеоперационных осложнений. Антибиотики этой группы неэффективны при синуситах, среднем отите и обострении хронической обструктивной болезни легких. Антибактериальная активность цефалоспоринов I поколения, вводимых внутрь и парентерально, практически одинакова, но наиболее активен цефазолин.

Цефазолин (Оризолин, Кефзол) при парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, но плохо через ГЭБ. Создает высокие концентрации в плазме крови. Выделяется почками в неизмененном виде.

Цефалексин (Кефлекс, Экоцефрон) по спектру активности близок к цефазолину, но менее активен в отношении грамотрицательных бактерий. Хорошо всасывается из ЖКТ, но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Терапевтическая концентрация в крови после однократного введения сохраняется в течение 4–6 ч.

Цефалоспорины II поколения

Цефалоспорины II поколения отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, протей, сальмонелл, шигелл). Препараты этого поколения более устойчивы к действию β -лактамаз грамотрицательных бактерий. Как и цефалоспорины I поколения, не действуют на синегнойную палочку. Пероральные и парентеральные цефалоспорины II поколения по уровню антимикробной активности существенно не различаются.

Цефалоспорины II поколения применяют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии.

Цефуроксим натрия (Зинацеф) при парентеральном введении хорошо проникает во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ. Выводится преимущественно почками.

Цефуроксим-аксетил (Зиннат) — производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

Цефаклор — хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ не проходит. Выводится с мочой.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения отличаются высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины III поколения уступают препаратам I—II поколений. Все цефалоспорины этого поколения устойчивы к действию β -лактамаз грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к назначению цефалоспоринов III поколения включают инфекции разной локализации: верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, кишечные инфекции, сепсис, гонорею, менингит.

Цефотаксим (Клафоран) — основной представитель цефалоспоринов III поколения для парентерального введения. Препарат хорошо проникает в различные ткани и проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выделяется через почки. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Препарат хорошо переносится больными, аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

Цефтриаксон (Роцефин) по спектру активности сходен с цефотаксимом, но имеет более длительный $T_{1/2}$ (6–8,5 ч). Связывается на 83–96% с белками плазмы, не метаболизируется в организме, примерно 60% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде, не выводится при диализе.

Цефтазидим (Фортум) и *цефоперазон* (Цефобид) отличаются высокой активностью в отношении синегнойной палочки, поэтому применяются преимущественно при инфекциях, вызванных этим возбудителем. Обладают антипсевдомонадной активностью. Высокие концентрации достигаются в кишечнике, брюшной полости, желчи. 90% введенной дозы цефтазидима выводится с мочой, а цефоперазон — преимущественно билиарной экскрецией.

К ингибиторозащищенным цефалоспорином относится *цефоперазон + сульбактам* (Сульперацеф, Сульцеф), обладающий более широкой активностью из-за уменьшения частоты устойчивости к нему грамотрицательных микроорганизмов.

Цефтибутен (Цедекс) вводится только внутрь, применяется при инфекциях верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, скарлатина, острый синусит, средний отит). Препарат высоко устойчив к плазмидным пенициллиназам и неактивен в отношении стафило-

27.9. Полимиксины

По химическому строению полимиксины являются циклическими полипептидами, образуемыми спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa*, к ним относят полимиксин В, полимиксин М.

Механизм действия полимиксинов: нарушают осмотическую целостность цитоплазматической мембраны микробной клетки, конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов, что приводит к выведению внутриклеточных компонентов и гибели клетки. Действуют бактерицидно.

Антимикробное действие препаратов этой группы выражено преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки и др. Полимиксины не всасываются при приеме внутрь, назначаются парентерально. Применяют при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе при синегнойной инфекции и при непереносимости других антимикробных препаратов.

Назначают полимиксин В парентерально, а полимиксин М — наружно и внутрь.

Препараты оказывают нефротоксическое и нейротоксическое действие, болезненность и повреждение тканей при внутримышечном введении, флебиты и тромбофлебиты — при внутривенном.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Противомикробной активностью обладают многие синтетические вещества из разных классов химических соединений:

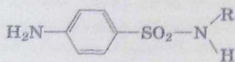
1. Сульфаниламиды.
2. Хинолоны/фторхинолоны.
3. Нитрофураны.
4. Нитроимидазолы.
5. 8-оксихинолины.
6. Хиноксалины.

28.1. Сульфаниламиды

К сульфаниламидным препаратам относится группа соединений — производных амида сульфаниловой кислоты.

Химиотерапевтическую активность сульфаниламидных препаратов впервые обнаружил в 1935 г. Г. Домагк, немецкий врач и исследователь, который опубликовал данные об успешном применении в клинике прontosила (красного стрептоцида, синтезированного в качестве красителя). Вскоре было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при метаболизме амид сульфаниловой кислоты, который назвали белым стрептоцидом.

Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных, путем замещения водорода в амидной группе на различные радикалы. Синтез различных модификаций сульфаниламидов осуществляется в направлении создания более эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных препаратов. Многие сульфаниламидные препараты получили широкое применение в медицине. За последние годы использование сульфаниламидов 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 сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.



Общая структура
сульфаниламидов



Парааминобензойная кислота

Механизм бактериостатического действия сульфаниламидов заключается в том, что они, имея структурное сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), конкурируют с ней в процессе синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся фактором роста микроорганизмов (рис. 28.1). Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу и препятствуют включению парааминобензойной кислоты в дигидрофолиевую. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты приводит к снижению образования тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате подавляется синтез нуклеиновых кислот, что приводит к торможению роста и размножения микроорганизмов.

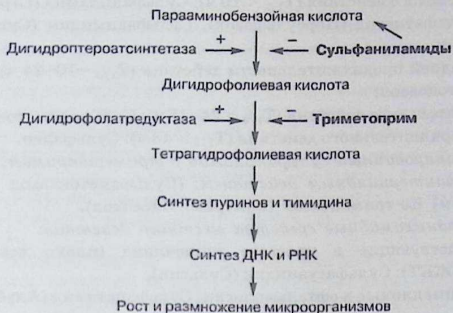


Рис. 28.1. Механизм противомикробного действия сульфаниламидов, триметоприма

На микроорганизмы сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Сульфаниламиды не нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты в клетках макроорганизма, поскольку последние ее не синтезируют, а утилизируют уже готовую, поступающую с пищей.

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

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков приобрели к ним устойчивость. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении токсоплазм, хламидий, малярийных плазмодиев и актиномицетов. Применяют при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, кишечных и раневых инфекциях.

В стоматологии сульфаниламидные препараты применяются в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, десен, языка, губ, пародонта, костной и мягких тканей, для профилактики инфекционных послеоперационных осложнений.

Сульфаниламиды практически не отличаются по спектру активности, но различаются по фармакокинетическим свойствам.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Системные сульфаниламиды, обладающие бактериостатическим действием* (хорошо всасываются из ЖКТ):
 - короткого действия ($T_{1/2} < 10$ ч): Сульфаниламид (Стрептоцид), Сульфатиазол (Норсульфазол), Сульфадимидин (Сульфадимезин);
 - средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 10-24$ ч): Сульфаметоксазол;
 - длительного действия ($T_{1/2} = 24-48$ ч): Сульфадиметоксин;
 - сверхдлительного действия ($T_{1/2} > 48$ ч): Сульфален.
- *Комбинированный сульфаниламид с триметопримом, обладающий бактерицидным действием*: [Сульфаметоксазол + Триметоприм] Ко-тримоксазол (Бактрим, Бисептол).
- *Сульфаниламидные средства местного действия*:
 - действующие в просвете кишечника (плохо всасываются из ЖКТ): Сульфагуанидин (Сульгин);
 - применяемые в офтальмологии: Сульфацетамид (Альбуцид);
 - применяемые в дерматологии: Сульфадиазин (Сульфаргин).
- Сульфатиазол серебра (Аргосульфан);
- применяемые при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона: Салазопиридазин (Салазодин).

Препараты для резорбтивного действия хорошо всасываются из ЖКТ. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются препараты длительного и сверхдлительного действия. Они распределяются по всем тканям, проходят через ГЭБ, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела. В печени сульфаниламиды подвергаются ацетилированию, (водород аминогруппы замещается остатком уксусной кислоты) и становятся фармакологически неактивными. Степень ацетилирования для разных препаратов неодинакова. Растворимость ацетилированных метаболитов значительно хуже, особенно при кислых значениях pH мочи, что может приводить к образованию и выпадению в моче кристаллов (кристаллурии). Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты преимущественно почками.

Сульфаниламиды для резорбтивного действия вызывают многие побочные эффекты: нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), гепатотоксичность, аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка, агранулоцитоз), диспептические расстройства. Для профилактики возникновения кристаллурии сульфаниламиды необходимо запивать достаточным количеством щелочной минеральной воды.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, практически не всасываются в ЖКТ и создают высокие концентрации в кишечнике, поэтому их применяют при лечении кишечных инфекций (бациллярной дизентерии, энтероколитов) и для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Однако в настоящее время многие штаммы возбудителей кишечных инфекций приобрели устойчивость к сульфаниламидам. Для повышения эффективности лечения одновременно с сульфаниламидами, действующими в просвете кишечника, целесообразно назначать хорошо всасывающиеся препараты (сульфадимидин и др.), поскольку возбудители кишечных инфекций локализуются не только в просвете, но и в стенке кишечника. При приеме препаратов этой группы следует назначать витамины группы В, так как сульфаниламиды подавляют рост кишечной палочки, участвующей в синтезе витаминов группы В.

Сульфагуанидин оказывает антимикробное действие при инфекциях ЖКТ. Препарат малотоксичен. Побочных явлений практически не вызывает.

Сульфацетамид-натрий — сульфалиламид для местного применения в глазной практике. Используют в виде растворов (10, 20, 30%) и мази (10, 20, 30%) при конъюнктивитах, блефаритах, гнойных язвах роговицы и гонорейных заболеваниях глаз. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда, особенно при использовании более концентрированных растворов, наблюдается раздражающее действие, в этих случаях назначают растворы меньшей концентрации.

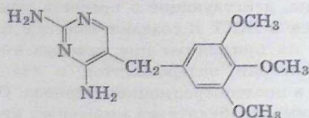
Сульфадиазин и *сульфатиазол серебра* отличаются наличием в молекуле атома серебра, что усиливает их антибактериальное действие. Препараты применяются местно в виде мазей при ожогах, раневых инфекциях, трофических язвах, пролежнях. При использовании препаратов могут развиваться кожные аллергические реакции.

К комплексным препаратам, сочетающим в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты, относится Сульфасалазин. В толстом кишечнике под влиянием микрофлоры происходит гидролиз этого соединения до 5-аминосалициловой кислоты и сульфаниламидного компонента.

Сульфасалазин — азосоединение сульфаниридина с салициловой кислотой. Препарат назначают внутрь. При приеме препарата могут возникнуть аллергические реакции, диспепсические явления, жжение в прямой кишке, лейкопения. Препарат обладает антибак-

териальным и противовоспалительным действием. Применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, в качестве базисных средств при лечении ревматоидного артрита.

Триметоприм — производное пириимидина, оказывающее бактериостатическое действие. Препарат блокирует восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, вследствие ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы.



Триметоприм

Сродство триметоприма к бактериальной дигидрофолатредуктазе в 50 000 раз выше, чем к дигидрофолатредуктазе клеток млекопитающих. Комбинация триметоприма с сульфаниламидами характеризуется бактерицидным эффектом и широким спектром антибактериального действия, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Ко-тримоксазол (Бактрим, Бисептол) — наиболее известный препарат, представляющий собой сочетание 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. Выбор сульфаметоксазола в качестве компонента ко-тримоксазола вызван тем, что он имеет одинаковую скорость элиминации с триметопримом. Ко-тримоксазол хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, моче, предстательной железе. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Выводится преимущественно с мочой. Препарат применяют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, раневых инфекциях, бруцеллезе. При применении препарата возникают побочные эффекты, характерные для сульфаниламидов резорбтивного действия. Ко-тримоксазол противопоказан при выраженных нарушениях функции печени, почек и кроветворения. Препарат не следует назначать при беременности.

28.2. Хинолоны/Фторхинолоны

Производные хинолона представлены нефторированными и фторированными соединениями.

Механизм действия хинолонов/фторхинолонов связывают с их способностью ингибировать жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гиразу (топоизомеразу II типа), обеспечивающую супер-

спирализацию и ковалентное замыкание молекул ДНК (рис. 28.2). Блокада ДНК-гиразы приводит к разобщению нитей ДНК и соответственно к гибели клетки (бактерицидное действие). Избирательность антимикробного действия хинолонов/фторхинолонов связана с отсутствием в клетках макроорганизма топоизомеразы II типа. Некоторые фторхинолоны ингибируют топоизомеразу IV-типа.

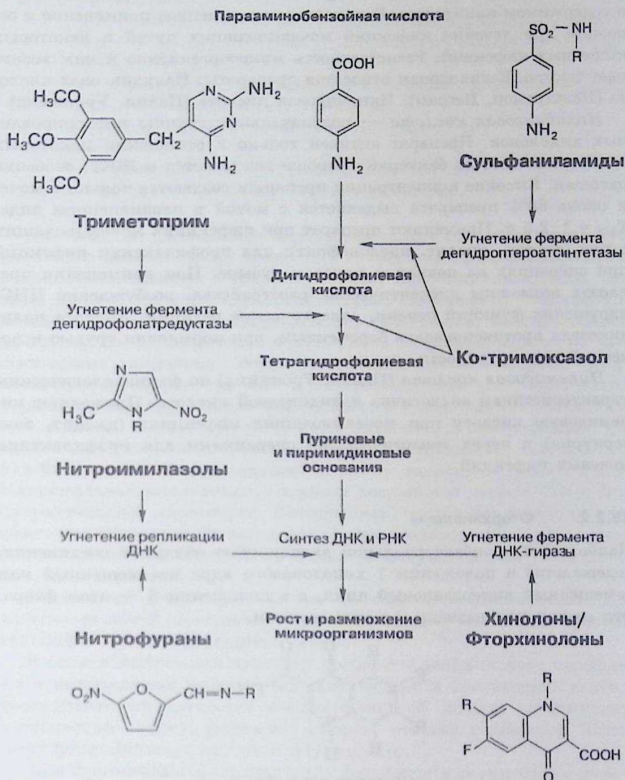


Рис. 28.2. Механизм действия синтетических противомикробных средств

28.2.1. Нефторированные хинолоны

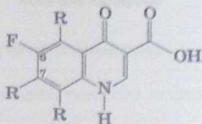
Хинолоны не содержат в молекуле атома фтора, преимущественно активны в отношении грамотрицательной микрофлоры — кишечной палочки, шигелл, клебсиелл, сальмонелл, не оказывают влияния на синегнойную палочку. Препараты хинолонов создают низкие концентрации в крови, плохо проникают в органы, ткани и клетки микроорганизмов, но создают терапевтические концентрации в моче и содержимом кишечника. Они нашли ограниченное применение в основном при лечении инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций. Резистентность микроорганизмов к ним возникает быстро. К хинолонам относятся препараты: Налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм), Пипемидовая кислота (Палин, Уропимид).

