Лекция № 1

Кафедра фармакологии была организованна в 1891 году. Среди руководителей было 5 зав. каф:

1. проф. Буртинский до 1908 г
2. Вершинин1908-1951
3. Ч.М. Думилова 1951-1970.
4. А.С. Саратик 1970 –2002. препарат «золотой корень» -- адаптоген, «Лохеин» -- гепатопротектор, «Йодантипирин»
5. Венгер

Фармакология – это наука о действии лекарственных препаратов на организм человека.

Павлов сказал что, медицинская фармакология – главное оружие врача, так как по универсальности это первое воздействие.

Предмет фармакологии:

1. изучение механизмов действия лекарств на организм на органном, клеточном и молекулярном уровнях. Изучение тех сдвигов, которые вызывают лекарства в организмах, то есть изучение регуляции функций организма с помощью лекарств.
2. изыскание и изучение новых лекарственных препаратов, и доведение их до практической медицины.

Пользуется достижениями других наук: химия, биохимия, биофизика, кибернетика, генетика. Это теоретическая наука, которая очень тесно связана с практикой; по методам исследования является экспериментальной наукой (методы – биологические и иммунологические). Существует специфический метод – скрининг (проба на большом количестве народа).

# Создание нового лекарственного препарата.

Методы:

1. направленный метод – это разработка новых, более эффективных, менее токсичных лекарств на основе изучения связи между фармакологической активностью и
2. эмпирический метод – метод случайных находок. Например, скрининг.

Источники создания новых лек. преп.:

1. лекарственные растения (наиболее древние). Их возможности не исчерпаны по сей день – в качестве таких растений используют реликтовые растения Алтая, Дальнего Востока. На основе растений создают био – добавки к пище, основа которых лекарственные растения из народной медицины + витамины, минералы. Применяют биологически активные добавки (БАД) всего 20% населения, они довольно широко используются в геронтологии, во время сессии.

Еще выделяют активные начала из растений; их можно дозировать:

1. продукты жизнедеятельности микроорганизмов и животных. Микроорганизмы продуцируют антибиотики. Продукты микробного синтеза в связи с появлением генной инженерии используются для создания любых пептидных препаратов, путем внедрения генов человека в культуру микроорганизмов – продуцентов ( инсулин, интерферон, фибринолитики). Используется создание препаратов на основе моноклональных антител, которые можно создавать к любому рецептору, ферменту, веществу.
2. химический синтез: создается большинство препаратов.
   1. Направленный синтез
   2. Эмпирический синтез

Цель использования лекарственных препаратов:

1. диагностические – рентгеноконтрастные вещества, гистамин или кофеиновый завтрак.
2. профилактическая цель – йод, альбуцид,
3. лечебная цель:
   1. этиотропная терапия – действуют на причину заболевания (антидоты, антибиотики).
   2. Патогенетическая терапия. Разновидность -- заместительная
   3. Симптоматическая терапия
   4. Стимулирующая терапия – адаптогены

## Фармакология: частная – эффекты, механизмы конкретного препарата; общая – общие вопросы (всасывание, распределение) .

Фармакокинетика – изучает судьбу препарата в организме: всасывание, связывание с белками, распределение в организме, биотрансформация (метаболизм), выделение.

Фармакодинамика – изучает механизм действия препарата, его эффекты, взаимодействие между препаратами.

# 

# Лекция № 2

# 

# Фармакокинетика.

Пути выведения препарата из организма:

Энтеральные – через ЖКТ

Парентеральные – минуя ЖКТ

На путь выведения препарата существенно влияет биодоступность – отношение введенной дозы препарата к его концентрации в крови. Если лекарство не всасывается в ЖКТ, то его биодоступность низка или равна нулю. Если при введении препарата его концентрация в крови не определяется или ничтожно мала, то можно говорить о его «пресистемной элиминации».

Пути проникновения лекарственных веществ через биологические барьеры или основные виды транспорта.

При любом пути введения от места введения до органа-мишени оно преодолевает биологические барьеры: слизистая оболочка ЖКТ, кожа, ГЭБ, плацентарный барьер, эпителий молочной железы, почечный барьер. В основе их строения лежит биологическая мембрана, состоящая из фосфолипидов, полярные головки которых обращены наружу и создают заряд, а гидрофобные хвосты вовнутрь – не пропускают лекарственные средства.

* + 1. пассивная диффузия (самостоятельное распространение) – для липофильных веществ, которые беспрепятственно переходят с одной стороны на другую, растворяясь в липидах мембраны.

Помимо липофильных веществ, облегченной диффузией могут перемещаться и лекарства (слабые кислоты: аспирин, снотворные, производные барбитуратов, сульфаниламиды, антикоагулянты + слабые основания: амидопирин и все алкалоиды – морфин, атропин, мускарин, кодеин). Большинство лекарств слабые основания или слабые кислоты.

В случае если лекарства являются слабыми кислотами или слабыми основаниями, то степень проникновения их через мембраны будет зависеть от pH среды, в которой находиться препарат:

* кишечник – 6,8 – 7,6
* слизистая оболочка полости рта – 6,2 – 7,2
* кровь – 7,4 + - 0,04
* моча – 4,6 – 8,2

Слабые кислоты будут находиться в недиссоциированном виде в желудке (в виде целой молекулы) и поэтому будут всасываться

\*: аспирин всасывается в желудке, при попадании в кишечник идет диссоциация до ионов и препарат не всасывается

Слабые основания: атропин, морфий (все наоборот) в желудке будут диссоциировать и не всасываться, а в кишечнике основное место всасывание.

\*: морфий вводят парентерально: вводится в кровь. Морфин – слабощелочное основание и кровь тоже, следовательно он существует в виде всасывается, но желудок как бы орган выделения и его промывать требуется многократно. pH молока кислее чем pH крови, и узнать какой антибиотик назначать беременной женщине так нельзя.

2) Конвекционный – характерен для водорастворимых лекарств с малой молекулярной массой. Лекарственные вещества фильтруются через поры. Движущая сила – градиент концентрации (без затраты энергии)

3) Облегченая диффузия – переносит лекарства через мембрану по градиенту концентрации, но с помощью белков переносчиков, взаимодействие лекарства и белка переносчика по одну сторону мембраны → перенос → … сродство.

\*: глюкоза, аминокислоты через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер).

Отличительная особенность облегченной диффузии от пассивной – имеется насыщаемость, обусловленная количеством белков переносчиков.

4) Активный транспорт – перенос против градиента концентрации, осуществляется с затратой энергии, \*: перенос йода из крови в щитовидную железу, в проксимальных отделах канальцев нефронов имеются транспортные системы для кислот и оснований для секреции; может происходить конкуренция между эндогенным веществом (мочевая кислота ведет к подагре) и лекарством. Это зависит от интенсивности кровообращения (хуже у детей и стариков). и клеток с образованием везикул. Особенно важен этот вид проникновения для лекарств с пептидной структурой, с М больше 1000 кДа

Связь с белками плазмы и распределение лекарств.

Лекарственное вещество, попадая в кровь, может находиться в двух формах:

свободная фракция, обеспечивающая фармакологический эффект;

* 5) Пиноцитоз – поглощение внеклеточного материала мембранам
* связанная фракция, которая связывается в основном с белками плазмы: альбумины (больше всего), глобулины, эритроциты. Связанная фракция не участвует в фармакологических реакциях и является подвижным резервом, пополняющим свободную фракцию.

Связь с белками очень важна в тех случаях, когда лекарство обладает следующими свойствами:

* имеет узкую широту терапевтического действия;
* высокая степень связывания с белками (более 75 – 80%)

Это важно в том случае, если вещество, обладающее вышеперечисленными признаками комбинируют с другим веществом, который также связывается с белками. \*:сердечный гликозид – дигитоксин – связывается с белками на 97%. У этого вещества очень малая широта терапевтического действия. Плюс вводим препарат, который тоже связывается с белками, но в большей терапевтической дозе, вследствие чего будет передозировка.

Распределение лекарственных препаратов.

Распределяться могут только свободные фракции препарата.

Под концентрацией лекарственного препарата в крови понимают суммарную концентрацию свободной и связанной фракций.

На распределение лекарства влияют:

1. связь с белками;
2. интенсивность кровоснабжения органа (особенно при венозном введении), когда основную массу при введении в вену получают мозг, печень, почки, сердце.

\*:Строфантин – сердечный гликозид →внутривенно→остановка сердца. Если его ввести внутрь, то он постепенно и равномерно распределится.

1. физико – химические свойства (если вещество липофильно, то распределяется сразу)
2. молекулярная масса.

Для количественной характеристики этого процесса существует несколько фармакокинетических понятий:

Объем распределения – условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного вещества, обнаруживаемого в плазме крови после однократного внутривенного введения.

Удельный объем распределения лекарства на килограмм массы – по этой цифре можно определить, где данное неизвестное вещество будет находиться.

Если удельный объем распределения меньше 0.5л/кг, то данное вещество будет локализовано преимущественно в плазме крови и внеклеточной жидкости.

Если удельный объем распределения больше 1л/кг, то вещество будет распределяться в липидах, мембранах ( в основном в тканях).

Если удельный объем распределения посередине (не более 1, но не менее 0.5л|кг), то во всей водной фазе.

Элиминация – прекращение действия лекарственного препарата, как в результате его биотрансформации (метаболизма), так и экскреции (выведения).

Биотрансформация – основная масса лекарств является ксенобиотиками, то есть чужеродны для организма (в отличие от эндобиотиков – ферменты, гормоны, витамины, медиаторы). Таким образом, организм должен иметь защиту от них, чтобы вывести их из организма. Биотрансформация осуществляется в основном в печени, где функционирует специфическая ферментная система: микросомальные ферменты печени, которые не являются специфическим и могут биотрансформировать все, что угодно. Лекарства могут биотрансформироваться и в плазме, в ротовой полости, почках, ЖКТ, но самое главное в печени.

### Биологический смысл биотрансформации

Превращение любого вещества в более полярное (значит и более водорастворимое), которое может удалиться и выделиться через почки.

Ряд препаратов, которые имеют полярные группировки, являются водорастворимыми и удаляются в неизменном виде через почки или ЖКТ. Процесс биотрансформации может быть ступенчатым, причем вещество – продукт может стать более активным, чем изначальное вещество, то есть произошла активация лекарственного препарата и тогда изначальное вещество называется пролекарством (\*:эналоприл). Изначальное вещество в организме может превращаться в токсичное вещество \*: метиловый спирт в организме превращается в формальдегид. Изначальное лекарство частично может превращаться в неактивное вещество. Оба этих типа превращения изначального лекарства относят к реакциям первой фазы биотрансформации.

Первая фаза биотрансформации (реакции метаболической трансформации):

* окисление
* восстановление
* гидролиз

Реакции первой фазы могут не только обезвреживать лекарственные вещества, но и приводить к образованию токсичных веществ.

Реакции второй фазы: реакции синтеза или реакции коньюгации, которые в отличие от реакций первой фазы:

1. всегда ведут к инактивации либо самого лекарства, либо промежуточных продуктов, то есть это реакции собственно детоксикации
2. они осуществляются с затратой энергии (конъюгация – это присоединение эндогенного метаболита – остатка глюкуроновой кислоты, уксусной, аминокислоты и т. д.). идет присоединение активных форм этих соединений – ацетил – КоА, УДФ – глюкуроновой кислоты.

Реакции первой фазы.

Микросомальные ферменты печени участвуют в детоксикации. Наиболее важные функции: цитохром Р450.(содержит железо с переменной валентностью).

Роль цитохрома Р450:

* взаимодействие с субстратом (лекарством), в результате которого лекарство становится акцептором электронов;
* цитохром Р450 способствует активации кислорода, участвующего в окислительной реакции, в результате любое вещество может быть окислено.

**Лекция №3**

Реакции первой фазы (реакции метаболической трансформации):

1. окисление (алифатическое гидроксилирование, ароматическое гидроксилирование, окислительное деалкилирование, N – деалкилирование, окислительное дезаминирование).
2. восстановление альдегидов, кетонов, кислот, нитроредукция. В результате этих реакций биотрансформации происходит обезвреживание.
3. гидролиз – ему подвергаются замещенные амидокислоты, сложные эфиры.

Реакции второй фазы.

Это синтетические реакции, когда - либо само лекарство, либо его метаболит вступают в следующие реакции:

* глюкуронирование (морфин, пирацетам)
* сульфатирование
* ацилирование
* метилирование

Все вышеназванные реакции ведут к увеличению полярности и являются собственно детоксицирующими реакциями.

Последствия биотрансформации.

Для ферментов печени может проявляться в двух вариантах: фармакоиндукция или фармакоингибирование.

ФАРМАКОИНДУКЦИЯ – способность лекарственного вещества потенцировать активность ферментов печени (в первую очередь монооксигеназной системы). Существует более 200 лекарств – индукторов.

Лекарства – индукторы подразделяют по способности воздействовать на ту или иную изоформу цитохрома Р450. субстратом – индуктором первого типа считают фенобарбитал. Индукторы второго типа – полициклические ароматические углеводороды ( ПАУ, \*: буспирон).

Механизм индукции в большей степени известен для индукторов второго типа. В цитоплазме гепатоцитов имеется рецептор, с которым взаимодействует ПАУ, после чего идет транслокация этого комплекса в ядро, где идет активация регуляторных участков гена, с последующей активацией синтеза белков – ферментов, участвующих в биотрансформации. Рассмотрим практическую значимость этого явления:

1. за счет этого явления идет привыкание к лекарству при его повторном применении (так называемая метаболическая толерантность).
2. когда назначают два препарата одновременно, один из которых является индуктором. Тогда он усиливает биотрансформацию свою и второго препарата. Этот эффект особенно важен, когда вместе с индуктором назначают препарат с узкой широтой терапевтического действия (\*:фенобарбитал + антикоагулянты непрямого действия).
3. для лечения хронических отравлений
4. индукторы назначают при гипербилирубинемии любой этиологии(\*:при резус – конфликтной беременности)
5. индукторы могут усиливать биотрансформацию и некоторых эндогенных веществ. Чаще всего это сказывается на уровне витаминов D и К, а также у людей пожилого возраста.

Вещества – индукторы: фенобарбитал, ПАУ, дифенин( противоэпилептическое), спирт этиловый, мужские половые гормоны, транквилизаторы.

ФАРМАКОИНГИБИРОВАНИЕ – способность лекарств уменьшать активность микросомальных ферментов печени.

Механизм данного явления: лекарство связывается с активным центром цитохрома Р450 и конкурентно ингибирует метаболизм лекарства (\*: циметидин, который связывается с железом гема цитохрома Р450, далее уменьшает активность фермента, а значит и метаболизм). Это явление достаточно опасно и может привести к существенному повышению токсичности препаратов (\*:левомицетин, бутадион, женские половые гормоны, циметидин).

У некоторых лекарств способность ингибировать определенный фермент (не только печени) лежит в основе механизма их действия( \*:фосфор – органические вещества, антидепрессанты – ингибируют МАО, которая участвует в окислении биогенных аминов).

ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВ.

ЭКСКРЕЦИЯ – выделение лекарств в неизменном виде или в виде метаболитов.

Осуществляется экскреция почками, печенью, легкими, железами, может секретироваться с желчью. Самый важный орган выделения – почки, в которых идет:

1. Фильтрация (пассивное выделение лекарств с мочой)
2. секреция (активное выделение лекарств, сильных кислот и оснований в проксимальных отделах нефрона)
3. реабсорбция. Ей могут подвергаться только те лекарства, которые не подверглись биотрансформации или диссоциации (то есть не утратили липофильность)

ФИЛЬТРАЦИЯ

Подвергаются в основном слабые кислоты и слабые основания. Скорость фильтрации зависит от концентрации лекарства в крови и скорости кровотока. Способность почек к выделению слабых кислот и оснований проверяют по экскреции эндогенного креатинина, так как сильные кислоты и основания не фильтруются, а только секретируются.

Количественной характеристикой экскреции лекарств является несколько показателей:

1. почечный клиренс – условный объем плазмы, который полностью очищается от лекарства почками в единицу времени. Он не может быть больше скорости клубочковой фильтрации (у мужчин 120 мл|мин). \*: клиренс у пенициллина 480 мл|мин, то есть можно говорить , что это лекарство выделяется секрецией.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИЛЬТРАЦИЮ ЛЕКАРСТВ:

* + изменение рН мочи. \*: барбитураты – при щелочной моче большая часть молекул барбитуратов будет диссоциирована, то есть не будет реабсорбироваться и следовательно скорость их выделения увеличится. А если лекарство – основание( алкалоиды, амидопирин), то ускорить их выделение можно подкислением мочи( аскорбинка в большом количестве).
  + Форсированный диурез (только тех, которые выделяются в неизменном виде).

СЕКРЕЦИЯ.

Предназначена для выделения сильных кислот и сильных оснований, которые будут при любых физиологических рН диссоциированы. Существуют отдельные системы для катионов и для анионов. Эти системы предназначены для выделения эндогенных веществ (гепарин, мочевая кислота), но они могут быть конкурентно заняты лекарством.

Отличия процессов секреции от фильтрации:

1. секреция не зависит от рН мочи
2. форсированный диурез не способен изменить секрецию
3. могут секретироваться не только свободные фракции препарата (как при фильтрации), но и связанные
4. может иметь место конкуренция между лекарством и эндогенным веществом или двумя лекарствами за связь с белками – переносчиками( \*:пенициллин конкурирует с этамидом, являясь его структурным аналогом).
5. секреция зависит от интенсивности кровообращения

РЕАБСОРБЦИЯ.

Реабсорбируются только те вещества, которые не утратили липотропности.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПЕЧЕНЬЮ.

Выводятся в основном метаболиты. Некоторые из них (\*: глюкурониды), попадая в кишечник, под действием ферментов кишечника или микрофлоры могут отщеплять глюкуроновую кислоту, становясь вновь липофильными и заново всасываясь(\*:действие контрацептивов на основе энтерогепатической циркуляции).

ЭКСКРЕЦИЯ КИШЕЧНИКОМ.

Выводятся только нерастворимые в липидах, ионизированные при рН кишечника молекулы ( \*:ионообменные смолы – холестирамид, осмотические диуретики – МgSO4 и т. д.)

ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗАМИ.

Хорошо выделяются галоиды (I2,Br2). При хроническом применении возникают раздражения ( так называемая бромодерма). Выделения йода железами могут использоваться как отхаркивающее средство.

ВЫДЕЛЕНИЕ ЛЕГКИМИ.

Выводятся газообразные лекарства (наркоз), жидкости (спирт), частично камфора.

Лекция №4.

ФАКРМАКОДИНАМИКА.

Фармакодинамика – это раздел фармакологии, изучающий механизмы и эффект действия лекарств.

Виды действия лекарств:

1. прямое и косвенное. \*: сердечные гликозиды – прямо действуют на сердце, косвенно – на почки. Самая большая частая разновидность косвенного действия – рефлекторное.
2. местное и резорбтивное. \*: горчичник
3. главное и побочное. Побочные эффекты, которые наблюдаются при действии препарата в терапевтических дозах, обусловлены широким спектром действия препарата.

Побочное действие в диапазоне терапевтических доз при изменении условий может стать главным.

1. токсическое действие. Проявляется в диапазоне доз, превышающих терапевтическую. Токсическое действие, ни при каких условиях не может стать главным.
2. элективное( то есть избирательное). Вид действия, к которому стремятся фармакологи. Обусловлено избирательным взаимодействием с циторецептором; реже обусловлено избирательным накоплением препарата в каком – либо органе. \*: наркозные вещества избирательно накапливаются в ЦНС – в 2 и более раз большая концентрация чем в крови. Это обусловлено сродством наркоза к фосфолипидам ткани мозга.

Побочное действие лекарственных препаратов.

Встречаются в 10 –20% случаев применения лекарственных средств.

0,5 – 5% из встречающихся побочных эффектов требуют госпитализации.