Налидиксовая кислота — родоначальник группы нефторированных хинолонов. Препарат активен только в отношении некоторых грамотрицательных бактерий. Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно натощак. Высокие концентрации препарата создаются только в моче, и около 80% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2} = 1-2,5$ ч. Применяют препарат при инфекциях мочевыводящих путей (цистит, пиелит, пиелонефрит); для профилактики инфекций при операциях на почках и мочевом пузыре. При применении препарата возможны диспептические расстройства, возбуждение ЦНС, нарушения функций печени, аллергические реакции. Кислота налидиксовая противопоказана беременным, при кормлении грудью и почечной недостаточности.

Пипемидовая кислота (Палин, Уропимид) по фармакологическим характеристикам аналогична налидиксовой кислоте. Применяют пипемидовую кислоту при мочевыводящих инфекциях (цистит, бактериурия) и перед урологическими операциями для профилактики мочевых инфекций.

28.2.2. Фторхинолоны

Наибольшей антибактериальной активностью обладают соединения, содержащие в положении 7 хинолонового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора. Эти соединения названы фторхинолонами.



Общая структурная формула фторхинолонов

Первые фторхинолоны появились на фармацевтическом рынке в 1980–1985 гг. Второе поколение монофторированных препаратов разработано в 1991–1998 гг. Первый дифторированный хинолон синтезирован и внедрен в клиническую практику в 1985–1990 гг.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• *Монофторхинолоны:*

- 1-е поколение — Ципрофлоксацин (Квинтор, Цифран, Ципробай), Офлоксацин (Таривид), Пефлоксацин (Абактал), Норфлоксацин (Нолицин);
- 2-е поколение — Моксифлоксацин (Авелокс), Левофлоксацин (Таваник), Гемифлоксацин (Фактив);
- 3-е поколение — Гатифлоксацин (Гатиспан).

• *Дифторхинолоны:*

- 1-е поколение — Ломефлоксацин (Максаквин);
- 2-е поколение — Спарфлоксацин (Спарфло).

Для всех фторхинолонов характерен широкий спектр антибактериального действия; они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, хеликобактерий, синегнойной палочки. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза. К фторхинолонам не чувствительны спирохеты, листерии и большинство анаэробов. Фторхинолоны действуют на вне- и внутриклеточные микроорганизмы, хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, кости, мышцы, матку, простату. Распределяются в нейтрофилах, макрофагах. Накапливаются в воспалительной жидкости, слюне. Высокая биодоступность при приеме внутрь не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–2,5 ч. Для фторхинолонов характерен выраженный постантибиотический эффект, что позволяет их назначать 2 раза (ранние) или 1 раз в сутки (новые). Резистентность микрофлоры к фторхинолонам развивается довольно медленно.

Применяют фторхинолоны при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.

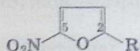
В стоматологической практике препараты фторхинолона используют в комплексном лечении тяжелых острых и хронических гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (остеомиелит, септический артрит, флегмона, абсцесс, раневая инфекция). Назначают фторхинолоны внутрь и внутривенно.

При применении фторхинолонов возможны нежелательные побочные эффекты: диспептические (тошнота, изменение вкуса, диарея, боли в животе) и аллергические реакции, головная боль, головокру-

жение, бессонница. Препараты этой группы тормозят развитие хрящевой ткани, поэтому они противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по жизненным показаниям. У лиц пожилого возраста в редких случаях фторхинолоны (чаще пefлоксацин) могут вызывать развитие тендинитов (воспаление сухожилий), что при физической нагрузке может привести к их разрывам. Фторхинолоны обладают фототоксичностью с повреждением кожи. В наибольшей степени это действие выражено у спарфлоксацина и ломефлоксацина.

28.3. Нитрофураны

Производные нитрофурана, обладающие антимикробной активностью, характеризуются наличием нитрогруппы в положении C₅ и различных заместителей в положении C₂ фуранового ядра.



Общая структурная формула
нитрофуранов

Нитрофураны являются акцепторами кислорода, угнетают процесс клеточного дыхания, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот и нарушают структуру ДНК (см. рис. 28.2 на с. 297).

КЛАССИФИКАЦИЯ нитрофуранов по применению

- *Антисептики, применяемые наружно:* Нитрофураил (Фурацилин).
- *При мочевыводящих инфекциях:* Нитрофурантоин (Фурадонин), Фуразидин (Фурагин).
- *При протозойных инфекциях:* Фуразолидон, Нифурантел (Макмирор).
- *При кишечных инфекциях:* Фуразолидон, Нифуроксазид (Эрсефурил).

Все производные нитрофурана оказывают бактерицидное или бактериостатическое дозозависимое действие; широкий спектр антимикробного действия, который включает бактерии (грамположительные кокки и грамотрицательные палочки), вирусы, простейшие (лямблии, трихомонады). Производные нитрофурана способны действовать на штаммы микроорганизмов, устойчивые к некоторым антибиотикам. На анаэробы и синегнойную палочку нитрофураны не действуют. Устойчивость к нитрофуранам возникает редко.

Нитрофураил используется преимущественно в качестве антисептика для наружного применения при лечении и предупреждении

гнойно-воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта, десен, тканей пародонта и для промывания ран.

Нитрофурантоин создает высокие концентрации в моче, поэтому применяется при инфекциях мочевыводящих путей.

Фуразолидон плохо всасывается в ЖКТ и создает высокие концентрации в просвете кишечника. Применяется фуразолидон при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии.

Фуразидин применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей и местно для промывания и спринцевания в хирургической практике.

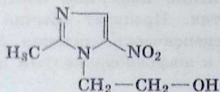
При приеме нитрофуранов высока частота побочных нежелательных реакций. Они могут вызвать диспептические расстройства, их следует принимать во время или после еды. Для препаратов этой группы характерны гепатотоксичность, гематотоксичность и нейротоксичность. При длительном применении могут вызвать легочные реакции (отек легких, бронхоспазм, пневмониты). Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности.

28.4. Нитроимидазолы

К производным нитроимидазола относятся: Метронидазол (Метрогил, Метрогил Дента), Тинидазол, Орнидазол (Тиберал).

Производные нитроимидазола оказывают избирательный антипротозойный и бактерицидный эффект в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препарата нарушают репликацию ДНК и синтез белка в клетке возбудителя, ингибируют тканевое дыхание (см. рис. 28.2 на с. 297).

Производные нитроимидазола применяются при протозойных инфекциях (трихомониазе, лямблиозе, балантидиазе, амебной дизентерии и внекишечном амебиазе), а также при анаэробной или смешанной анаэробно-аэробной инфекции кожи и мягких тканей, костей, органов малого таза. Метронидазол применяют для лечения язвенной болезни, так как он обладает активностью в отношении *H. pylori*.



Метронидазол

Метронидазол — препарат широкого спектра действия, активен в отношении простейших (трихомонад, лямблий, амев), действует на спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, спиралевидную бактерию *H. pylori*, менее чувствительны анаэробные кокки.

Биодоступность при приеме внутрь 80%, $T^{1/2}$ — 8–10 ч. В стоматологии метронидазол применяется при пульпите, периодонтите, язвенном гингивите. При его применении возникает металлический привкус во рту, депрессия, слабость, аллергические реакции. Обладает тератогенным действием.

Метронидазол + Хлоргексидина глюконат (Метрогил Дента) — гель по 10 мг и 20 мг. Метронидазол обладает антибактериальным действием, Хлоргексидин — антисептик широкого спектра, обладающий бактерицидным действием в отношении вегетативных форм грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, а также дрожжей, дерматофитов и липофильных вирусов. Применяют препарат при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта, слизистой оболочки полости рта, остром и хроническом гингивите (воспаление десен). Препарат показан при остром язвенно-некротическом гингивите, остром и хроническом пародонтите, пародонтозе, осложненном воспалением; афтозном стоматите; пульпите; хейлите; при воспалении слизистой оболочки полости рта в результате ношения протезов, постэкстракционном альвеолите (воспаление лунки после удаления зуба); периодонтите, периодонтальном абсцессе (в составе комбинированной терапии). При местном применении геля Метрогил Дента риск развития системных побочных явлений невелик, однако иногда могут наблюдаться головная боль, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница).

28.5. 8-оксихинолины

К противомикробным средствам данной группы относятся 5-нитро-8-оксихинолин — **нитроксалин** (5-НОК). Нитроксалин селективно ингибирует синтез бактериальной ДНК, оказывая бактериостатическое действие. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Хорошо всасывается из ЖКТ и выделяется в неизменном виде почками, в связи с чем отмечается высокая концентрация препарата в моче.

Применяют нитроксалин для лечения инфекций мочевыводящих путей и для профилактики инфекций после операций на почках и мочевыводящих путях. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда отмечаются диспепсические явления. Моча при лечении препаратом окрашивается в шафраново-желтый цвет.

28.6. Хиноксалины

Выраженной антибактериальной активностью обладают некоторые производные хиноксалина. К препаратам этой группы относятся **Хиноксидин** и **гидроксиметилхиноксалиндиоксид** (Диоксидин).

27.3. Тетрациклины

К группе тетрациклинов относят природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют четыре конденсированных шестичленных кольца.

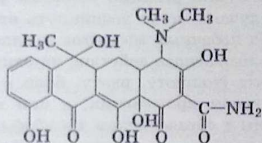
КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Природные тетрациклины*: тетрациклин, окситетрациклин.
- *Полусинтетические тетрациклины*: доксициклин (Вибрамицин, Юнидокс Солютаб).

Тетрациклины ингибируют синтез микробных белков на уровне рибосом: связываются с 30S-субъединицей бактериальных рибосом и приостанавливают процесс удлинения полипептидной цепи.

Оказывают широкий спектр противомикробного бактериостатического действия. Наиболее активны в отношении размножающихся микроорганизмов, высоко активны в отношении внутриклеточных микроорганизмов. Большая липофильность обеспечивает высокую степень всасывания из ЖКТ, способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях. Способны связываться с ионами железа, кальция, магния, цинка в хелатные комплексы. Длительность их антибактериального действия неодинакова: различают препараты короткого действия (6–8 ч) — тетрациклин и длительного действия (12–24 ч) — доксициклин.

Тетрациклины назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой). Препараты короткого действия назначают 4 раза в сутки до еды (пища в 2 раза уменьшает их биодоступность), препарат длительного действия биодоступность не изменяется, его вводят 1-2 раза в сутки. При тяжелых формах гнойно-септических заболеваний растворимые соли тетрациклинов вводят парентерально (в/м, в/в, в полости тела).



Тетрациклин

Доксициклин (Юнидокс Солотаб) — длительно действующий тетрациклин широкого спектра действия. Выпускается в форме диспергируемых таблеток, полностью всасывается (абсорбция 100%). После приема препарата внутрь через 2 ч в крови создается такая концентрация активного вещества, которая сопоставима с инъекци-

онными формами. Применяется при инфекциях дыхательных путей, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, инфекционных заболеваниях глаз и других инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины применяются при многих инфекционных заболеваниях. В первую очередь тетрациклины показаны при бруцеллезе, риккетсиозах (сыпной тиф, лихорадка Ку и др.), чуме, холере, туляремии. Тетрациклины назначают при заболеваниях, вызываемых кишечной палочкой (перитонитах, холециститах и др.), дизентерийной палочкой (бациллярной дизентерии), спирохетами (сифилисе), хламидиями (трахоме, орнитозе, мочеполовом хламидиозе и др.), микоплазмами (микоплазменной пневмонии). Тетрациклины также используют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

В стоматологической практике тетрациклины применяются системно и местно в комплексной терапии острых и хронических гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области: периостит, остеомиелит, альвеолит, одонтогенный сепсис, одонтогенный гайморит, абсцедирующая форма пародонтита, артрит височно-нижнечелюстного сустава и др.

Выпускается антибактериальный аэрозоль с противовоспалительной активностью для наружного применения тетрациклин + триамцинолон под торговым названием *Полькортолон ТС*. Препарат применяют при осложненной вторичной бактериальной инфекции, инфекционных заболеваниях кожи, импетиго, фурункулезе, фолликулите, атопическом дерматите, экземе, крапивнице и др.

Широкое применение тетрациклинов в медицинской практике привело к появлению большого количества резистентных к этим антибиотикам штаммов стафилококков, энтерококков и пневмококков. При этом вырабатывается перекрестная устойчивость по отношению ко всем препаратам тетрациклинового ряда.

При применении тетрациклинов нередко возникают побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Наиболее частым проявлением аллергических реакций является кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникнуть отек Квинке и анафилактический шок. Из побочных эффектов неаллергической природы следует отметить раздражающее действие на слизистые оболочки пищеварительного тракта (тошноту, рвоту, боли в животе, метеоризм, поносы) при пероральном применении, а при внутривенном введении — на стенку вены с образованием тромбофлебитов. Тетрациклины оказывают гепатотоксическое действие, особенно выраженное при нарушении функций печени. Депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи с чем нарушается образование скелета, происходит окрашивание и повреждение зубов (тетрациклиновые зубы). По этой причине тетрациклины не следует назначать детям до 12 лет и беременным. Антибиотики данной группы оказывают общее ката-

бактерий туберкулеза. Препараты 2-го ряда менее эффективны, поэтому их назначают при непереносимости основных препаратов или для лечения полирезистентного туберкулеза.