Классификация побочных эффектов:

1. побочные реакции, связанные с фармакологическим эффектами препаратов: адреналин – подробнее смотри лекцию №3.
2. токсические осложнения( проявляются в дозах, превышающих терапевтическую дозу).

Для количественного определения выраженности этих эффектов существует понятие – широта терапевтического действия или индекс терапевтического действия – это диапазон между дозами, оказывающими терапевтическое действие и токсическое действие. Чем этот диапазон шире, тем более безопасен препарат.

\*: с узкой широтой терапевтического действия: аминогликозиды( антибиотики), чьим побочным эффектом является нефротоксичность( наблюдается у 26% больных); цитостатики( у 100% вызывают токсический эффект, действуя прежде всего на быстроделящиеся клетки).

1. нарушение иммунобиологических свойств организма:
   * подавление нормальной микрофлоры кишечника( дисбактериозы, кандидозы)
   * подавление иммунитета( глюкокортикоиды, иммунодепресанты).
2. аллергические реакции, протекающие по типу ГНТ или ГЗТ. Смотри сенсибилизацию. Отличием от первых трех видов – не дозозависимость.
3. идиосинкразия – необычная, нетипичная реакция на лекарственные препараты, обусловленная генетическими аномалиями, чаще всего ферментов, участвующих в биотрансформации данного лекарственного препарата. Реже – генетическими аномалиями, каких – либо физиологических систем.

Ферментопатии могут быть явными или скрытыми. Чаще они скрытые.

Скрытые Ферментопатии.

* Дефект псевдохолинэстеразы. Этот фермент обезвреживает лекарственные средства, являющиеся сложными эфирами. При применении таких препаратов эффект может быть очень выражен. Препарат дитилин – миорелаксант. При дефекте псевдохолинэстеразы его действие пролонгируется до двух часов, вследствие чего расслабляется также дыхательная мускулатура и наступает смерть.

Новокаин может привести к падению давления, ганглиоблокирующему эффекту.

* Недостаточность глюкозо – 6 – фосфатдегидрогеназы. Сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов( глютатион - редуктазы). Поэтому применение лекарств, являющихся сильными окислителями( противомалярийные средства, парацетамол, викасол, левомицетин), влечет гемолиз эритроцитов. Так как восстановленный глютатион – важный фактор, обеспечивающий сохранность эритроцитов.
* Недостаточность ацетилтрансферразы. Нарушается ацетилирование лекарств, которые обезвреживаются этим путем( сульфаниламиды, апрессин, изониазид). Таких больных называют медленными ацетиляторами. У них побочные эффекты выражены в волчаночном синдроме.

Явные Ферментопатии.

* Недостаточность каталазы – замедлен распад перекиси, в результате наблюдается изъязвление десен, выпадение зубов, гангрена зубов. Ярко выражены эффекты в период полового созревания, в период половой зрелости симптомы исчезают. Но сохраняется гиперчувствительность к этиловому спирту( но к метиловому спирту меньшая чувствительность, чем у обычных людей).

Генетически обусловленный дефект мембран саркоплазматического ретикулума. Очень велика опасность применения наркозов, нейролептиков и психотропных веществ. При применении данных препаратов возникает злокачественная гипертермия.

Больной имеет мелкую переднюю камеру глаза, поэтому применение атропина ведет к приступу глаукомы.

1. синдром отдачи. Возникает при отмене препарата, а не на него. Возникает реакция по типу: что подавляли, то после отмены препарата проявляется еще сильнее.

\*: барбитураты подавляют быструю фазу сна.

При резкой отмене β- блокаторов возникает тахикардия.

1. синдром отмены.

\*: глюкокортикоиды( собственные глюкокортикоиды перестают нарабатываться в нормальном количестве). При резкой их отмене возникает острая надпочечниковая недостаточность.

Элективное действие лекарств.

Самое желательное для фармакологов. Лекарственные вещества могут действовать на различные мишени – препарат диакарб( диуретик) действует на фермент карбоангидразу, ингибируя ее.

Омепразол( омез) – ингибитор протоновых насосов, применяется для лечения язвенной болезни.

Антидепрессанты ингибируют МАО, повышая уровень серотонина и норадреналина в крови.

Сердечные гликозиды действуют на транспортные системы – К|Na- АТФ –аза.

Ген – мишень для лекарственного препарата. Задача фармакологии будущего.

Рецепторы.

1. рецепторы, связанные с ионными каналами( в рецептор – управляемых каналах). Лекарство взаимодействует с рецептором на внешней стороне цитоплазматической мембраны, прямо непосредственно регулируя проницаемость канала.

\*: ГАМК. Связан с хлорным каналом. При его действии канал открывается, хлор закачивается в клетку, возникает гиперполяризация и, следовательно, торможение.

Так работают Н – холинорецепторы( возбуждаются никотином). Подобно никотину работают возбуждающие аминокислоты( ВАК).

1. рецепторы протеинкиназы. Оказывает прямое влияние на активность эффекторного фермента. В качестве фермента – рецептора выступает тирозинкиназа, которая регулирует фосфорилирование белков.

Так работают инсулиновые рецепторы, рецепторов факторов роста( ТрФР).

1. рецепторы, сопряженные с эффектором через систему G – белков и вторичных мессенджеров. Это медленные рецепторы.

Данные рецепторы осуществляют опосредованное регулирование эффектора. Регулируют через систему G – белков работу ионных каналов, или наработку вторичных посредников.

Если рецептор связан через GS – белок, то возбуждение рецептора приведет к накоплению в клетке цАМФ. Так работают адренорецепторы, дофаминовые, Н2 – гистаминовые,А2 – аденозиновые, серотониновые.

Если рецептор связан с аденилатциклазой через Gi – белок, то количество цАМФ в клетке уменьшается. Так работают α2 – адренорецепторы, 5НТ1 – гидрокситриптофановые, опиатные, α1 – аденозиновые.

Рецептор, связанный через Gq – белок. Активация фосфолипазы( чаще всего С), которая разрушает мембраны с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерида, которые являются вторичными мессенджерами.

ДАГ активирует протеинкиназу С, что приводит к выбросу гормонов, медиаторов. Так работают α1, Н1,2, вазопрессиновые, ангиотензиногеновые.

1. Рецепторы, которые регулируют транскрипцию генов. Характерен для липотропных средств. Рецепторы расположены внутри клетки, то есть лекарственное вещество должно пройти в клетку, чтобы провзаимодействовать с рецептором. Далее этот комплекс проникает в ядро и, воздействуя на определенные участки генов, способствует наработке определенных белков( стероидных гормонов, гормонов щитовидной железы).

Этот вид рецепторов отличается от первых четырех по ряду признаков:

* Внутриклеточные рецепторы
* Лекарства, взаимодействующие с ними, обладают большим латентным периодом.
* Эффект сохраняется долго после отмены препарата.

Те лекарственные средства, которые обладают сродством( аффинитетом) к рецептору и вызывают изменение функции( то есть обладают внутренней активностью), называются агонистами.

Те вещества, которые обладают аффинитетом, но не обладают внутренней активностью, называют антагонистами.

Если лекарство вызывает эффект меньший, чем полный агонист, то его называют частичным агонистом.

Полный агонист – лекарственное вещество, вызывающее максимально возможный эффект.

Если существует несколько подтипов рецепторов( например к опиатам – М и К), то вещество, которое к одному из рецепторов является агонистом, а к другому подтипу рецепторов – антагонистом, то его так и называют агонист – антагонист( например пентазоцин).

Эффекты, наблюдаемые при повторном применении лекарственных средств:

1. привыкание.

Механизмы, на которых толерантность может развиться:

* + на уровне фармакокинетики( например при всасывании мышьяка)
  + за счет индукции ферментов печени( метаболическая толерантность). Ей обладают все вещества – индукторы.
  + На уровне фармакодинамики:
    - За счет уменьшения чувствительности рецепторов – десенситизации
    - За счет уменьшения количества рецепторов(down - регуляция). Характерна для миметиков.
    - Уменьшение выделения эндогенных медиаторов
    - Компенсаторное повышение физиологических функций. Например, для снижения артериального давления применяют вазодилататоры. Влечет за собой обязательный тахикардический эффект, то есть лекарство оказалось бесполезным в новых физиологических условиях.

1. Тахифилаксия( быстрое привыкание). Например, при форсированном вводе эфедрина. Он усиливает выброс запасов адреналина, поэтому при повторном введении через короткий промежуток времени эффект эфедрина будет значительно меньше, так как его запасы истощаются, а новые не успевают нарабатываться.
2. пристрастие. Возникает к психотропным лекарственным средствам( морфин, кокаин, героин, каннабиоиды, алкоголь, кофеин). Возникает лекарственная зависимость. Большинство из этих препаратов вызывает полную триаду:

* психическая зависимость – желание повторного приема лекарственного препарата с целью воспроизведения состояния эйфории. Эйфория – беспричинно повышенное настроение, эмоциональность. Именно она основа для желания повторного приема лекарств.
* Физическая зависимость – данный лекарственный препарат вмешивается в обмен биогенных аминов и вызывает нарушение этого обмена, то есть это вещества регулирующего типа( они подстраивают обмен под себя). Критерием формирования физической зависимости является абстинентный синдром. Это синдром лишения, который проявляется различными вегетативными расстройствами( перепады давления, боли в сердце, потливость, мышечные боли, суставные боли). Физическая зависимость более тяжелая степень зависимости от лекарственного препарата.
* Толерантность – устойчивость. Это физиологическая реакция организма на вторжение ксенобиотика. Механизмы толерантности к этому препарату могут быть различными( индукция ферментов печени, изменение чувствительности рецепторов, изменение медиаторного обмена). Толерантность формируется параллельно с пристрастием.

Не все психотропные лекарственные препараты вызывают полную триаду. Некоторые вещества формируют психическую зависимость – каннабиоиды( план, анаша, марихуана). Отмена таких препаратов будет сопряжена только с изменением настроения – депрессия, агрессия, тревожность.

1. кумуляция. Это явление, которое включает два подвида:

* материальная – при повторном применении препарата накапливается сам препарат
* функциональная – накапливается эффект препарата, а его самого уже нет.

Механизмы материальной кумуляции:

* высокая степень связывания с белками( кровяное депо)
* энтерогепатическая циркуляция
* кумуляции способствует нарушение функций печени, почек, обезвоживание и другие.

Если вещество обладает такими эффектами, то существуют специальные схемы дозирования: последующие дозы повторного приема называются ПОДДЕРЖИВАЮЩИМИ и как правило равны КВОТЕ ЭЛИМИНАЦИИ( количество препарата, выделившегося за сутки).

Механизмы функциональной кумуляции.

Она в основном характеризуется для препаратов, действующих на ЦНС. \*: белая горячка – это алкогольный психоз в тот момент, когда алкоголь выводится из организма или его уже нет.

\*: норадреналин вводят при острой гипотонии в вену. Сначала вводят струйно, а когда давление нормализуется, переходят на капельный вид. Норадреналин разрушается в течение нескольких минут( то есть сохраняется эффект предыдущего введения).

1. сенсибилизация – аллергическая реакция на повторный прием препарата. Эта реакция недозозависима, ее трудно предсказать. Нужно делать пробы. Аллергические реакции по 4 типам.

ГНТ. Связан с продукцией IgE, происходит дегрануляция тучных клеток, высвобождаются БАВ: гистамин, серотонин. Вызывается бронхоспазм, кожные сыпи, анафилактический шок( крайняя степень). Возникает на антибиотики, сульфаниламиды, анальгин.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. Обусловлен образованием IgG, IgM и реакцией комплемента. Возникает на сульфаниламиды, барбитураты. Проявления – гранулоцито – тромбоцитопении, гемолитическая анемия.

НАРУШЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА. Образуются иммунные комплексы, которые фиксируются на различные органы. Вызываются артриты, невриты, миокардиты, гепатиты.

ГЗТ. ОТСРОЧЕННАЯ АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ. Проявления – сывороточная болезнь, кожные дерматиты.

Профилактика – анамнез, пробы in vitro.

Эффекты, возникающие при совместном применении лекарственных препаратов.

1. явление синергизма
2. явление антагонизма

Синергизм.

Когда два лекарственных препарата действуют в одном направлении.

Синергизм может быть суммированным и потенцируемым. При суммированном эффект совместного применения – сумма. Смысл этого синергизма – назначают два препарата, один из которых действует быстрее, а другой дольше. Оба препарата обладают разными побочными эффектами( в половину уменьшаем побочный эффект). При суммированном синергизме назначают препарат из одной группы и с одинаковым механизмом.

При потенцированном синергизме эффект больше чем просто сумма. Характерен для препаратов из разных фармакологических групп и с разными механизмами. Механизмы потенцируемого синергизма могут быть реализованы как на уровне фармакокинетики двух препаратов, так и на уровне фармакодинамики.

На уровне фармакокинетики:

* на уровне всасывания
* на уровне антикоагулянты и могут сильно повысить их эффект
* на уровне биотрансформации
* на уровне выделения распределения, НПВС вытесняют из связи с белками– пролонгирование эффекта пенициллина( пенициллин + пробеницид, этамид)

На уровне фармакодинамики:

Лечение артериальной гипертензии - никогда не применяют один лекарственный препарат. Назначают сосудорасширяющие + мочегонные или сосудорасширяющие + β – блокаторы( замедляют работу сердца).

Антагонизм.

Два лекарственных препарата при совместном применении уменьшают эффекты друг друга.

Практическая значимость:

* использование при отравлении лекарственными препаратами;
  + для устранения побочных эффектов.

Во всех остальных случаях стараются избегать этого явления.

Разновидности антагонизма:

1. физический или механический- один препарат сорбирует на себе другой ,не вступая в химическую реакцию \*:активированный уголь + алкалоиды.
2. химический -два вещества вступают в химическую реакцию с образованием нетоксического соединения \*:KMnO 4+алкалоиды( морфин, атропин)=окисление; или I2+тиосульфат Na=KI-не опасен
3. физиологический( функциональный)
   * Прямой- два вещества действуют на один орган-мишень, чаще он бывает конкурентным. Конкурентный- это когда на один рецептор действуют два вещества, один из них обладает внутренней активностью, а второй не обладает (агонист-антагонист).\*:морфин (агонист)-налоксон(антагонист).Среди примеров конкурентного антагонизма может встречаться односторонний конкурентный антагонизм \*:атропин (м-блокатор) и мускарин(м-миметик)-один из них более сильный конкурент; как правило, блокаторы обладают большим сродством к рецепторам.
   * Косвенный – два препарата вызывают противоположные эффекты, действуя, например, на разные физиологические системы; \*:ацетилхолин приводит к брадикардии, а адреналин и норадреналин- к тахикардии. Такие явления практически не применяют.

Синергоантагонизм.

Два препарата в отношении одного эффекта являются синергистами, а другого антагонистами.

\*: адреналин действует на альфа – рецептор( сужение сосудов) и на бета – рецептор( расширение сосудов).

Если вводим альфа – блокатор, тогда усиливается эффект бета – рецептора – очень сильное расширение сосудов.

**Лекция №5**

Частная фармакология.

Синаптотпропные( медиаторные) средства.

Влияют на функции периферической нервной системы.

Периферическая нервная система делится на афферентную( к ЦНС; адсорбирующие, раздражающие, вяжущие средства) и эфферентную( на нее действуют синаптотропные средства, влияющие на передачу возбуждения из ЦНС к периферии).

Эфферентная нервная система.

1. соматическая
2. вегетативная:
   * симпатическая
   * парасимпатическая

Двигательное (соматическое) волокно нейронное, синапс в месте контакта нервного волокна со скелетной мышцей.

Симпатическая и парасимпатическая отличаются (это двухнейронные пути):

1. место выхода:

* симпатические от 2 шейного до 4 поясничного
* парасимпатические – продолговатый и средний мозг, от крестцового отдела иннервируются органы малого таза

1. физиологические отличия – изменение функции органов противоположно:
   * СНС готовит органы к работе
   * ПНС – работа в покое: переваривание пищи, усиление перистальтики, повышение интенсивности синтетических процессов

По характеру медиатора все волокна делятся на:

1. холинэргические( медиатор ацетилхолин)
2. адренергические( медиатор норадреналин)

холинергические волокна:

* + двигательное волокно и нервно – мышечный синапс
  + преганглионарное волокно симпатической нервной системы и парасимпатической и их синапсы в ганглиях
  + парасимпатическое постганглионарное волокно и синапсы на исполнительном органе, который получает парасимпатическую иннервацию
  + симпатические, но холинергические волокна – это волокна, иннервирующие мозговой слой надпочечников и сосуды скелетной мускулатуры, потовые железы
  + в ЦНС( смотри Харкевича типы рецепторов)

адренергические волокна:

* постганглионарные волокна симпатики, за исключением симпатических волокон, иннервирующих потовые железы, мозговой слой надпочечников, сосуды скелетной мускулатуры и синапсы на исполнительных органах, получающих симпатическую иннервацию
* ЦНС

Все лекарственные средства делятся на 2 большие группы:

* 1. вещества, действующие в адренергических синапсах
  2. вещества, действующие в холинергических синапсах

Лекарственные средства, действующие в области адренергического синапса. Функционирование адренергического синапса.

В печени из фенилаланина синтезируется тирозин, который под действием ДОФА – декарбоксилазы превращается в ДОФА. А ДОФА превращается в дофамин. До уровня дофамина синтез идет в цитоплазме.

Дофамин активно захватывается в везикулы и превращается в медиатор норадреналин. Норадреналин в гранулах находится в двух видах:

* рыхлосвязанные гранулы ( выделяются в синаптическую щель)
* крупные гранулы, где находится ферментная система. Синтез и хранение.

5 – 10% свободного норадреналина, который в реакциях передачи сигнала не участвует.

Деполяризация мембраны → вход Са2+ → экзоцитоз → выброс норадреналина из рыхлосвязанных фракций в синаптическую щель → норадреналин + рецепторы постсинаптической мембраны (адренорецепторы).

Лекция №6.

Все адренергические рецепторы делятся на:

* α(α1, α2)
* β( β1 , β2 , β3)

**α – адренорецепторы.**

α1 – могут располагаться только на постсинаптической мембране. Их функция связана через Gq – белок, который связан с фосфолипазой С. Возбуждение этого подтипа рецепторов приводит к активации фосфолипазы С и наработке в клетке инозитол – три – фосфата и высвобождению кальция.

локализация:

1. *сосуды кожи, слизистых оболочек, брюшной полости, почек*.

Возбуждение рецепторов приводит к вазоконстрикции.

1. *рецепторы радиальной мышцы глаза*( возбуждение приводит к расширению зрачка)
2. *гладкие мышцы* прочих органов – матка небеременная, селезенка, мочеточники, семявыводящие протоки
3. *сфинктеры* – в ЖКТ, мочевого пузыря, желчного пузыря
4. в *гладких мышцах ЖКТ* (исключение – то есть их возбуждение вызывает расслабление)

α2 – рецепторы.

Имеют двойную локализацию:

1. пресинаптические. Их роль – отрицательная обратная связь. То есть их возбуждение вызывает стабилизацию пресинаптической мембраны и уменьшается выброс норадреналина.

Работа этих рецепторов осуществляется через Gi – белок и их возбуждение приводит к уменьшению притока кальция( при формировании потенциала действия)

1. внесинаптические. Отличаются большей чувствительностью к адреналину, чем к норадреналину. То есть более чувствительны к гуморальным факторам регуляции, чем к нервным.
2. Расположены на тромбоцитах. Их возбуждение приводит к агрегации тромбоцитов.
3. В толще гладкомышечной ткани в сосудах кожи, слизистых оболочек. Их возбуждение приводит к вазоконстрикции.

**β – адренорецепторы.**

Β1 – рецепторы.

Постсинаптические рецепторы.