Международный союз борьбы с туберкулезом делит противотуберкулезные средства по клинической эффективности на три группы:

1. Группа А — препараты высокой эффективности: изониазид, рифампицин.

2. Группа В — препараты средней эффективности: стрептомицин, канамицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пипразинамид, офлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин.

3. Группа С — препараты низкой эффективности: натрия парааминосалицилат (ПАСК).

Антибактериальные противотуберкулезные средства по происхождению делят на синтетические средства и антибиотики.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Синтетические противотуберкулезные средства, производные:*
 - гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК): изониазид;
 - тиоамида изоникотиновой кислоты: этионамид, протионамид;
 - парааминосалициловой кислоты: натрия парааминосалицилат (ПАСК);
 - разных химических групп: пипразинамид, этамбутол, тиацетазон.
- *Синтетические средства широкого спектра действия — фторхинолоны: офлоксацин, ломефлоксацин.*
- *Антибиотики противотуберкулезные:*
 - аминогликозиды: стрептомицина сульфат, канамицин;
 - антибиотики разных химических групп: рифампицин, циклосерин.

Основное отличие синтетических противотуберкулезных средств от других синтетических противомикробных средств и антибиотиков заключается в спектре действия: синтетические противотуберкулезные средства активны только в отношении микобактерий туберкулеза, а другие препараты обладают широким спектром антимикробного действия.

Изониазид — основной представитель производных ГИНК. Механизм действия изониазида заключается в ингибировании ферментов, необходимых для синтеза миколовых кислот — основного структурного фрагмента клеточной стенки микобактерий туберкулеза. Так как синтез миколовых кислот наиболее интенсивно происходит в растущих клетках, изониазид в отношении последних оказывает бактерицидное действие, а на клетки, находящиеся в состоянии покоя, — бактериостатическое. Для изониазида характерна высокая

избирательность химиотерапевтического действия, так как в клетках макроорганизма и у других микроорганизмов миколовые кислоты отсутствуют.

Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация препарата в крови определяется через 1–4 ч после приема внутрь. Изониазид легко проникает через ГЭБ и обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма. Препарат метаболизируется в печени путем ацетилирования. Ацетилированная форма изониазида не обладает химиотерапевтической активностью. Скорость ацетилирования обусловлена генетически: у «быстрых ацетилаторов» средний период полувыведения изониазида меньше 1 ч, у «медленных ацетилаторов» — 3 ч. «Быстрым ацетилаторам» препарат назначают в более высоких дозах. Изониазид выводится преимущественно почками. Препарат используют при всех формах туберкулеза. Вводят его обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости препарат применяют в/в и в/м. При применении изониазида могут возникать разнообразные побочные эффекты. Наиболее часто они проявляются в отношении центральной и периферической нервной системы (невриты, мышечные подергивания, бессонница, психические нарушения, расстройства памяти). Возникновение периферических нейропатий связывают с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, а нарушения со стороны центральной нервной системы — с возникающим недостатком ГАМК (предполагают, что изониазид нарушает переход глутамата в ГАМК). Изониазид обладает гепатотоксическим действием, в ряде случаев может вызвать лекарственный гепатит. При применении препарата возможны кожные аллергические реакции. Для предупреждения и уменьшения побочных эффектов изониазида рекомендуется прием витаминов B_1 и B_6 , а также глутаминовой кислоты. Препарат противопоказан при эпилепсии, склонности к судорожным припадкам, нарушении функции печени и почек.

Этионамид и протионамид оказывают бактериостатическое действие. Тормозят развитие устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам и обладают синергизмом по отношению к ним. Они хорошо всасываются из ЖКТ, проникают во многие органы и ткани, способны также проникать в инкапсулированные образования и полости. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками. Применение препаратов может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами, нарушениями функций печени, сонливостью, галлюцинациями.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) применяется в виде натриевой соли. В основе туберкулостатического действия лежит антагонизм с парааминобензойной кислотой, являющейся фактором роста микобактерий. Действует только на микобактерии, находящиеся в состоянии активного роста. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, но оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую ЖКТ. Метаболизируется в печени и частично в ЖКТ.

Экскретируется с мочой. Применяют при всех формах и локализации туберкулеза, лекарственно-резистентном туберкулезе, в составе комбинированной химиотерапии. Наиболее часто побочные эффекты ПАСК проявляются диспепсическими расстройствами (тошнота, рвота, диарея). Возможны осложнения аллергического характера (дерматиты, астматические явления, лихорадка).

Пиразинамид оказывает туберкулостатическое действие. На другие микроорганизмы препарат не влияет. Устойчивость к пиразинамиду возникает быстро. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, быстро проникает во все ткани и биологические жидкости, метаболизируется преимущественно в печени, выводится почками.

Этамбутол оказывает выраженное туберкулостатическое действие, на другие микроорганизмы не действует. Препарат подавляет размножение микобактерий, устойчивых к стрептомицину и изониазиду. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, проникает в большинство тканей и жидкостей организма, способен проникать в инкапсулированные образования и полости, проходит через ЕЭБ. Выводится преимущественно почками. Назначается внутрь. При применении этамбутола могут усиливаться кашель, увеличиться количество мокроты, появиться диспепсические явления, головная боль, ухудшиться острота зрения. В процессе лечения необходим систематический контроль остроты зрения, цветоощущения и других офтальмологических показателей.

Тиоацетазон оказывает бактериостатическое действие в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя лепры. В связи с высокой токсичностью препарат применяют ограниченно: назначают обычно в сочетании с изониазидом, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами для повышения терапевтического эффекта и уменьшения возможности появления резистентных форм микобактерий туберкулеза. При лечении тиоацетазоном возможны головная боль, тошнота, дерматиты, ухудшение аппетита. В редких случаях могут быть гематологические нарушения.

Офлоксацин и *ломефлоксацин* — синтетические антибактериальные средства из группы фторхинолонов, активные в отношении не только микобактерий туберкулеза, но и широкого спектра других микроорганизмов. (см. Главу 28 «Синтетические антибактериальные средства»). Препараты применяют в комплексной терапии туберкулеза.

Противотуберкулезные антибиотики активны не только в отношении микобактерий туберкулеза, но и в отношении многих других микроорганизмов.

Стрептомицин и *канамицин* — антибиотики из группы аминогликозидов (см. Главу 27 «Антибиотики»). Применяют эти препараты главным образом для лечения впервые выявленного туберкулеза легких и туберкулезных поражений других органов. Привыкание микобактерий туберкулеза к аминогликозидам развивается довольно

быстро. Стрептомицина сульфат вводят в/м, интратрахеально и внутрикавернозно, а канамицина сульфат — в/м. Применение этих препаратов характеризуется высокой токсичностью (нефро-, ото-, вестибуло- и нейротоксичностью).

Рифампицин — полусинтетический антибиотик макроциклической структуры, обладающий широким спектром антибактериальной активности. Препарат активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры, некоторых грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Рифампицин ингибирует бактериальную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, что приводит к торможению синтеза РНК у микобактерий. На человеческую РНК-полимеразу рифампицин не действует. В малых дозах препарат оказывает бактериостатическое действие, в больших — бактерицидное. Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность при приеме натощак составляет 95%, но снижается в присутствии пищи. Препарат проникает в различные органы и ткани, проходит через ГЭБ. В печени рифампицин метаболизируется с образованием активного диацетилированного метаболита. Из организма выводится с мочой и желчью. Рифампицин используют при легочной и внелегочной формах туберкулеза в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулезными средствами. Назначают рифампицин внутрь и в/в. При применении рифампицина возможны нарушения функции печени; тромбоцитопения, анемия; гриппоподобный синдром (лихорадка, атралгия, миалгия). Кроме того, препарат вызывает диспепсические расстройства, снижение аппетита, нарушение зрения, а также окрашивает мочу, слюну, слезную жидкость в красно-оранжевый цвет.

Циклосерин действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности, действуя на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Устойчивость к циклосерину развивается медленно. Циклосерин хорошо всасывается при приеме внутрь, создает высокие концентрации в плазме крови, проникает в различные ткани и жидкости организма, проходит через ГЭБ, выводится почками. Препарат применяется внутрь. При использовании циклосерина часто возникают нейротоксические реакции (головная боль, головокружение, дезориентация; в тяжелых случаях — нарушения зрения, депрессия, психоз). Для профилактики этих нарушений назначают пиридоксин и глютаминовую кислоту.

В настоящее время при лечении туберкулеза наиболее часто используют комбинированные препараты. Они рекомендованы ВОЗ в связи с широким развитием резистентных форм туберкулеза. Комбинированные трех- и четырехкомпонентные противотуберкулезные препараты представляют собой различные сочетания препаратов I и II группы для приема внутрь 1 раз в сутки, например: изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид (Фтизопирам В₆); рифампицин + изониазид + пиридоксина гидрохлорид (Рифакомб,

Тубавит); рифампицин + изониазид + пиразинамид + этимбутола гидрохлорид (Протуб-4); рифампицин + изониазид + пиразинамид + + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Изокомб, Ласлонвита); изониазид + ломефлоксацина гидрохлорид + пиразинамид + этамбутола гидрохлорид + пиридоксина гидрохлорид (Ломекомб, Протуб-Ломе).

Применение комбинированной терапии для лечения различных форм туберкулеза позволяет расширить локализацию спектра действия, уменьшить выраженность нежелательных побочных эффектов, снизить продолжительность курсового лечения, предупредить возникновение возможных рецидивов, а самое главное — преодолеть резистентность микобактерий к противотуберкулезным препаратам и получить стойкий лечебный эффект.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые средства применяются для лечения микозов — заболеваний, вызванных патогенными или условно-патогенными грибами. Основными факторами, способствующими развитию микозов, являются снижение активности иммунной системы в результате ВИЧ-инфекции, лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований, других иммунодефицитных состояний, а также применения антибиотиков. Микозы разделяют на: 1) системные микозы (поражаются внутренние органы и ЦНС); 2) поверхностные микозы (поражаются кожа, ногти, волосы); 3) кандидамикозы, возбудителем которых является *Candida albicans* (обычно поражаются слизистые оболочки ротовой полости, пищеварительного тракта, бронхов, половых органов).

КЛАССИФИКАЦИЯ

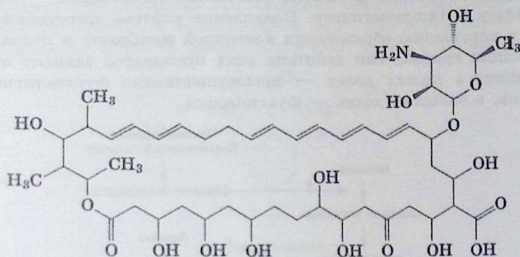
- **Антибиотики:**
 - полиеновые антибиотики: амфотерицин В, нистатин, натамицин (Пимафуцин);
 - гризеофульвин.
- **Синтетические средства:**
 - производные имидазола и триазола (азолы): кетоконазол (Низорал), миконазол, флуконазол (Дифлюкан);
 - производные N-метилнафталина: тербинафин (Ламизил), нафтифин (Экзодерил);
 - производные морфолина: amorolfин (Лоцерил);
 - бис-четвертичные аммониевые соли: деквалинил (Деками).

30.1. Антибиотики

Полиеновые антибиотики содержат полиенасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Они обладают фунгицидным действием, потому что связываются с эргостеролом — основным компонентом оболочки грибов, в результате чего в оболочке образуются гидрофильные поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества. Этот процесс приводит клетки гриба к гибели. Поскольку в биомембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.

Амфотерицин В обладает широким спектром противогрибковой активности. Применяется внутривенно капельно при тяжелых формах системных микозов. В стоматологической практике применяется местно в виде мази, которую наносят на пораженные участки кожи и слизистой оболочки. Препарат нефротоксичен, нейротоксичен, гематотоксичен. При его применении возможны лихорадка, артериальная гипотония, аллергические реакции, диспепсические расстройства, местнораздражающее действие (флебиты). При заболеваниях печени и почек препарат противопоказан.

Нистатин действует на дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Применяется внутрь и местно в виде мази и геля для лечения кандидомикозов слизистых оболочек полости рта, влагалища, кишечника. С профилактической целью препарат назначают для предупреждения развития кандидоза при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия. При приеме препаратов могут наблюдаться диспепсические расстройства и повышение температуры тела.



Нистатин

Натамицин (Пумафицин) активен при местном применении, системного действия не оказывает, так как не всасывается с слизистых оболочек и кожи. Препарат выпускают в виде крема, таблеток и свечей. Крем назначают при грибковых поражениях мягких тканей, кожных покровов и слизистых оболочек. Таблетки применяют при грибковых заболеваниях наружного слухового прохода, слизистых оболочек ЖКТ и ротовой полости. Свечи назначают при баланопоститах, вульвовагинитах, вульвитах, вагинитах, вызванных грибами. Таблетки в начале терапии могут вызвать тошноту или диарею, во время дальнейшего лечения эти симптомы устраняются самопроизвольно. При местном применении (суппозитории или крем) может возникнуть легкое раздражение кожных покровов или жжение.

Гризеофульвин — антибиотик, продуцируемый *Penicillium griseofulvum*. По химическому строению отличается от полиеновых анти-

биотиков. Гризеофульвин активен преимущественно в отношении грибов-дерматофитов и эффективен только при дерматомикозах. Применяется гризеофульвин при поражениях стоп, кистей, кожи головы, волос и ногтей. При приеме препарата возможны следующие побочные эффекты: диспепсические расстройства, нейротоксичность (головокружение, головная боль), нарушение функций печени, аллергические реакции. Препарат нельзя назначать при тяжелых поражениях печени, беременности, системной красной волчанке.