Локализация:

1. *рецепторы сердца.* Располагаются в кардиомиоцитах, клетках проводящей системы. Их возбуждение приводит к повышению сократимости, проводимости и потребности в кислороде.
2. *в ЖКТ*. Их возбуждение приводит к расслаблению гладкой мускулатуры( за исключением сфинктеров)

β2 – рецепторы.

Существуют:

1. пресинаптические. Осуществляют положительную обратную связь. Ее роль значительно меньше, чем у отрицательной обратной связи
2. внесинаптические. Локализуются на гладкомышечных органах – бронхи, матка беременная, гладкие миоциты сосудов( мелкие коронарные сосуды, сосуды скелетных мышц). Их возбуждение ведет к расслаблению, то есть расширению вышеперечисленных органов.
3. Участвуют в регуляции метаболизма. Их возбуждение в печени, скелетной мускулатуре приводит к усилению гликогенолиза (то есть уровень глюкозы в крови растет). Способствуют повышению ренина.

Β3 – рецепторы.

Локализуются в адипоцитах. Их активация ведет к усилению липолиза.

Работа всех бета – рецепторов опосредована через Gs – белок, активирующий аденилатциклазу, то есть приводящий к увеличению уровня цАМФ в клетке.

Обезвреживание норадреналина в синаптической щели.

1. нейрональный путь. Состоит из двух захватов.

Обратный захват 1(70 – 80% всего выделившегося норадреналина). Это осуществляется с помощью специфических транспортных систем.

Свободный норадреналин разрушается МАО, поэтому он должен пополнить везикулы. То есть норадреналин подвергается захвату 2 специфическими транспортными системами, которые работают против градиента концентрации( запихивают норадреналин в гранулы)

1. экстранейрональный. Осуществляется клетками исполнительных органов – миокардом, эндотелием, гладкими мышцами и т. д. И в них происходит обезвреживание норадреналина с помощью фермента КОМТ( катехол – о - метилтрансферраза)
2. метаболическая трансформация

осуществляется КОМТ в исполнительных органах и МАО. МАО – внутриклеточный фермент, он локализован на мембранах везикул, митохондрий. КОМТ – внеклеточный фермент, локализован на пре – и постсинаптических мембранах.

**Классификация лекарственных средств, действующих в адренергическом синапсе:**

* средства, усиливающие работу синапса (адренопозитивные). Бывают прямого и непрямого типа действия
* средства, уменьшающие работу органа (адренонегативные). Тоже могут быть прямого и непрямого типа действия.

*Адренопозитивные лекарственные средства( адреномиметики) прямого типа действия.*

* 1. адреналин(α1α2β1β2 - миметик).

Не применяется внутрь( разрушается), может быть использован внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Обладает коротким временем действия – 5 минут( быстро разрушается МАО и КОМТ).

Местное действие адреналина используется:

* для лечения коньюктивитов
* для остановки носовых кровотечений
* при вазомоторных ринитах
* добавляют к растворам местных анестетиков – потенцированный синергизм
* для лечения открытоугольной глаукомы( уменьшает продукцию камерной жидкости)
* Резорбтивное действие используется:

Применяют подкожно. Преимущественно проявляются эффекты адреналина на бета – рецепторы, которые имеют более низкий порог, чем альфа. При внутривенном введении реагируют альфа – рецепторы.

Эффекты адреналина:

1. на сердечно – сосудистую систему:
   * артериальное давление.

Если вводить внутривенно, то реакция будет фазной. За счет воздействия на альфа – рецепторы – резкое повышение давления, затем некоторое уменьшение за счет рефлекторной брадикардии, опять повышение и за счет воздействия на β2 – рецепторы снижение давления ниже исходного уровня.

Если вводить малые дозы( подкожно, внутримышечно), то будет увеличение систолического давления и некоторое уменьшение диастолического. Среднее артериальное давление будет несколько повышено( за счет систолического)

* работа сердца.

Будет наблюдаться возбуждение β1 – рецепторов, то есть увеличение систолы, минутного объема крови.

β1 – рецепторы проводящей системы. Их возбуждение ведет к увеличению проводимости, возбудимости. Параллельно с этим будет идти распад гликогена, увеличение уровня свободных жирных кислот в крови, но КПД сердца уменьшается (за счет увеличения потребности в кислороде, по сравнению с которой увеличение выполняемой работы незначительно).

* кровоток в органах.

Будет меняться в зависимости от того, какие рецепторы в той или иной сосудистой зоне. То есть там, где альфа – рецепторы – будет вазоконстрикция, а где бета – вазодилатация. Таким образом, под действием адреналина идет перераспределение кровотока в жизненно – важные органы

1. гладкие мышцы.

Все органы, имеющие β2 – рецепторы (бронхи, мочевой пузырь, матка беременная…), будут расслабляться. Кишечник, мочеточники, капсула селезенки (имеют α1 - рецепторы) – сокращаются.

1. метаболизм.

Стимуляция процессов катаболизма.

β2 – в печени и скелетных мышцах – уменьшение процессов глюконеогенеза, усиление гликогенолиза

α2 – уменьшение секреции инсулина

β3 – усиление липолиза.

Таким образом, увеличивается концентрация глюкозы в крови и количество свободных жирных кислот.

1. ЦНС.

* Возбуждение (судороги, тремор, раздражение триггерной зоны рвотного центра)

Применение.

Только как средство «скорой помощи» в следующих ситуациях:

* Анафилактический шок (повышение давления и снятие бронхоспазма, уменьшение дегрануляции тучных клеток)
* Купирование приступа бронхиальной астмы (подкожно)
* Гипогликемическая кома (подкожно)
* При остановке здорового сердца – внутрисердечно
* Для выявления скрытой малярии

2. Норадреналин(α1 α2 β1 - миметик).

Является катехоламином.

Основной путь введения – внутривенно. При приеме внутрь – разрушается, подкожно, внутримышечно – НЕЛЬЗЯ( очень сильный спазм).

Используется только по одному показателю – острая гипотония (но не в результате кардиогенного шока или геморрагического).

При введении норадреналина давление изменяется также фазно, как при введении адреналина, только без падения ниже начального уровня.

Норадреналин не вызывает изменений метаболизма.

Норадреналин вызывает брадикардию, в отличие от адреналина. Это связано с очень сильным спазмом сосудов и рефлекторным возбуждением центра vagus(за счет барорецепторов). Рефлекторная брадикардия будет превалировать над эффектом β1 – рецепторов (тахикардией).

3. Мезатон(α1 α2 - адреномиметик).

Не является катехоламином. То есть более стоек, так как не разрушается КОМТ и МАО.

Можно вводить внутривенно (действует 20 минут), подкожно, внутримышечно (действует 50 минут).

Реже вызывает рефлекторную брадикардию.

Улучшает кровообращение брюшной полости, кожи, слизистых оболочек и т. д.

Повышает нагрузку на сердце за счет увеличения постнагрузки (увеличение сопротивления при выбросе за счет сужения отводящих сосудов).

Применение:

* Нетяжелый коллапс
* Не вызывает аритмию при наркозе фторотаном и при тиреотоксикозе

Это резорбтивное действие ( при нетяжелой гипотонии).

Местное действие используют

* Осмотр глазного дна
* Лечение открытоугольной глаукомы
* Добавляют к растворам местных анестетиков
* При вазомоторных ринитах
* Для остановки носовых кровотечений
* Для лечения коньюктивитов

α1 α2 – миметики для местного применения (нафтизин, санорин, галазолин)

Используются только местно в основном при вазомоторных ринитах (суживают сосуды, уменьшают отек и т. д.)

*β – адреномиметики.*

β1 – адреномиметик( добутамин).

Используется при острой сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, операции на сердце.

Очень быстро разрушается – период полувыведения – 2 – 3 минуты.

Эффекты:

* Увеличение минутного объема крови
* Тахикардия (не так сильно выражена как у адреналина, так как имеет место рефлекторная брадикардия)
* Увеличение коронарного и почечного кровотока
* Не вызывает аритмии

Лекция №7.

*β1 β2 – адреномиметики.*

1. *изадрин.*

Катехоламин, при атоме азота имеется разветвленный радикал. Быстро разрушается МАО и КОМТ. При азоте в боковой цепи находится алкильный более разветвленный радикал, что придает препарату избирательность действия на рецепторы. Действует кратковременно, вводят сублигвально – для купирования атриовентрикулярной блокады, либо ингаляционно – для купирования приступа бронхиальной астмы. Действует 1 – 2 часа.

1. орципреналин (астмопент, алупент). Отличия от изадрина:
   * большее сродство к β2 рецепторам, чем к β1.
   * Большая продолжительность действия – 4 – 5 часов. Устойчив к действию КОМТ.
   * Менее сильный эффект

Эффекты β1 β2 – миметиков:

1. бронхолитический – расслабление бронхов при спазмах
2. эффект β2 – расслабление беременной матки при угрозе выкидыша и преждевременных родах – токолитический эффект
3. эффекты β1 – рецепторов( используются, но реже) – сердце:
   * тахикардия
   * усиление проводимости
   * усиление возбудимости
   * усиление распада гликогена( бета 2) и липолиза( бета 3)

при этом результирующий эффект состоит в увеличении потребности сердца в кислороде

* аритмическое действие

полезен только один эффект – увеличение проводимости при атриовентрикулярной блокаде

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: тахикардия и другие, а также привыкание при длительном применении (механизм down - регуляции), снижение чувствительности, уменьшение количества.

Метаболиты изадрина обладают бета – блокирующим действием, то есть могут ухудшить бронхиальную астму.

β2 – адреномиметики.

1. короткого действия – 3 – 8 часов
   * салбутамол( венталин)
   * фенотерол( беротек – для пульмонологов, партусистен – в гинекологии)
   * тербуталин( бриканил)
2. длительного действия – 10 – 12 часов

* кленбутерол
* сальметерол

Два основных эффекта:

* 1. бронхолитики (ингаляционно или парентерально)
  2. в акушерстве – для устранения выкидышей – токолитический эффект (партусистен подвергается глюкуронированию в печени и плохо проходят через плаценту и не влияют на плод)

Избирательность действия относительна ( в зависимости от дозы), поэтому могут вызвать тахикардию у матери и ребенка.