30.2. Синтетические средства

30.2.1. Производные имидазола и триазола

Механизм действия азолов и тербинафина связан с нарушением образования эргостерина в грибковой клетке (рис. 30.1). Эти препараты ингибируют ключевые ферменты биосинтеза эргостерина — сквален-эпоксидазу и 14 α -деметилазу. Подавление синтеза эргостерина приводит к нарушению образования клеточной мембраны и подавлению репликации грибов. Тип действия этих препаратов зависит от концентрации: в малых дозах — преимущественно фунгистатическое действие, в больших дозах — фунгицидное.

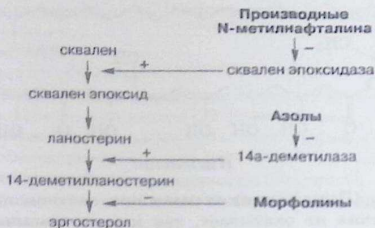


Рис. 30.1. Механизм действия синтетических противогрибковых средств

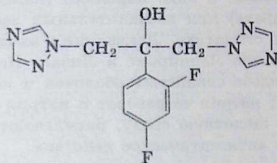
Производные имидазола и триазола являются противогрибковыми средствами широкого спектра действия. Резистентность грибов к этой группе встречается редко. Данная группа представлена препаратами для местного и системного применения.

Кетоконазол — противогрибковый препарат, эффективный при поверхностных и системных микозах. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ практически не проходит. Метаболизируется в печени, выделяется преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Препарат характеризуется значительной токсичностью. Оказывает нейротоксическое действие, вызывает поражение печени, нарушает биосинтез

стероидных гормонов, что проявляется гинекомастией, импотенцией (антиандрогенное действие).

Миконазол активен в отношении возбудителя разноцветного лишая, а также в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов, включая стафилококки и стрептококки. Применяется внутрь при кишечном кандидозе и местно при кандидозе слизистой полости рта, глотки и ЖКТ; вагинальных и вульвовагинальных кандидозах; суперинфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами; грибковом баланите.

Флуконазол — противогрибковый препарат из группы производных триазола; содержит 2 атома фтора. Применяется при системных микозах. Назначают флуконазол внутрь и внутривенно. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается, проникает во все биологические жидкости организма. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат назначают внутрь в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептиками для обработки протеза. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде. При применении препарата возможны тошнота, рвота, диспепсия, аллергические реакции.



Флуконазол

30.2.2. Производные N-метилнафталина

Тербинафин — ингибитор скваленэпоксидазы. Подавление активности скваленэпоксидазы приводит к дефициту эргостерола в грибковой клетке, что вызывает торможение репликации грибов. Кроме того, происходит внутриклеточное накопление сквалена, приводящее к гибели грибковой клетки (фунгицидное действие). Тербинафин применяют для лечения дерматомикозов. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинках. Показания к применению тербинафина: трихофития, микроспория, онихомикозы (грибковые поражения ногтей), а также отрубевидный (разноцветный) лишай. Применяют препарат внутрь (в виде таблеток) и местно (в виде крема). При введении внутрь возможны: потеря аппетита, тошнота, боли в животе, диарея, кожные реакции в виде сыпи; при применении крема — гиперемия, зуд, ощущение жжения, аллергические реакции.

Нафтифин применяется только местно для лечения онихомикозов и кандидозов кожи. Побочные эффекты: зуд, жжение, покраснение и сухость кожи.

30.2.3. Производные морфолина

Аморолфин ингибирует ферменты C14-стеролредуктазу и C78-изомеразу, ответственные за поздние стадии синтеза эргостерола. Характер действия зависит от концентрации: могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Спектр противогрибковой активности включает кандиды, криптококки, дерматомицеты и некоторые другие виды грибов. Применяется только местно при онихомикозе в виде лака для ногтей.

30.2.4. Бис-четвертичные аммониевые соединения

При лечении кандидамикозов местно применяют *декваинил*, оказывающий антибактериальное и фунгицидное действие. Назначают деквалинил в виде 0,5% и 1% мази при лечении грибковых заболеваний кожи, а также в виде карамели (каждая карамель содержит 0,15 мг препарата) при воспалительных заболеваниях полости рта и кандидозном стоматите. Деквалинил входит в состав комбинированных препаратов Ларипронт и Лизак. Переносится препарат хорошо. При кандидозе слизистых оболочек и кожи в комплексной терапии используют натрия тетраборат и натрия гидрокарбонат. Эти препараты создают щелочную среду, размягчают эпидермис, оказывают очищающее и антисептическое действие.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы вызывают многие инфекционные заболевания человека. Особенностью вирусов является их рост и размножение внутри клеток организма человека и отсутствие собственного обмена веществ.

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. Вирусы проникают в организм человека через носоглотку, слизистые оболочки, ЖКТ, кровь. 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. Выделяют РНК- и ДНК-содержащие вирусы. К ДНК-содержащим вирусам относятся: герпес вирусы, вирусы ветряной и натуральной оспы, гепатита В, аденовирусы (ОРВИ) и вирусы, вызывающие папилломы. К РНК-содержащим вирусам относятся: вирусы гриппа А и В (ортомиксовирус), паромиксовирус, вызывающий бронхит и пневмонию, вирус гепатита С, Е, D, G, вирус краснухи, полиомиелита. Особую разновидность РНК вирусов представляют ретровирусы, вызывающие ВИЧ-инфекцию.

Процесс репликации вируса протекает в несколько стадий:

1. Адсорбция вируса на оболочки клеток хозяина.
2. Проникновение вируса внутрь клетки хозяина путем эндоцитоза и депротенинизация.
3. Синтез составных частей вируса на рибосомах клетки хозяина.
4. Сборка вирусов и выход их из клетки.

Противовирусными называются средства, используемые для профилактики и лечения вирусных инфекций. Они повышают резистентность организма к вирусам и приостанавливают одну из стадий репродукции вирусов: прикрепление к поверхности клетки макроорганизма, проникновение в клетку, депротенинизацию, синтез вирусных компонентов, выход вирусного генома из клетки и др. Различают противовирусные ЛС по механизму действия и в зависимости от заболеваний, при которых они применяются.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Противогерпетические и противоицтотомегаловирусные:* ацикловир (Зовиракс), валацикловир, фамцикловир, ганцикловир.
- *Противогриппозные:*
— вакцины: ваксигрип, гриппол, инфлювак;

- интерфероны: гриппферон, виферон;
- интерфероногены: тилорон (Амиксин), умифеновир (Арбидол), кагоцел;
- блокаторы M_2 -канала (M_2 -белка): римантадин;
- ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю).
- **Антиретровирусные:**
 - ингибиторы слияния: энфувиртид (Фузеон);
 - ингибиторы обратной транскриптазы: зидовудин (Ретровир);
 - ингибиторы интегразы: ралтегравир (Исентресс);
 - ингибиторы протеазы: саквинавир (Инвираза).
- **Препараты расширенного спектра противовирусного действия:** интерфероны, ламивудин, рибавирин.

31.1. Противогерпетические средства

Противогерпетические средства в стоматологии применяются при поражениях губ, слизистой оболочки полости рта, остром стоматите, хроническом рецидивирующем стоматите, язвенно-некротическом гингивите и стоматите, вызванных вирусом герпеса.

Основную группу этих средств представляют препараты, блокирующие ДНК-полимеразы и угнетающие синтез ДНК-вирусов. К ним относятся аналоги нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, ганцикловир, фамцикловир (рис. 31.1).

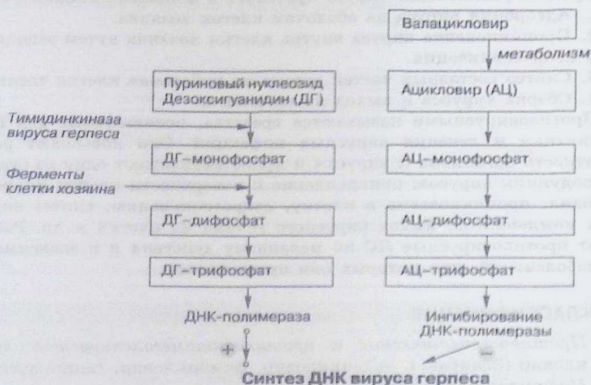


Рис. 31.1. Механизм противовирусного действия валацикловира и ацикловира

Ацикловир (Зовиракс) — синтетический аналог гуанина. После внедрения в пораженную вирусом клетку фосфорилируется вирусной тимидинкиназой и превращается в ацикловир-монофосфат, который под влиянием тимидинкиназы клетки хозяина превращается в ацикловир-дифосфат, а затем в активную форму ацикловир-трифосфат, ингибирующий вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК. Избирательность противовирусного действия ацикловира связана с тем, что он фосфорилируется только вирусной тимидинкиназой (в здоровых клетках препарат не активен) и чувствительность вирусной ДНК-полимеразы к ацикловиру в сотни раз выше, чем к аналогичному ферменту в клетках макроорганизма. Ацикловир избирательно подавляет репликацию вируса простого и опоясывающего герпеса. При поражении кожи и слизистых оболочек ацикловир применяют местно в виде 5% крема; в глазной практике при герпетическом кератите — в виде 3% глазной мази. При обширных поражениях вирусом простого герпеса кожи и слизистых оболочек ацикловир назначают внутрь. Внутривенно препарат применяют для профилактики и лечения герпетических поражений у больных с иммунодефицитом, а также для профилактики герпетической инфекции при пересадке органов у больных с тяжелыми нарушениями иммунной системы. При приеме ацикловира внутрь возможны диспепсические расстройства, головная боль, аллергические реакции. При внутривенном введении препарата возможны обратимые неврологические нарушения (спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение и др.). Иногда наблюдаются нарушения функций печени и почек. При местном применении возможно ощущение жжения, шелушение, сухость кожи.

Валацикловир (валтрекс) — валиловый эфир ацикловира. При первом прохождении через печень валацикловир превращается в ацикловир, который после фосфорилирования оказывает противогерпетическое действие.

Ганцикловир (цимевен) — синтетический аналог 2-дезоксигуанозинового нуклеозиды. Препарат близок по структуре к ацикловиру. В отличие от ацикловира ганцикловир более эффективен и, кроме того, действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус (ЦМВ). В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается сначала в монофосфат при участии фермента — фосфотрансферазы вируса (тимидинкиназа цитомегаловируса малоактивна), а затем в трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса и включается в вирусную ДНК, что приводит к прекращению ее элонгации и торможению репликации вируса. Ганцикловир применяется для лечения цитомегаловирусного ретинита, ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных, ЦМВ-инфекции у онкологических больных с иммуносупрессией, а также для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации органов. Препарат применяется внутрь и внутривенно. Главные побочные эффекты ганцикловира: нейтропения,

анемия, тромбоцитопения. Иногда отмечаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, гипо- или гипертензия), нервной системы (судороги, тремор и т. д.). Препарат может нарушать функции печени и почек.

Фамцикловир (фамвир) — синтетический аналог пурина. В организме препарат метаболизируется с образованием активного метаболита — пенцикловира, который в клетках, инфицированных вирусами герпеса и ЦМВ, последовательно фосфорилируется, а затем ингибирует синтез вирусной ДНК, что приводит к подавлению репликации вируса. Применяется фамцикловир при опоясывающем герпесе и постгерпетической невралгии. При применении препарата возможны: головная боль, тошнота, аллергические реакции.

31.2. Противогриппозные средства

Одним из эффективных методов снижения заболеваемости гриппа среди населения является вакцинация. Для вакцинации используют живые, инактивированные или комбинированные вакцины. Живая вакцина состоит из ослабленных, лишенных возможности размножаться возбудителей. Штаммы этих патогенных микробов потеряли вирулентность, но сохранили специфическую антигенность. Инактивированные вакцины содержат вирусные частицы или антигенные комплексы из бактерий или вирусов, против которых делается прививка. У прививаемого создается искусственный иммунитет, вырабатываются к данным возбудителям антитела. При последующей встрече вакцинированного человека с данной инфекцией заболевание не возникает или протекает в легкой форме, так как образовавшиеся антигены запускают иммунную реакцию на проникший возбудитель, и он уничтожается быстрее, чем успевает размножиться. Антигенный состав гриппозных вакцин ежегодно обновляется, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Вакцинация, снижая заболеваемость гриппом, снижает заболеваемость и другими вирусными инфекциями (ОРВИ, отит, бронхит, пневмония). В настоящее время используются гриппозные вакцины — *ваксигрип*, *гриппол*, *инфлювак*.

Эндогенными факторами защиты от вирусной инфекции считаются интерфероны, они используются как для профилактики гриппа, ОРВИ в предэпидемический период, так и для их лечения (рис. 31.2). **Лейкоцитарный человеческий интерферон** (ИФН) получают из донорской крови человека в виде лиофилизированного порошка. Применяется интраназально в виде инстилляций в нос. Более сильным действием обладает рекомбинантный ИФН α 2b (*гриппферон*). При инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей применяются суппозитории ректальные и мазь, в состав которых входит *виферон* (ИФН α -2b). При использовании этих препаратов могут возникать аллергические реакции.

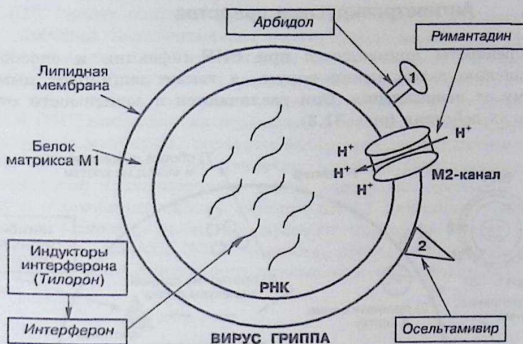


Рис. 31.2. Схема строения вируса гриппа и локализация действия противовирусных средств:
1 — гемагглютинин; 2 — нейраминидаза

К препаратам, стимулирующим выработку эндогенного интерферона, то есть индукторам интерферона (интерфероногенам), относятся: тилорон, умифеновир, кагоцел.

Тилорон (Амиксин) стимулирует выработку всех видов эндогенного интерферона и применяется для профилактики и лечения многих вирусных заболеваний: гриппа, ОРВИ, герпеса, гепатитов, энцефаломиелита и др.