Улучшают коронарный кровоток, расширяют сосуды мозга за счет возбуждения β2 – рецепторов мелких сосудов.

Примечание: изадрин и орципреналин влияют на артериальное давление:

* увеличение систолического давления( за счет бета 1)
* падение диастолического давления за счет расширения сосудов( бета 2)
* общее артериальное давление будет несколько снижаться

Адреномиметики непрямого типа действия.

Эфедрин (в названии не будет стоять тип рецептора) – препарат пресинаптического действия. Эффект обусловлен высвобождением норадреналина.

Механизм действия эфедрина:

1. увеличение выброса норадреналина из гранул имеющихся запасов медиатора из симпатических нервных окончаний. Подтверждением его непрямого типа действия является феномен тахифилаксии.
2. блокада МАО (локализована на везикулах митохондрий в пресинаптической мембране)
3. прямое действие на рецепторы, так как по структуре эфедрин напоминает норадреналин (фенилалкиламин)

в отличие от адреналина не содержит в 3 и 4 положении кольца ОН – группы. Менее полярен, то есть обладает еще и центральным действием.

По эффектам эфедрин отличается от адреналина и норадреналина:

1. значительно менее активен( в 100 раз меньше активность)
2. действие более продолжительно
3. более стоек, может быть использован в виде таблеток, так как не разрушается КОМТ
4. действует на ЦНС( так как нет ОН - групп):
   * на кору больших полушарий оказывает психостимулирующее действие – усиление умственных способностей, вызывает эйфорию
   * оказывает влияние на центры продолговатого мозга – возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

во всем остальном повторяет эффекты адреналина. Но артериальное давление повышается (центральный и периферический механизм), но не вызывает рефлекторной брадикардии.

1. эфедрин не будет активен в условиях денервации (при перерезке нервного волокна) – например после применения симпатолитиков.

Показания:

1. местно – ринит, коньюктивит, для осмотра глазного дна
2. резорбтивно – лечение бронхиальной астмы в сочетании со спазмолитиками миотропного действия
3. гипотония – нетяжелый шок, коллапс
4. при нарушении атриовентрикулярной проводимости
5. энурез (повышает тонус сфинктеров)
6. при нарколепсии (понижает сонливость)
7. для профилактики коллапса при спинномозговой анестезии

Адренонегативные вещества (уменьшают работу адреносинапса).

Бывают прямого и непрямого типа действия.

Прямого типа действия – адреноблокаторы.

Классифицируются в зависимости от того, какой тип рецепторов они блокируют.

***α – адреноблокаторы.***

Вещества, которые обладают сродством к альфа – рецепторам, но при этом не обладают внутренней активностью, то есть они экранируют этот тип рецепторов от действия медиатора норадреналина и гормона адреналина.

α1 α2 – блокаторы.

Блокируют постсинаптические α1, пресинаптические α2 и внесинаптические α2. Все группы обладают особенностями:

1. они лучше блокируют эффекты адреналина, который циркулирует в крови, нежели норадреналина, который выделяется в нервных окончаниях
2. они извращают эффект адреналина на артериальное давление( оно падает при действии адреналина)

Неизбирательные α – блокаторы – дегидрированные алкалоиды спорыньи. Возникает α1 α2 – блок.

* + Дигидроэрготамин
  + Дигидроэрготоксин
  + Ницерголин
  + Фентоламин
  + Тропафен
  + Пирроксан

α1 – блокаторы – празозин и доксазозин( кардура – для урологии)

Основные эффекты α1 α2

1. блокируют постсинаптические α1 и внесинаптические α2 в толще сосудов, вызывая расширение сосудов кожи, слизистых. Таким образом, снижается общее периферическое сопротивление, следовательно артериальное давление тоже снижается. Но оказалось, что все препараты вызывают рефлекторную тахикардию. Это недостаток.

Поэтому стали искать обходные пути.

* + Для лечения повышенного артериального давления создать избирательные α1 – блокаторы( α2 – пресинаптические осуществляют отрицательную обратную связь), а α1 α2 – блокаторы их блокируют и нарушают отрицательную обратную связь. Следовательно норадреналин будет истекать и вести к тахикардии)
  + Для лечения гипертонической болезни αβ – адреноблокаторы (β – чтобы сердце не отвечало тахикардией)

Это следующие препараты:

* + - Лабетолол
    - Карведилол
    - Урапидил

Показания к применению α – блокаторов:

1. спазм периферических сосудов (болезнь Рейно, облитерирующий эндоартериит – особенно у курильщиков, так как идет нарушение кровоснабжения)
2. при плохо заживающих трофических язвах
3. при дегенеративных изменениях роговицы
4. при нарушениях мозгового кровообращения – ницерголин.
5. при диэнцефальных кризах. Используется препарат центрального действия. При синдроме отмены – пирроксан
6. специфическое показание – препарат выбора. Фоехромоцитома – гормонально активная опухоль мозгового слоя надпочечников, много адреналина, то есть приступы тахикардии, повышенное артериальное давление.
7. для лечения гипертонической болезни. Гораздо эффективнее α1 и αβ – блокаторы, так как не будет тахикардии
8. для купирования гипертонического криза. Празозин(α1) – возможен эффект первой дозы – может возникнуть резкое падение артериального давления – ортостатический коллапс. Назначают на ночь, чтобы пациент не вставал до утра и 0.5 дозы.
9. при хронической сердечной недостаточности – связан с расширением периферических сосудов, то есть уменьшается венозный возврат к сердцу и таким образом снижается нагрузка на сердце

β – блокаторы.

Вещества, которые обладают сродством к β – рецепторам, но не обладают внутренней активностью и устраняют эффекты адреналина и норадреналина на эти рецепторы.

1. Неизбирательные β – блокаторы:

* Анаприлин
* Тимолол( используется для лечения глаукомы)

1. Кардиоселективные β1 – блокаторы

* Атенолол
* Метапролол
* Эсмолол
* Ацебутолол( а адреномиметической активностью)
* Цемепролол( с β2 – миметической активностью)

Эффекты:

1. устраняют эффекты адреналина на бронхи, матку, обмен веществ.

Наиболее важные эффекты оказываются на сердечно – сосудистую систему:

СЕРДЦЕ.

1. Антиангинальное действие – противоишемический эффект обусловлен тем, что β – блокаторы блокируя β1 – рецепторы, уменьшают его работу и энергетические траты, то есть снижают потребность сердца в кислороде, но при этом блокируя β2 – рецепторы ухудшают коронарный кровоток, что нежелательно.

Обладают антиоксидантным действием.

Обладают антиагрегантным действием – за счет способности усиливать секрецию простациклина из эндотелия сосудистой стенки.

Перераспределяют кровоток из здоровых областей в ишемизированные.

Все это находит применение при лечении стенокардии напряжения.

Если назначить анаприлин при стенокардии вазоспастической – мы ухудшим ситуацию за счет спазма.

1. Антиаритмический.

Блок β1 – рецепторов проводящей системы сердца. Препарат снижает возбудимость, проводимость и автоматизм, что может быть использовано для лечения аритмий, вызванных повышенной чувствительностью сердца к катехоламинам (при тиреотоксикозе, наркозе фторотаном, отравлении сердечными гликозидами). Очень опасны при блокадах

1. Антигипертензивное действие.

Механизм гипотензивного действия β – блокаторов.

* 1. блок β1 – рецепторов сердца, следовательно, уменьшение минутного и ударного объемов

поэтому данная группа наиболее эффективна при гиперкинетической гипертонии (при которой играет роль увеличенная работа сердца). У больных, как правило, повышено систолическое давление.

* 1. Блок β1 β2 – рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к уменьшению секреции ренина, что приводит к уменьшению образования ангиотензина2, который суживает сосуды, уменьшая при этом ОЦК. Эффективно и при почечной гипертонии, и при гиперкинетической.
  2. влияние на величину артериального давления β – блокаторов в разные сроки их применения. В первые дни их применения наблюдается и превалирует блок β2 – рецепторов сосудов коронарных, скелетных мышц, которые на выключение рецепторов реагируют сужением, благодаря чему общее периферическое сопротивление возрастает, но артериальное давление падает. При недельном и более курсе лечения общее периферическое сопротивление тоже снижается (вместе со снижением ОЦК и МОК), за счет превалирования в общей картине снижения артериального давления влияния на сердце, уменьшение секреции ренина, а также за счет способности β – блокаторов стимулировать выработку эндотелием сосудов простациклина (мощный вазодилататор и антиагрегант).
  3. для липотропных препаратов (анаприлин) важно их действие на ЦНС – седативное (уменьшение эмоциональной реакции).

Показания к применению.

1. спазм периферических сосудов( болезнь Рейно, облитерирующий эндоартериит – особенно у курильщиков, так как идет нарушение кровоснабжения)
2. при плохо заживающих трофических язвах
3. при дегенеративных изменениях роговицы
4. для лечения глаукомы (в основном используют тимолол)
5. анаприлин применяют как дневной «транквилизатор». Для всех гипертоников полезно назначать его для устранения эмоциональной составляющей.

Побочные эффекты.

Особенно характерны для неселективных и обусловлены их широким спектром действия. Как правило, ненужные эффекты на β2 – рецепторы.

* Уменьшение ритма сердечных сокращений
* Уменьшение сократимости – отрицательный инотропный эффект (отрицательный эффект при сердечно – сосудистой недостаточности). Препараты выбора: средства с внутренней адрено – или симпатомиметической активностью.
* Блок β2 – рецепторов в гладких мышцах бронхов (спазм), сосудах сердца, скелетных мышц (уменьшение коронарного, периферического кровообращения)
* β2  - блокаторы опасны для беременных (усиливают сокращение беременной матки и создают угрозу выкидыша)
* влияние на обмен: липидный – блок β2 – рецепторов ведет к накоплению в крови атерогенных липидов (ТАГ, ЛПНП); углеводный – тормозит распад гликогена в печени, скелетных мышцах, что приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови. При этом устраняет компенсаторную тахикардию на гипогликемию.
* Синдром «отмены». Происходит по механизму up – регуляции. Нельзя отменять препарат сразу. Иначе может привести к инфаркту.