Умифеновир (Арбидол) стимулирует выработку эндогенного интерферона, а также ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами путем блокады гемагглютинина. Применяется для профилактики и лечения гриппа А и В.

Для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ и герпетической инфекции применяют **кагоцел**.

Римантадин блокирует ионные M_2 -каналы вируса гриппа А, в результате чего ион водорода не проникает в капсид вируса, что препятствует депротенизации и высвобождению рибонуклеопротеида (рис. 31.2). Оказывает антитоксическое действие при гриппе А и В, не эффективен при ОРВИ. Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, тремор, головная боль, бессонница, нарушение координации внимания.

Осельтамивир (Тамифлю) ингибирует ключевой фермент — нейраминидазу вирусов гриппа. При ингибировании этого фермента блокируется выход вирусных частиц из инфицированных клеток, что ограничивает дальнейшее распространение инфекции в организме больного. При применении препарата могут возникать головокружение, слабость, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), кашель, бронхоспазм.

31.3. Антиретровирусные средства

Эти препараты применяются при ВИЧ-инфекции и способствуют уменьшению размножения вируса, а также защищают иммунную систему от повреждения. Они различаются в зависимости от механизма их действия (рис. 31.3).



Рис. 31.3. Локализация действия средств, применяемых при ВИЧ-инфекции

Энфувиртид (Фузеон) специфически связывается с гликопротеином gp41 и блокирует слияние вируса с CD4 Т-хелпера, в результате чего вирус теряет способность проникать в клетку.

Зидовудин (Ретровир) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и блокирует репликацию вирусной ДНК. Он относится к нуклеозидам, в 20–30 раз сильнее ингибирует обратную ВИЧ-транскриптазу по сравнению с ДНК-полимеразой клеток человека, поэтому сильнее нарушается синтез вирусной ДНК и снижается репликация ДНК вирусов. Применение зидовудина продлевает жизнь ВИЧ-инфицированных больных и снижает частоту возникновения и тяжесть течения инфекционных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции. Побочные эффекты: наиболее часты нарушения системы кроветворения, диспепсические явления, головная боль, бессонница, слабость.

Ралтегравир (Исентресс) ингибирует фермент интегразу и препятствует процессу внедрения провирусной ДНК в геном клетки-хозяина.

Саквинавир (Инвираза) — селективный и обратимый ингибитор ВИЧ-протеазы, нарушает процесс созревания вируса, в результате

чего ВИЧ теряет способность к заражению здоровых клеток. Препарат является полипептидным структурным миметиком участков расщепления, его молекула точно соответствует активным часткам протеазы ВИЧ, образуются крупные полипептидные молекулы — белки-предшественники, которые в процессе созревания вируса расщепляются ВИЧ-протеазой на отдельные функциональные и структурные белковые молекулы. Вирусные белки-предшественники держат в своем составе участок расщепления, который распознается только ВИЧ-протеазой и близкородственными вирусными протеазами. Применяется в комбинированной терапии ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов. Основные побочные эффекты препараты связаны с нарушениями со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дискомфорт в животе. На фоне длительного приема может наблюдаться апноэ-синдром.

31.4. Препараты расширенного спектра противовирусного действия

Интерфероны — это цитокины, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Интерфероны синтезируются в клетках хозяина в ответ на различные индуцирующие факторы и вызывают в зараженной клетке ряд биохимических изменений, направленных на борьбу с вирусной инфекцией. В настоящее время выделяют 3 класса интерферонов, обладающих противовирусной активностью: интерферон- α , интерферон- β и интерферон- γ . Интерферон- α и интерферон- β продуцируются почти всеми клетками в ответ на вирусную инфекцию и действия некоторых цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α . Интерферон- γ продуцируется только Т-лимфоцитами и натуральными киллерами.

Интерферон- α и интерферон- β обладают выраженной противовирусной и антипролиферативной активностью, усиливают цитотоксическую функцию макрофагов и натуральных киллеров, активируют белки главного комплекса гистосовместимости I типа и другие поверхностные маркеры. Интерферон- γ проявляет минимальную противовирусную активность, но у него ярко выражены иммуномодулирующие свойства: активация макрофагов, увеличение экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости II типа и усиление местного противовоспалительного ответа.

В механизме противовирусной активности интерферонов имеет место нарушение всех этапов репликации вирусов, но особенно активны интерфероны на этапе синтеза составных частей вируса на рибосомах клетки хозяина. Применяют интерфероны для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных больных, рассеянного склероза, в комплексной терапии различных злокачественных опухолей.

Ламивудин (Эпивир) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу вируса гепатита В. Применяется для лечения хронического гепатита В, а также для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. В дозах, применяемых для лечения хронического гепатита В, как правило, хорошо переносится. Может отмечаться повышение печеночных трансаминаз.

Рибавирин — синтетический препарат, близкий по химической структуре к гуанозину. В организме превращается в активные метаболиты моно- и трифосфат. Монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназы и угнетает синтез гуанозинтрифосфата. Трифосфат угнетает вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование мРНК. Поэтому препарат подавляет репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. Применяется в комбинации с интерфероном- α для лечения хронического гепатита С. Кроме того, показанием к применению рибавирина являются инфекции дыхательных путей, вызванные респираторно-синтициальным вирусом, грипп А и В, корь, ветряная оспа, герпетический гингивостоматит, генитальный герпес.

При применении рибавирина могут возникать бронхоспазм, брадикардия, тошнота, аллергические реакции. Препарат гематотоксичен.

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ И ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Эти группы средств применяются для лечения паразитарных заболеваний.

32.1. Противопротозойные средства

Протозойные инфекции — инфекции, вызываемые паразитическими простейшими, которые являются одноклеточными живыми организмами, стоящими на более высокой эволюционной ступени, чем бактерии, и имеющими более сложную клеточную организацию (рис. 32.1). Простейшие, паразитируя и размножаясь в различных органах и тканях человека и животных, вызывают порой тяжелые заболевания. Заражение протозойными инфекциями происходит алиментарным путем, через членистоногих переносчиков или половым путем. У человека простейшие вызывают малярию, лейшманиоз, лямблиоз, амебиаз, балантидиаз, токсоплазмоз, трихомониаз и другие заболевания.

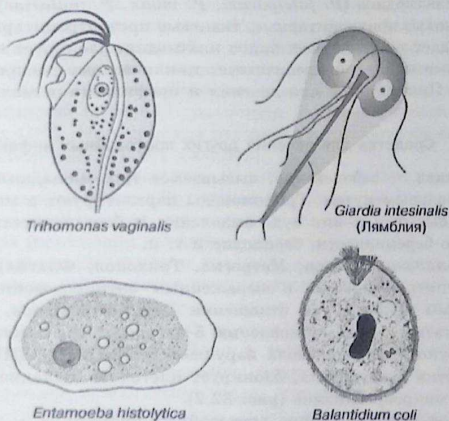


Рис. 32.1. Простейшие

32.1.1. Средства для лечения и профилактики малярии

Малярия — инфекционное заболевание, передаваемое человеку при укусах комаров рода *Anopheles*, которое сопровождается приступами лихорадки, ознобами, спленомегалией (увеличением размеров селезенки), гепатомегалией (увеличением размеров печени), анемией. Возбудителями малярии являются различные виды малярийного плазмодия. В процессе развития малярийный плазмодий проходит два цикла: бесполой (пизогония) — проходит в организме человека; половой (спорогония) — в организме комара.

Противомалярийные средства используют для купирования приступов малярии, химиопрофилактики рецидивов малярии, общественной химиопрофилактики (предупреждения заражения комара), индивидуальной химиопрофилактики (предупреждения заражения человека от комара).

Одним из первых эффективных средств для лечения малярии была кора хинного дерева, из которой позднее выделили *хинин*. Хинин тормозит размножение бесполой эритроцитарной формы малярийного плазмодия, но сейчас применяется редко, так как появились более эффективные и безопасные синтетические противомалярийные средства, воздействующие на все виды малярийного плазмодия. Однако хинин бывает эффективен при формах малярии, устойчивых к современным препаратам, то есть это вполне актуальное средство для лечения (но не профилактики) малярии.

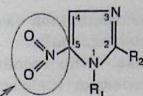
Пириметамин эффективен в отношении нескольких видов малярийных плазмодиев (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*). Он влияет на бесполой эритроцитарный, тканевый, презритроцитарный формы и повреждает гамонты всех видов плазмодия, блокирует спорогонию в организме комара и препятствует циклическому распространению малярии. Применяется для лечения и профилактики малярии.

32.1.2. Средства для лечения других протозойных инфекций

Трихомоназ — заболевание, вызываемое трихомонадами и передающееся половым путем. Трихомонады паразитируют в мочеполовых органах, вызывая в них зуд, выделения и болезненность, а также патологию беременности, бесплодие и т. п.

Метронидазол (Клион, Метрогил, Трихопол, Флагил) — производное 5-нитроимидазола с выраженным антипротозойным и бактерицидным действием в отношении микроорганизмов, способных к ферментативному восстановлению 5-нитрогруппы. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола нарушает репликацию ДНК и синтез белка клетки возбудителя, блокирует клеточное дыхание, что ведет к гибели микроорганизмов (рис. 32.2).

Препарат эффективен при протозойных инфекциях — трихомониазе, лямблиозе, балантидиазе, амёбной дизентерии и внекишечном



Восстановление нитрогруппы микробными нитроредуктазами в анаэробных условиях

- Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- Нарушение репликации и транскрипции ДНК →
- Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- Нарушение клеточного дыхания

Рис. 32.2. Механизм цитотоксического действия 5-нитроимидазолов

амебиазе, а также при анаэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфекции ЦНС, дыхательных путей, ЖКТ, органов малого таза и язвенной болезни (активен в отношении хеликобактерий). При пероральном приеме хорошо всасывается вне зависимости от пищи, хорошо проходит через гистогематические барьеры, метаболизируется в печени, основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и антибактериальное действие, до 80% выводится с мочой.

При использовании нитроимидазолов возможны диспепсические расстройства, стоматит, головная боль, депрессия, бессонница, нарушение координации движений, судорожные приступы, периферическая нейропатия, цистит, недержание мочи, нейтропения, кандидоз и аллергические реакции. Противопоказан при гиперчувствительности, беременности (в первом триместре), лактации, органических заболеваниях ЦНС. Метронидазол обладает тетурамоподобным действием и повышает токсичность алкоголя.

Лейшманиоз — заболевание, вызываемое лейшманиями, передается с укусами moskitov. Различают две основные формы: кожный лейшманиоз (пендинская язва, багдадская язва) и висцеральный лейшманиоз (поражение внутренних органов), который характеризуется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, анемией.

Для лечения лейшманиоза применяются препараты сурьмы: трехвалентные неорганические соединения и соединения пентавалентной сурьмы с глюконовой кислотой — *соллусурьмин*.

Лямблиоз и амебиаз. Лямблии и амебы поражают главным образом ЖКТ. Лямблии поражают начальный отдел кишечника, желчные протоки и желчный пузырь, что провоцирует холцистит. Амебы могут вызывать тяжелую дизентерию (кишечный амебиаз) и поражать печень (внекишечный амебиаз). Лечение проводят с по-

мощью нитроимидазолов (метронидазол, орнидазол), аминохинола и эметина гидрохлорида.

Балантидиаз — протозойная инфекция, при которой происходит заражение человека инфузориями *Balantidium coli*, попадающими в организм больного от зараженных свиней. Механизм заражения фекально-оральный. Осложнением заболевания являются перфорация кишечника и перитонит. Препаратами для лечения балантидиаза являются антибиотики — мономицин, окситетрациклин, ампициллин или производные 5-нитроимидазола — метронидазол, орнидазол, тинидазол. Обычно рекомендуется 2–3 пятидневных цикла лечения с перерывом около недели. Одновременно с этим могут применяться клизмы с сульфаниламидом норсульфазолом.

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое токсоплазмами (*Toxoplasma gondii*). Источник инвазии — различные виды домашних и диких млекопитающих (кошки, собаки, кролики, грызуны). Различают врожденный и приобретенный токсоплазмоз. При врожденном токсоплазмозе наблюдаются гибель плода в утробе матери, смерть новорожденного в результате общей инфекции или (у оставшихся в живых) поражение нервной системы, глаз и других органов, олигофрения. Приобретенная форма токсоплазмоза характеризуется преимущественным поражением нервной системы (головная боль, судороги, рвота, параличи), а также может сопровождаться поражением глаз, сердца и других органов. Токсоплазмоз может протекать и в латентной (скрытой) форме. Для лечения токсоплазмоза применяют противомаларийный препарат пириметамин, сульфаниламидный препарат сульфадиазин, антибиотики (клиндамицин, спирамицин).

32.2. Противоглистные средства

Противоглистные средства (антигельминтные) — химиотерапевтические средства для лечения гельминтозов — заболеваний, вызываемых паразитическими червями (гельминтами, рис. 32.3).

Гельминтозы по виду гельминтов разделяются на:

- нематодозы (вызваны круглыми червями — нематодами);
- цестодозы (вызваны ленточными червями — цестодами);
- трематодозы (вызваны трематодами-сосальщиками).

По локализации гельминтозы делятся на кишечные (поражается кишечник) и внекишечные (поражаются печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, подкожная клетчатка, кровеносные и лимфатические сосуды, глаза и др.).

Свыше 250 видов гельминтов могут паразитировать в организме человека, являясь причиной многих заболеваний (табл. 32.1). Заражение гельминтами происходит преимущественно через воду и еду. Некоторые паразиты (шистосомы, анкилостомиды) могут попасть

в организм человека через кожу, но преимущественно заражение происходит из-за употребления в пищу немывших продуктов, грязной воды и несоблюдения элементарных правил гигиены. Последствиями гельминтозов могут быть заболевания ЖКТ, кишечная непроходимость

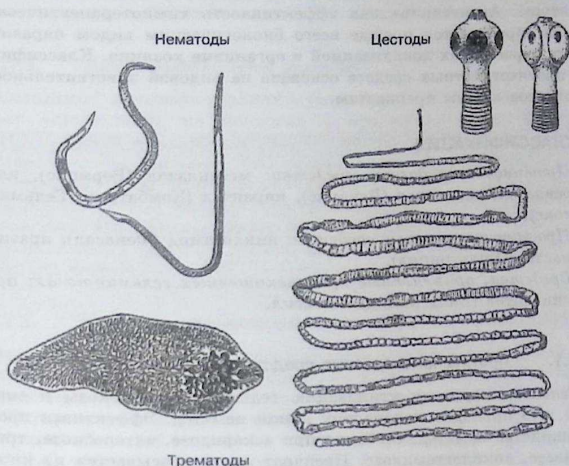


Рис. 32.3. Виды гельминтов

Таблица 32.1

Некоторые виды гельминтозов

Вид гельминтов	Возбудитель	Гельминтоз	Орган поражения
Нематоды	Аскарида Острица Угрица кишечная Власоглав Филярия	Аскаридоз Энтеробиоз Стронгилоидоз Трихоцефалез Филяриоз	Кишечник Кишечник Кишечник Кишечник Глаза
Цестоды	Бычий цепень Свиной цепень Карликовый цепень Широкий лентец	Тениаринхоз Тениоз Гименолепидоз Дифиллоботриоз	Кишечник Кишечник Кишечник Кишечник
Трематоды	Кошачья двуустка Печеночная двуустка Китайская двуустка	Описторхоз Фасциолез Клонорхоз	Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа Печень, желчный пузырь Печень, поджелудочная железа

димось, нарушения со стороны нервной системы, анемии, снижение активности иммунной системы и др.

В настоящее время в качестве противоглистных средств используют главным образом синтетические вещества различной химической структуры. Антигельминтная эффективность химиотерапевтических средств определяется прежде всего биологическим видом паразитических червей и их локализацией в организме хозяина. Классификация противоглистных средств основана на видовой чувствительности гельминтов к этим препаратам.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Противонематодозные средства*: мебендазол (Вермокс), альбендазол, левамизол (Декарис), пирантел (Комбатрин, Гельминтокс).
- *Противоцестодозные средства*: никлозамид (Фенасал), празиквантел (Бильтрицид).
- *Средства, применяемые при внекишечных гельминтозах*: празиквантел (Бильтрицид), хлоксил.

32.2.1. Противонематодозные средства

Мебендазол нарушает утилизацию гельминтами глюкозы и синтез АТФ, что приводит к параличу мышц нематод. Эффективен против большинства нематод, особенно при аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе. Препарат плохо всасывается из кишечника, жирная пища повышает всасывание. Возможные побочные эффекты: повышение температуры, головная боль, рвота, зудящая сыпь, нейтропения, выпадение волос (при высоких дозах).

Альбендазол избирательно подавляет полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов; подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель. Показания к применению: аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, эхинококкоз печени, легких, брюшины, а также описторхоз, лямблиоз, микроспоридиоз. Может вызвать боль в животе, тошноту, рвоту, повышение активности печеночных трансаминаз, лейкопению.

Пирантел блокирует нервно-мышечную передачу у нематод, вызывая их паралич. Применяется при аскаридозе, энтеробиозе, анкилостомидозе, некаторозе и трихоцефалезе. Малотоксичен, можно назначать детям и беременным женщинам. Практически не всасывается из кишечника, выводится в неизменном виде. Обычно хорошо переносится, но может вызывать головную боль, сонливость, кожную сыпь, тошноту, диарею. Противопоказания: гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

Левамизол (Декарис) вызывает деполяризацию мышечных клеток гельминтов, что приводит к их параличу, а также подавляет их анаэробное дыхание, блокируя восстановление фумарата вследствие угнетения активности фумарат-редуктазы. Высокоэффективен при аскаридозе. Является также эффективным иммуномодулятором.

32.2.2. Противоцестодозные средства

Никлозамид вызывает паралич мускулатуры плоских червей и снижает устойчивость их покровов к протеолитическим ферментам ЖКТ. Активен в отношении бычьего цепня, широкого лентеца, карликового цепня. Показан при тениаринхозе (наиболее эффективное средство при этом заболевании), дифиллоботриозе, гименолепидозе. При использовании никлозамида требуется назначение слабительных препаратов. Противопоказания: язвенная болезнь желудка, выраженные нарушения функции печени или почек, анемия, беременность, пожилой возраст.

32.2.3. Средства, применяемые при внекишечных гельминтозах

Празиквантел повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что приводит к генерализованному сокращению мускулатуры, переходящему в спастический паралич; вызывает повреждение эпителия червей, что делает их уязвимыми перед иммунной системой хозяина и его пищеварительными ферментами. Препарат эффективен при большинстве внекишечных гельминтозов, вызванных разными видами двуусток и шистосом, а также кишечных цестодозов. Побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, головокружение, головная боль, сонливость, заторможенность, дезориентация, повышенная потливость, лихорадка, аллергические реакции. Противопоказан при беременности и лактации, заболеваниях печени у детей до 4 лет.

Хлоксила оказывает гелминтоцидное действие, вызывая деструкцию нуклеопротеидов в клетках кишечного эпителия и паренхимы трематод и угнетение их углеводного обмена. Особенно эффективен при описторхозе, фасциолезе, клонорхозе. Побочные действия: эозинофилия, боли в области печени и сердца, головокружение, сонливость, аллергические реакции. Противопоказания: заболевания печени, поражения миокарда, беременность.

СРЕДСТВА ДРУГИХ ГРУПП

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Опухоль — это новообразование, которое характеризуется патологическим разрастанием тканей организма. Различают доброкачественные и злокачественные опухоли (рак). Доброкачественные опухоли в отличие от злокачественных новообразований не способны распространяться (метастазировать) в другие органы. Злокачественные клетки размножаются, превращаются в опухолевую массу, проникают в окружающие нормальные ткани и распространяются по всему организму через лимфатическую систему или кровь. Рост злокачественной опухоли называется *канцерогенезом*.

Один из сложнейших разделов хирургической стоматологии — злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. Существуют следующие методы лечения новообразований: хирургический, лучевой, лекарственный (химиотерапия), комбинация всех методов лечения. Лучевой и лекарственный методы лечения могут быть объединены в понятие «консервативная терапия». В основе лекарственной терапии лежит избирательная чувствительность к препаратам опухолевых клеток. Выбор метода лечения зависит от типа опухоли, стадии заболевания, состояния пациента и т. д.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *Алкилирующие средства*: кармустин, циклофосфамид (Циклофосфан, Эндоксан), карбоплатин, цисплатин.
- *Антиметаболиты*: метотрексат, меркаптопурин, фторурацил, цитарабин, метотрексат, флударабин (Фемара), азацитидин (Вайдаза), капецитабин (Кселода), цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар).
- *Средства природного происхождения*:
 - алкалоиды растительного происхождения: винбластин, винкристин, винорелбин, этопозид, доцетаксел (Таксотер), паклитаксел.
 - Алкалоиды животного происхождения: трабектедин (Йовделис)
- *Противоопухолевые антибиотики*:
 - актиномицины: дактиномицин (Акиомид Д);
 - алкилирующего типа действия: митомицин;
 - антрациклины: доксорубин (Келикс), эпирубицин (Фармору-бицин), идарубин (Заведос), митоксантрон;
 - смесь гликопептидных антибиотиков: блеомицин (Блеоцин).
- *Моноклональные антитела*.

- Ингибиторы протеинкиназы.
- Ферментные препараты.
- Гормоны и их антагонисты:
 - гестагены: медроксипрогестерон (Депо-провера);
 - антиэстрогены: тамоксифен;
 - антиандрогены: ципротерон (Андрокур);
 - ингибиторы ароматазы: летрозол (Фемара);
 - аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона: гозерелин (Золадекс).

Лечение противоопухолевыми средствами направлено на уничтожение всех злокачественных клеток в организме. Если это невозможно, то пытаются приостановить рост опухоли, продлевая жизнь больного (паллиативное лечение). Трудности лечения связаны с тем, что опухолевые клетки не имеют специфического обмена и являются частью организма.

33.1. Алкилирующие средства

Алкилирующие средства — это соединения, предоставляющие свой алкильный остаток, который связывается с ДНК ковалентной связью, в результате чего нарушается стабильность, вязкость, целостность нитей ДНК и РНК, жизнедеятельность клеток, блокируется участие различных групп в метаболических реакциях, нарушается митотическое деление и репликация клеток. Клетки при воздействии алкилирующих соединений останавливаются в G1-фазе и не входят в S-фазу. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани.

Кармустин действует на основания и фосфатные группы ДНК, приводя к разрывам и спивкам ее молекулы. Препарат является циклонеспецифичным соединением, то есть действует на клетки, которые претерпели клеточный цикл, и клетки в стадии покоя. Также действие кармустина может быть связано с модификацией белков. Препарат применяется для лечения опухолей головного мозга.

Противоопухолевое действие *циклофосамида* активируется системой биотрансформации под действием фосфатаз непосредственно в клетках опухоли. В результате образуется активный метаболит (фосфамидный иприт), который обладает алкилирующими свойствами и образует связи между цепями ДНК и РНК. Применяется при всех видах лейкозов, раке яичников и молочной железы, болезни Ходжкина (лимфогранулематозе).

Производные платины *карбоплатин* и *цисплатин* высвобождают платину, которая связывается с ДНК, в результате чего происходит угнетение репликации и транскрипции ДНК. Их используют в ком-

плексе с другими препаратами при карциноме яичка, яичников, мочевого пузыря, легких.

Все алкилирующие соединения обладают высокой токсичностью, подавляют кроветворение (нейтропения, тромбоцитопения) в результате взаимодействия с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вызывают тошноту и рвоту, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ.

33.2. Антиметаболиты

Антиметаболиты — вещества, имеющие структурное сходство с природными продуктами обмена веществ (метаболитами), но не идентичные им. Механизм их действия в общем виде можно представить следующим образом: видоизмененные молекулы пуринов, пиримидинов, фолиевой кислоты вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их в биохимических реакциях, но выполнять их функцию не могут. Процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК блокируются. В отличие от алкилирующих агентов они действуют только на делящиеся раковые клетки, то есть являются циклоспецифичными препаратами. Действуют антиметаболиты на разных этапах синтеза нуклеиновых кислот.

Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и тимидилатсинтетазу, что приводит к нарушению образования пуринов и тимидила и соответственно к угнетению синтеза ДНК.

Меркаптопурин препятствует включению пуринов в полинуклеотиды, в результате образуются нефункциональные ДНК и РНК и деление клетки останавливается.

Фторурацил в опухолевых клетках превращается в 5-фтор-2-дезоксидиридовую кислоту, которая ингибирует тимидилатсинтетазу. Уменьшение образования тимидиловой кислоты приводит к нарушению синтеза ДНК.

Цитарабин ингибирует ДНК-полимеразу, что также приводит к нарушению синтеза ДНК. Применяют метотрексат, меркаптопурин и цитарабин при острых лейкозах, фторурацил — при истинных опухолях (рак желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника).

Осложнения, вызываемые антиметаболитами, связаны с угнетением функций костного мозга, гепатотоксичностью, расстройствами ЖКТ.

33.3. Средства природного происхождения

В лечении онкологических заболеваний используют цитостатики растительного и животного происхождения.

Винкристин и *винбластин* относятся к винкаалкалоидам, так как производятся из вечнозеленого растения барвинок розовый (*Vinca ro-*

sea). Механизм цитостатического действия винкаалкалоидов сводится к взаимодействию с тубулином, препятствию сборки микротрубочек, что нарушает образование веретена деления и приводит к остановке митоза. Винкаалкалоиды отличаются спектром противоопухолевого действия и побочными эффектами. Винбластин применяется главным образом при лимфогранулематозе, а винкристин — при лимфомах и ряде солидных опухолей в качестве компонента комбинированной химиотерапии. Токсическое действие винбластина характеризуется в первую очередь миелодепрессией, а винкристина — неврологическими нарушениями и поражением почек. *Винорелбин* — полусинтетический винкаалкалоид, нарушает полимеризацию тубулина в процессе митоза. Применяется при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной и предстательной железы.

К препаратам растительного происхождения относится *этопозид*, который оказывает свое действие за счет повреждения ДНК, ингибирует топоизомеразу II. Эффективен при мелкоклеточном раке легкого, коры надпочечников.

Паклитаксел получают из коры тихоокеанского тиса. Препарат ингибирует разборку микротрубочек и способствует образованию атипичных микротрубочек, блокируя образование тубулина в микротрубочках с нормальными функциями. В результате происходит блокада митоза (рис. 33.1). *Доцетаксел* — полусинтетическое производное паклитаксела. Препараты используются при раке яичников, легкого. При приеме данных препаратов проявляются следующие побочные эффекты: гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия), связанные с подавлением функций костного мозга, неврологические (периферическая нейропатия).



Рис. 33.1. Блокада митоза паклитакселом

Трабектедин представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из оболочника карибского (*Ecteinascidia turbinata*). Трабектедин связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль

ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного цикла. Трабектедин оказывает антипролиферативное действие *in vitro* и *in vivo* в ряде культур клеток опухолей человека и в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника и меланому.

33.4. Противоопухолевые антибиотики

Эти препараты, синтезируемые различными штаммами почвенных грибов, широко используются для лечения опухолей. Механизм цитотоксического действия противоопухолевых антибиотиков включает ряд компонентов. Во-первых, молекулы антибиотика вклиниваются (интеркалируют) в ДНК между соседними парами оснований, что препятствует расплетению цепей ДНК с последующим нарушением процессов репликации и транскрипции. Во-вторых, антибиотики (группа антрациклинов) генерируют токсические кислородные радикалы, которые повреждают макромолекулы и клеточные мембраны опухолевых и нормальных клеток (в том числе и миокардиальных, что приводит к развитию кардиотоксического действия). В-третьих, некоторые антибиотики (в частности, блеомицин) подавляют синтез ДНК, вызывая образование ее одиночных разрывов.

Дактиномицин встраивается между парами азотистых оснований, образуя стойкий комплекс с ДНК, и нарушает ДНК-зависимый синтез РНК. Применяют его в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или в комбинации с винкристином, циклофосфамидом и метотрексатом при лечении опухоли Вильмса (вид рака почки у детей), некоторых других видов опухолевых заболеваний у детей.