**Лекция №8.**

Симпатолитики.

Это вещества пресинаптического действия( в названиях нет букв).

Их эффект устраняет влияние на все органы симпатической нервной системы независимо от типа рецепторов, то есть химическая денервация.

Представители – октадин, резерпин, метилДОФА.

Особенности этих препаратов:

1. действуют на все органы с симпатической иннервацией
2. адренорецепторы не затрагиваются и при денервации их чувствительность на эндогенные катехоламины (адреналин, норадреналин) и экзогенные адреномиметики прямого типа действия повышена.
3. на фоне действия симпатолитиков эффект непрямых адреномиметиков (эфедрин) ослабляется.

Механизм действия симпатолитиков.

Сводится к истощению запасов норадреналина во всех органах с симпатической иннервацией.

Октадин делает так: он неполярен, то есть захватывается нервным окончанием (теми же транспортными системами, что и норадреналин) и как бы оставляет норадреналин в синаптической щели (нарушает возврат норадреналина в окончание). Далее октадин вытесняет норадреналин из гранул. На активность МАО препарат не влияет. Поэтому свободный норадреналин, который появился, внутри клетки разрушается МАО. В итоге запасы истощаются, гранулы заняты МАО. С учетом того, что октадин занимает транспортные системы норадреналина и задерживает норадреналин в синаптической щели, в первые минуты или час после введения наблюдается повышение артериального давления и тахикардия.

Резерпин работает так: является липотропным препаратом, то есть легко попадает в симпатические нервные окончания и нарушает только везикулярный захват норадреналина. Тоже способен заменять норадреналин в везикулах. У резерпина первичной гипертензивной фазы нет.

ОСНОВНОЕ ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ – лечение артериальной гипертензии.

Октадин очень сильное средство (применяют только в стационаре). Лечат тяжелую стадию гипертонической болезни.

Резерпин – лечат легкую стадию. Купировать криз нельзя. Максимальный эффект на 5 – 7 день.

Отличия между октадином и резерпином.

1. октадин не обладает центральным действием. У резерпина есть центральное действие – слабый нейролептик, седативное. Истощает запасы норадреналина и серотонина в ЦНС. При длительном применении возможна депрессия.
2. октадин вызывает ортостатический коллапс, так как расширяет артерии и вены, и симпатические рефлексы, участвующие в перераспределении крови.
3. у октадина возможно первичное повышение артериального давления (на час не более).

Механизм понижения давления обусловлен:

* + брадикардией
  + понижением общего периферического сопротивления
  + снижением МОК

Побочные эффекты.

Обусловлены тем, что превалирует парасимпатика над всеми органами. Это брадикардия, усиление перистальтики ЖКТ, усиление секреции всех желез, бронхоспазм, бронхорея, слюнотечение, боль околоушных желез, повышение тонуса всех гладкомышечных органов.

Вещества, действующие в холинергическом синапсе.

Холинергические синапсы представлены более широко.

Работа холинергического синапса.

Медиатор – ацетилхолин. Ацетилхолин синтезируется во всех нервных окончаниях( холинергических) из аминоспирта холина и предварительно активированного ацетата – ацилКоА под действием фермента – ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолин синтезируется в везикулах нервных окончаний. Эти везикулы увеличиваются в размерах, подходя к пресинаптической мембране. Большие содержат готовый ацетилхолин.

Ацетилхолин, выделившийся в синаптическую щель, взаимодействует с холинорецепторами на постсинаптической мембране.

Рецепторы делятся на:

1. м – холинорецепторы( возбуждаются алкалоидом из мухомора – мускарином и блокируется алкалоидом атропином)
2. н – холинорецепторы( возбуждаются малыми дозами никотина и блокируются большими дозами никотина).

Н – холинорецепторы – на скелетной мускулатуре( Нм - холинорецепторы), в ганглиях( Нн - холинорецепторы). На исполнительных органах парасимпатики – М – холинорецепторы.

М – холинорецепторы делятся на 3 подтипа: М1, М2, М3.

М1 – локализованы в ЦНС и их возбуждение – кратковременная память. В вегетативных ганглиях( модулирующая роль) париетальных клеток желудка.

М2 – их возбуждение связано с торможением функции любого органа, на котором они расположены( в основном сердце).

М3 – расположены в гладких мышцах и железах. Все эффекты, связанные с их возбуждением – связаны с усилением функции органов( но сфинктеры расслабляются). Железы усиливают секрецию.

Механизм функционирования М – рецепторов.

М1 и М3 – рецепторы через Gq – белок связаны с фосфолипазой С, то есть при их возбуждении идет наработка инозитолтрифосфата и диацилглицерина, следовательно идет повышение концентрации свободного кальция, то есть повышается тонус мышц.

М2 – связаны через Gi – белок с аденилатциклазой или ионными каналами. Их возбуждение приведет к уменьшению активности аденилатциклазы, повышению проводимости, что приводит к выходу калия из клетки, то есть возникает гиперполяризация, и как следствие снижение функции.

Н – холинорецепторы не разделены на подтипы, а по локализации делятся на:

1. никотиновые мышечного типа( Нм). Находятся на скелетных мышцах
2. нейронального типа( Нн). Локализация: в ганглиях( как симпатики, так и парасимпатики) – эффект возбуждения – усиление проводимости; в мозговом слое надпочечников – эффект – усиление выделения адреналина; каротидный клубочек – возбуждение приводит к рефлекторной активации дыхания в ЦНС.

Механизм действия.

Н – рецепторы представляют собой натриевый ионный канал(5 субъединиц - 2α, β, γ, δ). Вещество, взаимодействующее с этим рецептором, взаимодействует с α – субъединицей, которые формируют натриевый канал. При его возбуждении входящий ток натрия, то есть идет деполяризация, следствием становится сокращение мышцы.

Второй этап работы синапса: после того как ацетилхолин провзаимодействовал с рецепторами, он подвергается действию фермента – ацетилхолинэстеразы( разрушается). Реакция очень быстрая.

Аминоспирт холин, который образовался в результате разрушения ацетилхолина в синаптической щели, подвергается обратному захвату в нервное окончание( около 50%) и вновь идет на синтез ацетилхолина.

Классификация лекарств.

1. вещества, усиливающие работу холинергического синапса
   * прямого типа действия( М –Н – холиномиметики – ацетилхолин, карбохолин; М – миметики – мускарин, пилокарпин; Н – миметики – никотин, цититон, лобелин)
   * непрямого типа действия:
     + антихолинэстеразные( блокируют ацетилхолинэстеразу). Делятся на вещества обратимого действия – прозерин, физостигмин, галантамин и необратимого действия – армин.
     + Вещества, усиливающие выделение ацетилхолина из нервных окончаний – аминопиридин, цисаприд( усиливает выделение ацетилхолина в кишечнике)
2. вещества, ослабляющие проведение возбуждения в холинергическом синапсе.

М – Н – холиномиметики.

Как лекарственные вещества почти не применяются, так как эффект очень краток.

Карбохолин.

Эфир карбаминовой кислоты. Действует более продолжительно (не разрушается ацетилхолинэстеразой). Используется при послеоперационной атонии гладкомышечных органов и редко в глаз для лечения глаукомы.

Рассмотрим две группы одновременно М – Н – холиномиметиков и М – холиномиметиков, так как их эффекты одинаковы (никотиновые эффекты затушевываются более сильным возбуждением мускариновых рецепторов). Выявить у лекарственного средства наличие никотинового препарата можно только, если предварительно заблокировать атропином мускариновые рецепторы.

**Лекция №9.**

Эффекты Н – М – холиномиметиков и М – холиномиметиков.

1. местные( в первую очередь действуют на глаз):
   * сужение зрачка (миоз). Обеспечивается за счет возбуждения М3 – рецепторов круговой мышцы. Их возбуждение вызывает сокращение круговой мышцы, которая суживает зрачок.
   * Понижение внутриглазного давления (производное от первого эффекта). Зрачок суживается, открывается передний фильтрационный угол. Передний фильтрационный угол – это фонтаново пространство и шлеммов канал. Жидкость из передней камеры глаза через этот угол оттекает в венозную систему глаза. Таким образом, улучшается отток жидкости.

Используется для лечения глаукомы.

* Спазм аккомодации (изменяется кривизна хрусталика). Аккомодационная система глаза состоит из хрусталика, соединенного с аккомодационной мышцей, на которой находятся М3 – рецепторы, цинновой связки.

При возбуждении М3 – рецепторов аккомодационной мышцы, мышца сокращается, ее брюшко пододвигается к хрусталику – хрусталик становится максимально выпуклым (устанавливается на ближнее видение). Это так называемая приобретенная близорукость.

1. резорбтивные (все эффекты воспроизводят возбуждение парасимпатики)
2. спазм гладких мышц, усиление перистальтики
3. ослабление работы сердца (брадикардия, замедление проводимости, уменьшение потребности сердца в кислороде)
4. артериальное давление понижается из–за брадикардии и за счет возбуждения М3 – рецепторов эндотелия сосудистой стенки. При этом освобождается NO – эндогенный релаксирующий фактор, вследствие чего мышцы расслабляются (гладкие мышцы сосудов, половых органов)
5. усиление секреции всех желез

a, b, c, d – эффекты М – холиномиметиков

1. кратковременное повышение артериального давления перед его падением
2. учащение дыхания из – за возбуждения Н – рецепторов каротидного клубочка
3. некоторое повышение тонуса скелетных мышц( Нм)

e, f, g – для М – Н – холиномиметиков( эффекты на Н - холинорецепторах). Эффекты проявляются на фоне блокады М – холинорецепторов атропином. Атропин извращает эффекты М – Н – холиномиметиков (ацетилхолин, карбохолин) на артериальное давление, тонус гладких мышц.

Применение.