Митомицин после ферментативной активности в тканях действует как би- и три-функциональное алкилирующее вещество, ингибирует синтез ДНК. Применяется при раке пищевода, желудка, печени, желчных протоков. Побочные эффекты дактиномицина и митомицина связаны с угнетением функций костного мозга и расстройствами ЖКТ.

Доксорубин оказывает антимиотическое и антипролиферативное действие, ингибирует топоизомеразу II. Препарат применяется для лечения острых лейкозов, множественной миеломы. Доксорубин необходимо вводить в/в, так как он инактивируется в желудке.

Эпирубин быстро проникает в клетки и накапливается главным образом в ядре. Образует комплексы с ДНК и ингибирует синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белка. Кроме этого, его комплексы с ДНК влияют на функцию топоизомеразы II, нарушают третичную структуру ДНК. Показания для применения: рак яичников, желуд-

ка, печени, мочевого пузыря. Важным необратимым побочным эффектом доксорубина и эпирубина является кардиотоксичность.

Митоксантрон — синтетическое производное антрациклина, ингибирует топоизомеразу II, встраивается между парами оснований ДНК, блокирует процессы репликации и транскрипции, ингибирует митоз. Быстро проникает в ткани, несколько медленнее в головной и спинной мозг, глаза. Наиболее высокие концентрации создаются в щитовидной железе, легких, печени, сердце и эритроцитах. Применяется при раке молочной железы (с регионарными или отдаленными метастазами), печени, яичников, предстательной железы, лейкозах.

Блеомицин — смесь гликопептидных антибиотиков, взаимодействует с Fe(II) и образует комплекс ДНК-блеомицин-Fe(II), который реагирует с кислородом с последующим образованием свободных радикалов. Последние вызывают расщепление и фрагментацию ДНК. Препарат наиболее эффективен при опухолях эпидермального происхождения на ранних стадиях, в составе комбинированной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи, пищевода, легкого. В отличие от других препаратов мало угнетает функции костного мозга.

33.5. Моноклональные антитела

Классические антитела — это белки-иммуноглобулины, которые вырабатывает иммунная система для связывания и уничтожения антигенов (чужеродных белков, клеток, микробов и др.). Клетки опухоли чужеродны организму не полностью. Только некоторые их рецепторы обладают отличиями от здоровых клеток антигенными свойствами. Поэтому были разработаны *моноклональные антитела*, которые избирательно соединяются с чужеродными рецепторами клетки опухоли и приводят к ее гибели, тормозят рост или маркируют для последующей лучевой терапии.

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52. Препарат не повреждает стволовые кроветворные клетки и используется для лечения хронического лимфолейкоза.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов, нейтрализует его действие, подавляет ангиогенез (образование кровеносных сосудов). Применяется для лечения метастатического рака толстой кишки в комбинации с фторурацилом.

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на лимфоцитах и инициирует лизис В-клеток. Препарат используется на ранних стадиях лимфом.

Трастузумаб представляет собой моноклональные антитела к рецепторам HER2 (эпидермальный фактор роста 2). Плотность данного вида рецепторов значительно увеличивается при некоторых типах рака молочной железы. Антитела селективно взаимодействуют с вне-

клеточным доменом белка-рецептора-2 к эпидермальному ростовому фактору человека (HER₂) на поверхности злокачественных клеток и тормозят их пролиферацию.

Препарат применяется при раке молочной железы, но назначают его в запущенных случаях при особых обстоятельствах, так как он кардиотоксичен.

33.6. Ингибиторы протеинкиназ

Протеинкиназы — это подкласс ферментов, которые изменяют структуру других белков путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серина, треонина и тирозина) или гетероциклической аминогруппы гистидина.

Эрлотиниб — ингибитор тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит рост опухолевых клеток и приводит к их гибели. Препарат применяется при раке легкого.

Эверолимус — избирательный ингибитор серин-треониновой киназы, которая является ключевым ферментом во внутриклеточной передаче многих сигналов, важных для пролиферации и метаболизма опухолевых клеток. Препарат используется при распространенном метастатическом почечно-клеточном раке.

Гефитиниб является ингибитором тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит метастазирование и ангиогенез. Используется для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого.

Иматиниб селективно ингибирует тирозинкиназу, препятствуя пролиферации клеток. Используется для лечения хронического миелолейкоза.

Частые побочные эффекты при применении ингибиторов протеинкиназ наблюдаются со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), а также почечная и печеночная недостаточность.

33.7. Ферментные препараты

Аспарагиназа — фермент, который гидролизует аспарагин плазмы крови с образованием L-аспартата и аммиака (рис. 33.2). Аспарагин необходим для синтеза белка при репликации в лейкозных клетках. Таким образом при гидролизе аспарагина тормозится синтез белка в лейкозных клетках.

Препарат показан для лечения острого лимфобластного лейкоза в комбинации с винкристином и преднизолоном. Побочные эффекты проявляются аллергическими реакциями, тошнотой, рвотой, могут развиваться панкреатит, судороги.



Рис. 33.2. Механизм действия аспарагиназы

33.8. Гормоны и их антагонисты

Возникновение и развитие ряда злокачественных новообразований связано с нарушением естественного баланса гормонов в организме. В связи с этим введение последних, а иногда, наоборот, исключение тем или иным путем их действия способно изменить рост некоторых новообразований. Это создает предпосылки для применения гормонов, а также их синтетических аналогов и антагонистов в качестве противоопухолевых средств.

Препараты этой группы задерживают деление злокачественно перерожденных клеток и способствуют их дифференцировке. Гормональная терапия не приводит к полному излечению, при ее использовании можно купировать симптоматику и продлить жизнь больному. При назначении препаратов данной группы необходимо тщательное наблюдение за побочными эффектами для своевременной корректировки схемы лечения. Основная функция гормонозависимой терапии — восстановление нарушенной гуморальной регуляции функции клеток. Вместе с тем не исключается и специфическое влияние на опухолевые клетки: они в определенной степени тормозят деление клеток и способствуют их дифференцировке.

33.8.1. Гестагены

Гестагены широко применяются при раке молочной железы, эндометрия, почек.

Медроксипрогестерон показан в качестве дополнительного лечения рецидивирующего рака эндометрия, почек, молочной железы в период постменопаузы. Среди побочных эффектов: тромбозмбolicкие нарушения, эрозия шейки матки, дисменорея.

Мегэстрол применяется при раке молочной железы на поздних стадиях и при раке эндометрия.

33.8.2. Антиэстрогены

Антиэстрогенные средства специфически связываются с эстрогенными рецепторами опухолей молочной железы и устраняют стимулирующее влияние эндогенных эстрогенов.

Применяют антиэстрогенные средства при эстрогензависимых опухолях молочной железы у женщин в менопаузном периоде. При применении *тамоксифена* возможны желудочно-кишечные расстройства, головокружение, кожная сыпь. *Торемифен* — антагонист рецепторов эстрадиола, замедляет рост метастазов и увеличивает продолжительность жизни женщин с раком молочной железы в период постменопаузы.

33.8.3. Антиандрогены

К антиандрогенам относят ряд соединений стероидной или нестероидной структуры, способных подавлять физиологическую активность андрогенных андрогенов. Механизм их действия связан с конкурентной блокадой андрогенных рецепторов в тканях-мишенях.

Основное применение этой группы средств — рак предстательной железы. При длительном применении этих препаратов возможно развитие гинекомастии и нарушение функции печени.

Бикалутамид и *флутамид* — препараты нестероидной структуры, блокируют рецепторы андрогенов как в предстательной железе, так и в гипоталамусе. В связи с этим стимулируется гипоталамо-гипофизарная система и происходит повышение концентрации тестостерона и эстрадиола.

Ципротерон — препарат стероидной структуры, кроме антиандрогенной проявляет также антигонадотропную активность, то есть угнетает высвобождение гонадотропинов. Ципротерон обладает также и гестагенной активностью. Препарат применяется при метастазирующем раке предстательной железы.

33.8.4. Ингибиторы ароматазы

Ароматаза — цитохром P450-зависимый фермент, отвечающий за превращение синтезирующихся в коре надпочечников андрогенов в эстрогены (рис. 33.3). Ароматаза присутствует в различных тканях и органах, включая яичники, жировую ткань, скелетные мышцы, печень, а также ткань опухоли молочной железы.

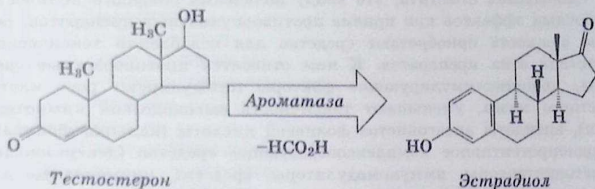


Рис. 33.3. Механизм действия ароматазы

Анастрозол и *летрозол* относятся к нестероидным селективным ингибиторам ароматазы, прерывают превращение андрогенов в эстрогены в подкожной жировой клетчатке и надпочечниках, за счет чего снижается содержание эстрадиола. Применяются препараты при раке молочной железы в постменопаузе. Основные побочные эффекты анастрозола: приливы, диарея, тромбэмболия. Основные побочные эффекты летрозола: диспепсические явления, головокружение, вагинальные кровянистые выделения и кровотечения.

33.8.5. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Препараты данной группы конкурентно связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови, подавляют секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Вследствие этого происходит ингибирование секреции эстрогенов яичниками, снижение содержания тестостерона. В настоящее время в медицинских целях используют не естественные рилизинг-факторы из гипоталамуса животных (овец, свиней), а их синтетические аналоги.

Применяют аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов при раке предстательной железы. Женщинам назначают при гормонозависимых опухолях молочной железы, эндометриозе, фиброме матки. Побочные эффекты этих ЛС, возникающие в начале лечения и обусловленные временной стимуляцией гипофиза, проявляются в усилении симптомов либо появлении дополнительных симптомов основного заболевания. Эти явления не требуют отмены препарата. Избежать их при лечении рака предстательной железы позволяет одновременное назначение на 2–4-й неделе антиандрогена. Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами у мужчин являются «приливы», снижение либидо, импотенция, гинекомастия. У женщин часто отмечаются «приливы», усиление потоотделения и изменение либидо.

Гозерелин применяют в виде депо-формы по 3,6 мг каждые 28 дней или 10,8 мг каждые 12 недель. Лечение доброкачественных гинекологических заболеваний следует проводить не более 6 месяцев, так как это связано с риском развития уменьшения плотности костной ткани.

Необходимо отметить, что ввиду появления большого количества побочных эффектов при приеме противоопухолевых препаратов, особую важность приобретают средства для ослабления токсического действия этих препаратов. К ним относятся противорвотные средства, колониестимулирующие факторы (стимулируют рост клеток костного мозга, уменьшают токсичность высокодозной химиотерапии), антидоты антагонистов фолиевой кислоты (кальция фолинат), кардиопротективное комплексобразующее средство (дексразоксан), гепатопротекторы, иммуномодуляторы, средства, применяемые для профилактики злокачественных новообразований (вакцина для профилактики развития рака шейки матки — Гардасил) и др.

ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время существует большое разнообразие лекарственных средств для профилактики и лечения кариеса, пульпита, пародонти-та, заболеваний пародонта, слизистой оболочки рта и др. Появились новые группы лекарственных препаратов и лекарственные формы, обеспечивающие более высокую биодоступность препаратов и повы-шающие эффективность лечения стоматологических заболеваний.

Важнейшим направлением современной стоматологии является профилактика стоматологических заболеваний. Профилактическая стоматология направлена на уменьшение частоты возникновения таких заболеваний, как кариес и заболевания пародонта. Основной причиной стоматологических заболеваний являются микроорганизмы биопленки полости рта и выделяемые ими продукты метаболиз-ма (кислоты и токсины). Действие большинства профилактических средств направлено на предотвращение адгезии микроорганизмов полости рта к поверхности зубов и объединения их в биопленку. Большая группа профилактических средств содержит вещества, спо-собствующие укреплению структуры эмали зубов и повышению ее устойчивости к действию кислот.

34.1. Средства для гигиенического ухода за полостью рта и профилактики стоматологических заболеваний

- Абразивные:
 - зубные порошки;
 - зубные пасты:
 - гигиенические;
 - профилактические;
 - лечебно-профилактические;
 - лечебные.
- Неабразивные:
 - фторидсодержащие гели.
- Ополаскиватели и пенки.

Возрастающие требования к эстетике зубов обусловили появление отбеливающих и осветляющих зубы средств. К ним относятся зубные

пасты, устраняющие с поверхности зубов пигментные пятна, связанные с употреблением красящих продуктов и курением, а также зубные пасты с отбеливающим эффектом. К ним относятся абразивные зубные пасты, способные оказать воздействие на поверхность эмали:

- Пасты с эффектом химического удаления пелликулы. Способствуют удалению пигментированного налета.
- Пасты, содержащие пероксид карбамида или пероксид водорода.
- Пасты, содержащие пероксид водорода и пемзу.
- Пасты, содержащие бикарбонат натрия.
- Пасты, содержащие энзимы (способствуют удалению пелликулы и подавляют образование зубного налета).
- Многокомпонентные пасты.

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом отбеливающих процедур является повышенная чувствительность зубов — гиперестезия. Значительному снижению чувствительности зубов способствует добавление в состав паст *нитрата калия, аргинина, наногидроксипатита и фторида*.

Помимо зубных паст существует значительное разнообразие ополаскивателей для полости рта. Их используют с лечебной, лечебно-профилактической целью для предотвращения образования зубных отложений, при воспалительных заболеваниях пародонта и при повышенной чувствительности эмали зубов.

Проникновение инфекции из корневого канала через апикальное отверстие способствует появлению воспалительно-деструктивного процесса в периапикальных тканях. Этот процесс называется апикальным периодонтитом. Лечение апикального периодонтита направлено на уменьшение микробной обсемененности системы корневого канала, откуда микроорганизмы проникают в периапикальные ткани. Для устранения микробного фактора из системы корневых каналов используют множество препаратов для ирригации, но золотым стандартом эндодонтического лечения является использование *раствора натрия гипохлорита*, который не только обладает высокой эффективностью против патогенов корневого канала, но и растворяет органические остатки вещества, находящиеся в канале. Однако при обострении хронического апикального периодонтита из корневого канала высевают фекальный энтерококк, на который гипохлорит натрия не действует. В связи с этим при лечении обострившегося хронического периодонтита необходимо использовать два раствора для ирригации системы корневых каналов — *гипохлорит и хлоргексидин*, эффективный против фекального энтерококка.

Пародонт — комплекс тканей, окружающих зуб и тесно связанных между собой генетически, морфологически и функционально. Этот морфофункциональный комплекс включает десну, костную ткань альвеолы, периодонт и цемент корня зуба.

Пародонтит — это воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонтальной связки и костной

ткани альвеолярного отростка. При лечении пародонтита в стоматологии используют целый ряд препаратов для местного (полоскания, аппликации в пародонтальные карманы, адгезивные пленки) и системного применения (антибиотики: пенициллины, макролиды; хлоргексидин, метронидазол).

В комплексном лечении заболеваний пародонта применяют зубные пасты с противовоспалительным и антисептическим эффектом, а также со смешанным механизмом действия. Основными антисептиками в составе этих лечебных зубных паст являются хлоргексидин и триклозан (см. Главу «Антисептики и дезинфицирующие средства»).

Важной фармакологической группой лекарственных препаратов, обеспечивающих нормализацию обменных процессов в эпителии слизистой оболочки рта и кожи, являются кератопластические средства, или кератопластики. Их применяют в виде аппликаций на поверхность слизистой оболочки рта. К ним относятся:

- Витаминные препараты (Раствор ретинола ацетата в масле, Раствор токоферола ацетата в масле, Аевит (Ретинола ацетат + Токоферола ацетат)).
- Средства растительного происхождения (Масло шиповника, Каротелин, Масло облепиховое).
- Средства животного происхождения:
 - Актовегин (20% желе, 5% крем или 5% мазь для аппликаций) — депротенинизированный экстракт из телячьей крови с низкомолекулярными пептидами и производными нуклеиновых кислот.
 - Солкосерил (5% мазь или 10% желе) — депротенинизированный экстракт из крови телят.
- Комбинированные препараты
 - Олазол — аэрозольный препарат, в состав которого входят масло облепиховое, левомицетин, анестезин, кислота борная, наполнители.
 - Гипозоль — (облепиховое масло — 15 г, метилурацил — 1 г, этазол натрия — 1 г и различные наполнители).

Следует отметить, что с появлением новых направлений в лечении стоматологических заболеваний с каждым годом предлагаются все новые и новые группы лекарственных препаратов, новые показания к применению, новые лекарственные формы. Так, в качестве барьерного средства при нарушении целостности слизистой оболочки рта используют пленкообразующие средства, создающие защитный слой и способствующие быстрой эпителизации дефектов слизистой оболочки рта (пленки типа Диплен, АфтоФикс — бальзам для ухода за полостью рта).

При назначении лекарственных препаратов важно учитывать их взаимодействие. При одновременном введении ЛС возможно проявление как благоприятного, так и неблагоприятного эффекта, имеющего фармакокинетическую или фармакодинамическую природу.

Множественный прием нескольких ЛС увеличивает возможность лекарственного взаимодействия вследствие индукции или ингибирования ферментных систем, участвующих в метаболизме ЛС. Например, барбитураты могут уменьшать эффективность действия метронидазола, при совместном назначении тетрациклинов с антацидами, молочными продуктами и солями железа снижается абсорбция тетрациклинов и т. д.

Важно учитывать наличие сопутствующих заболеваний. Дозу ЛС следует изменить в тех случаях, когда у пациентов имеются заболевания, играющие важную роль в метаболизме и экскреции ЛС (заболевания печени, почек).

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Рецепт — это письменное обращение врача или другого уполномоченного лица (фельдшера, акушерки) к провизору или фармацевту о приготовлении и отпуске лекарственного средства пациенту с указанием, как этим лекарственным средством пользоваться. Термин рецепт происходит от латинского слова «*recipere*» — взять.

Рецепт является медицинским, финансовым и юридическим документом, который выписывается в соответствии с правилами, установленными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1175н от 20.12.2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Твердые лекарственные формы

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ и предназначенная для внутреннего, сублингвального, наружного или парентерального применения.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 20 таблеток Ампициллина по 250 мг для приема внутрь по 2 таблетки 2 раза в сутки.

*Rp.: Tabulettam Ampicillini 0,25
D. t. d. N. 20
S. Принимать внутрь по 2 таблетки 2 раза в сутки.*

Выписать 40 таблеток «Имудон» для рассасывания с интервалом 1–2 ч 8 таблеток в сутки.

*Rp.: Tabulettas «Imudon» N. 40
D. S. Рассасывать с интервалом в 1–2 ч 8 таблеток в сутки.*

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного насаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки).

Пример выписывания рецепта:

Выписать 50 драже Хлорпромазина по 100 мг для приема внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.

*Rp.: Dragee Chlorpromazini 0,1
D. t. d. N. 50
S. Принимать внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.*

Капсулы — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 20 капсул, содержащих по 250 мг Линкомицина для приема внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки.

*Rp.: Lincomycini 0,25
D. t. d. N. 20 in capsulis
S. Принимать внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки.*

Мягкие лекарственные формы

Мази — мягкие лекарственные формы, имеющие вязкую консистенцию и назначаемые для наружного применения.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 5 г мази, содержащей 5% Ацикловира для нанесения на очаги герпеса 5 раз в сутки.

*Rp.: Unguenti Acicloviri 5% — 5,0
D. S. Наносить на очаги герпеса 5 раз в сутки.*

Пасты — это разновидности мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 50,0 г пасты, содержащей по 5,0 г Анестезина и Кислоты салициловой, 10 г Крахмала для нанесения на пораженные участки кожи.

*Rp.: Anaesthesini
Acidi salicylici aa 5,0
Amyli 10,0
Vasellini ad 50,0
M. f. pasta
D. S. Наносить на пораженные участки кожи.*

Суппозитории — дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 5 ректальных суппозиториях «Прокто-Гливенол» для введения в прямую кишку по 1 суппозиторию на ночь.

*Rp.: Suppositoria «Procto-Glyvenol» N. 5
D. S. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию на ночь.*

Жидкие лекарственные формы

Растворы — это жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества (твердого или жидкого) в какой-либо жидкости (растворителе).

Пример выписывания рецепта:

Выписать 200 мл 10% раствора Кальция хлорида для приема внутрь по 1 десертной ложке 3 раза в сутки.

*Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10% — 200 ml
D. S. Принимать внутрь по 1 десертной ложке 3 раза в сутки.*

Пример выписывания рецепта:

Выписать 150 мл 0,01% раствора
Мирамистина для полоскания полости
рта 3 раза в сутки.

Rp.: Solutionis Myramistini 0,01% — 150 ml
D. S. Полоскать полость рта 3 раза
в сутки.

Капли по концентрации веществ и способу дозирования могут назначаться как внутрь, так и наружно (местно).

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 10 мл 0,2% раствора
Галоперидола для приема внутрь
по 10 капель 3 раза в сутки.

Rp.: Solutionis Haloperidoli 0,2% — 10 ml
D. S. Принимать внутрь по 10
капель 3 раза в сутки.

Выписать 10 мл 0,2% раствора
Пилокарпина. Закапывать по 2 капли
2 раза в сутки в оба глаза.

Rp.: Solutionis Pilocarpini 0,2% — 10 ml
D. S. Закапывать по 2 капли
2 раза в сутки в оба глаза.

Настойки — жидкая лекарственная форма, представляющая собой чаще спиртовое, прозрачное извлечение из лекарственного растительного сырья, получаемая без нагревания и удаления экстрагента.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 30 мл настойки корневища
с корнями валерианы для приема внутрь
по 30 капель 3 раза в сутки.

Rp.: Tincturae Valerianae — 30 ml
D. S. Принимать внутрь по 30 капель
3 раза в сутки.

Экстракты — лекарственная форма, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья, предназначенная для внутреннего или наружного применения.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 50 мл экстракта боярышника
жидкого для приема внутрь по 30 капель
3 раза в сутки.

Rp.: Extracti Crataegi fluidi — 50 ml
D. S. Принимать внутрь по 30 капель
3 раза в сутки.

Настои и отвары — это водные извлечения из лекарственного сырья, отличающиеся режимом экстракции.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 200 мл отвара коры дуба в со-
отношении 1:10 для полоскания рта
1/2 стакана подогретого отвара 3 раза
в сутки.

Rp.: Decocti corticis Quercus 1:10—200 ml
D. S. Полоскать рот 1/2 стакана
подогретого отвара 3 раза в сутки.

Микстуры — жидкая лекарственная форма, представляющая собой смесь различных лекарственных веществ, растворенных или находящихся во взвешенном состоянии в жидкости.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 180 мл микстуры, содержащей Кофеина-бензоата натрия 1,2 г, Натрия бромида 6,0 г для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в сутки.

*Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 1,2
Natrii bromidi 6,0
Aquae purificatae ad 180 ml
M. D. S. Принимать внутрь
по 1 столовой ложке 3 раза в сутки.*

Лекарственные формы для инъекций

Лекарственные формы для инъекций вводятся в организм при помощи иглы с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 20 ампул по 1 мл 30% р-ра Линкомицина для введения в/м по 1 мл 2 раза в сутки.

*Rp.: Solutionis Lincomycini 30% — 1 ml
D. t. d. № 20 in ampullis
S. Вводить внутримышечно
по 1 мл 2 раз в сутки.*

Выписать 12 флаконов, содержащих по 500 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли. Назначить для внутримышечного введения по 500 000 ЕД 4 раза в сутки. Предварительно содержимое флакона развести в 2 мл 0,5% раствора новокаина.

*Rp.: Benzylpenicillinum-natrii 500 000 ED
D. t. d. № 12
S. Содержимое флакона развести
в 2 мл 0,5% р-ра новокаина. Вводить
внутримышечно по 500 000 ЕД
4 раза в сутки.*

Лекарственные формы в виде аэродисперсных систем

Аэрозоли — аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой служат воздух, газ или смесь газов, а дисперсной фазой — частицы твердых или жидких веществ.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать аэрозоль Лидокаина 10% 50 мл. Назначить для распыления в полости рта 2 раза в сутки перед едой.

*Rp.: Aerosolum Lidocaini 10% 50 ml
D. S. Распылять в полости рта
2 раза в сутки перед едой.*

Выписать аэрозоль Гексорал 0,2% 40 мл. Назначить для распыления в полости рта 2 раза в сутки.

*Rp.: Aerosolum Hexorali 0,2% 40 ml
D. S. Распылять в полости рта
2 раза в сутки.*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Авторский коллектив	5
Список сокращений	6
Введение (Т. А. Зацепилова)	8
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (Т. А. Зацепилова)	17
Глава 1. Фармакокинетика и фармакодинамика	18
Глава 2. Влияние различных факторов на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств	38
Глава 3. Побочное действие лекарственных средств. Общие принципы лечения отравлений лекарственными средствами	46
РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	51
Нейротропные средства, действующие на периферическую нервную систему	52
А. Средства, действующие на афферентную иннервацию (Н. Г. Преферанская)	53
Глава 4. Местноанестезирующие средства	54
Глава 5. Вязущие, обволакивающие и адсорбирующие средства. Раздражающие средства	65
Б. Средства, действующие на эфферентную иннервацию (Т. А. Зацепилова)	71
Глава 6. Средства, действующие на холинергические синапсы	72
Глава 7. Средства, действующие на адренергические синапсы	81
Средства, действующие на центральную нервную систему	92
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики) (Т. А. Зацепилова)	93
Глава 9. Снотворные средства (Т. А. Зацепилова)	101
Глава 10. Противозападные средства (Т. А. Зацепилова)	105
Глава 11. Противопаркинсонические средства (В. Н. Чубарев)	109
Глава 12. Психотропные средства (В. Н. Чубарев)	112
Глава 13. Аналептические средства (В. В. Тарасов)	125
Глава 14. Анальгезирующие средства (Т. А. Зацепилова)	128
Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем	138
Глава 15. Средства, влияющие на органы дыхания (С. С. Сологова)	139

Глава 16. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (А. А. Свистунов)	142
Глава 17. Мочегонные средства (диуретики) (В. Н. Чубарев)	159
Глава 18. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз (М. Д. Гусейнов)	164
Глава 19. Средства, влияющие на функции органов пищеварения (С. С. Сологова, Е. М. Григоревских)	178
Средства, регулирующие процессы обмена веществ	191
Глава 20. Препараты гормонов, их аналоги и антагонисты (Н. Г. Преферанская)	192
Глава 21. Витамины (Н. Г. Преферанская)	208
Глава 22. Средства, влияющие на костную ткань зубов. Препараты кальция, фтора (Н. Г. Преферанская)	218
Глава 23. Ферментные препараты для местного и системного применения (Н. Г. Преферанская)	226
Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы	232
Глава 24. Противовоспалительные средства (Т. А. Зацепилова)	233
Глава 25. Средства, регулирующие иммунные процессы. Противоаллергические средства (С. В. Козин, Е. М. Григоревских)	239
Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные препараты	252
Глава 26. Антисептические и дезинфицирующие средства (С. В. Козин)	253
Глава 27. Антибиотики (Н. Г. Преферанская)	266
Глава 28. Синтетические антибактериальные средства (Н. Г. Преферанская)	292
Глава 29. Противотуберкулезные средства (Н. Г. Преферанская)	304
Глава 30. Противогрибковые средства (Т. А. Зацепилова)	310
Глава 31. Противовирусные средства (С. С. Сологова, Е. М. Григоревских)	315
Глава 32. Противопротозойные и противоглистные средства (С. В. Козин)	323
Средства других групп	330
Глава 33. Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях (С. С. Сологова)	331

Глава 34. Препараты разных фармакологических групп, используемые для лечения и профилактики стоматологических заболеваний (<i>И. М. Макеева, С. С. Сологова</i>)	341
ПРИЛОЖЕНИЕ	345
Общая рецептура (<i>Т. А. Зацепилова</i>)	346