1. местно – лечение глаукомы. Чаще всего применяют пилокарпин. Его действие очень короткое, поэтому используют не капли, а глазные пленки с пилокарпином ( он медленно высвобождается и всасывается в кровь, обеспечивая пролонгацию действия). Также используется ацеклидин. Крайне редко применяют карбохолин.
2. резорбтивно – чаще всего используют ацеклидин при атонии гладкомышечных органов (послеоперационная атония, паралитическая непроходимость кишечника). Пилокарпин не применяют, так как он очень токсичен для ЦНС, еще и усиливает секрецию всех желез.

Острое отравление мускарином.

Содержится в мухоморе.

Симптомы: - брадикардия

* + - гипотония
    - затруднение дыхания( из – за бронхоспазма и бронхореи)
    - усиленное потоотделение
    - болезненная перистальтика
    - сужение зрачков
    - возбуждение
    - судороги

смерть от паралича дыхательного центра.

Сам мускарин не обладает центральным эффектом, но в мухоморе присутствует яд – мусцимол – именно он обладает центральным действием. В ЦНС он нарушает функцию тормозных ГАМК - ергических нейронов.

Помощь:

1. атропин как специфический антидот. Вытесняет мускарин, будучи его конкурентным антагонистом.
2. симптоматическая терапия – противосудорожные( сибазон), промывание желудка, вентиляция легких.

Холиномиметики непрямого типа действия.

Антиацетилхолинэстеразные лекарственные средства.

Механизм действия складывается из двух основных факторов:

* блокируют ацетилхолинэстеразу, псевдохолинэстеразу
* некоторое прямое действие – физостигмин, армин – для них характерно прямое М – холиномиметическое действие. А для прозерина и галантамина – Н – миметическое.

Действие обратимых антиацетилхолинэстеразных средств.

Фермент ацетилхолинэстераза имеет два активных центра – анионный и эстеразный. Сам ацетилхолин взаимодействует с обоими активными центрами. В ионный центр подходит N+ - центр ацетилхолина, а эфирная часть ацетилхолина взаимодействует с эстеразным участком фермента. При таком растягивании молекулы ацетилхолина его эфирная связь разрывается. Холин обратно захватывается в нервное волокно, а сам фермент остается на очень короткое время ацетилированным. Но связь между ацетилхолинэстеразой и ацетилом спонтанно гидролизуется и фермент вновь готов к работе.

Точно также в два этапа взаимодействуют с ацетилхолинэстеразой холиномиметики непрямого типа действия. Также взаимодействуют с обоими активными центрами (эфирной частью – с эстеразным центром, положительной азотной частью – с анионным). Но на разрыв эфирной связи лекарственного вещества уходит много времени – 30 мин – 6 часов.

К этой группе относят:

* прозерин( четвертичное аммониевое соединение, то есть не проходит через гемато – энцефалический барьер)
* физостигмин
* галантамин

физостигмин и галантамин – третичные аммониевые соединения, то есть проходят через гематоэнцефалический барьер.

Эффекты антиацетилхолинэстеразных средств обратимого типа действия.

Имитируют эффект возбуждения парасимпатики.

1. местное действие:
   * как вещества непрямого типа действия будут неэффективны на денервированных органах
   * их эффект может быть извращен предварительным применением атропина
   * на глаз действуют как М – холиномиметики (спазм аккомодации, снижение внутриглазного давления, сужение зрачка)
2. резорбтивное:

* повышение тонуса гладкомышечных органов
* брадикардия
* гипотония (за счет брадикардии). Эффект менее выражен чем при применении прямых, так как М3 – рецепторы в эндотелии сосудистой стенки – внесинаптические
* повышение нервно – мышечной проводимости
* увеличение проводимости в ганглиях
* возбуждение
* улучшение памяти

Показания к применению.

Строятся в зависимости от продолжительности действия лекарственного средства, токсичности, способности проникать через барьеры, раздражающего действия.

1. лечение глаукомы – физостигмин, прозерин; очень редко используется армин (при злокачественной глаукоме или при прободении роговицы)
2. центральное действие используют для лечения болезни Альцгеймера, при старческих деменциях.

Лечение последствий инсультов, парезов, полиомиелита - физостигмин, галантамин, ривастигмин( за счет их центрального действия).

1. никотиновые эффекты используют при лечении миастении. Чаще всего применяют прозерин. При декураризации – снятии эффектов миорелаксантов антидеполяризующего типа действия( в этом случае прозерин применяют на фоне атропинизации).
2. мускариновые эффекты используют при лечении атонии гладкомышечных органов. Используют прозерин.

Антиацетилхолинэстеразные средства необратимого типа действия.

Лекарственное средство только одно – армин.

Остальные ингибиторы – ФОВ.

Вызывают фосфорилирование ацетилхолинэстеразы. Связь между фосфором и кислородом в эстеразной части фермента – ковалентная, то есть ее разрыв не произойдет( только через несколько суток, но фермент уже постареет).

Резорбтивные эффекты ФОВ.

Отравление обусловлено избыточным накоплением эндогенного ацетилхолина, который в больших дозах блокирует проведение.

Симптомы:

1. центральные
   * возбуждение
   * судороги( дыхательная мускулатура также вовлекается)
2. мускариновые

* брадикардия
* падение артериального давления( но в начале может наступить тахикардия и некоторое повышение давления, так как ацетилхолин стимулирует Н – рецепторы мозгового слоя надпочечников, ведя к выделению адреналина)
* бронхоспазм, бронхорея( может быть пена изо рта)
* очень резкое сужение зрачка. Отсутствие реакции на изменение светового потока
* саливация
* диарея
* спастические боли в животе

1. никотиновые

Смерть наступает от паралича дыхательного центра( вследствие бронхоспазма, бронхореи, вовлечения в судороги дыхательной мускулатуры, затем ее паралича, перевозбуждения дыхательного центра).

Помощь:

При попадании на кожу – промыть раствором натрия гидрокарбоната 4%.

При ингаляционном попадании – кислородная маска, искусственная вентиляция легких.

При попадании внутрь – промывание желудка, адсорбенты, слабительные.

Специфические антидоты:

1. М – холиноблокаторы( атропин в дозах в десятки раз превышающие терапевтические). Контроль ведут по зрачку: как только зрачок расширяется – введение прекратить. Но требуется повторное применение, так как атропин действует много короче, чем ФОВ.
2. реактиваторы холинэстеразы( лекарственные средства, имеющие оксимную группировку, которая обладает очень высоким аффинитетом к фосфору ФОВ, и поэтому способно не только связывать яд, циркулирующий в крови, но и отрывать фосфор от ацетилхолинэстеразы). Применяют дипироксим, изонитразин( слабее дипироксима, но проникает в ЦНС, там восстанавливая активность фермента). Вводить их нужно как можно быстрее, так как связь фосфора с ацетилхолинэстеразой «стареет», становится невозможно ее разорвать.

Симптоматическая терапия:

1. судороги снимают сибазоном или натрий оксибутиратом
2. искусственная вентиляция легких
3. антибиотики

Холиномиметики, усиливающие выделение ацетилхолина из нервного окончания.

ЦИСАПРИД – препарат, который усиливает выделение ацетилхолина нервными волокнами, иннервирующими в основном кишечник, и усиливает его перистальтику. Такие препараты называют прокинетики.

Применяют при послеоперационной атонии кишечника.

**Лекция № 10, 11.**

Вещества, уменьшающие работу холинергического

синапса( блокаторы только прямого типа действия).

М – холиноблокаторы.

Обладают высоким аффинитетом к М – холинорецепорам, но не обладают внутренней активностью. Их сродство к рецепторам выше, чем у миметиков.

Поэтому между М – миметиками и М – блокаторами существует состояние одностороннего конкурентного антагонизма( в сторону блокаторов).

М – холиноблокаторы:

1. вещества растительного происхождения – алкалоиды белены, дурмана, крестовника( атропин, скополамин, платифиллин). Содержат третичные амины, то есть имеет место центральный эффект.
2. синтетические – метацин, пирензепин( гастрозепин), ипратропиум бромид( итроп, атровент).

Эффекты:

Устраняют эффекты ацетилхолина, прямых холиномиметиков и непрямых( антиацетилхолинэстеразных) на М – холинорецепторы. Таким образом выключают воздействие парасимпатической нервной системы на все органы, получающие этот вид иннервации. Создают искусственное преобладание симпатической нервной системы. :\* атропин.

1. влияние является дозозависимым.

Наиболее чувствительны железы( сухость), сердце( тахикардия, усиление проводимости). Средняя чувствительность – спазм( резорбтивный эффект), мидриаз, паралич аккомодации. В токсических дозах – уменьшение секреции HCl

Эффекты в целом:

1. сухость, затруднение глотания, тахикардия, но удельный объем примерно постоянен. Гладкие миоциты расслабляются, уменьшается перистальтика.
2. токсические дозы – уменьшение секреции соляной кислоты в желудке.

Атропин оказывает влияние на ЦНС.

Синтетические препараты( четвертичные аммонийные основания) не влияют на ЦНС, а природные( алкалоиды) – третичные аммонийные основания оказывают влияние на ЦНС, но эффект их различен, так как дозозависим.

АТРОПИН в терапевтических дозах:

* угнетает рвотный центр, двигательные зоны коры, экстрапирамидные структуры( могут использоваться при лечении паркинсонизма)
* стимулирует дыхательный центр

в токсических дозах вызывает возбуждение, судороги, искусственный психоз.

Скополамин по влиянию на ЦНС вызывает эффекты противоположные действию атропина:

* угнетение рвотного центра
* седативных эффект
* угнетает экстрапирамидную систему

ПЛАТИФИЛЛИН( алкалоид крестовника) – центральный эффект слабый; угнетает в основном сосудодвигательный центр.

В спектре действия присутствует папавериноподобное действие( расслабляет гладкие мышцы) – спазмолитическое миотропное. Как М – блокатор значительно слабее, чем атропин и скополамин.

Местное действие М – блокаторов на глаз:

Для всех М – блокаторов характерны три эффекта:

1. мидриаз за счет блока круговой мышцы( М3 - рецепторов), вследствие чего она расслабляется.
2. расширение зрачка, вследствие чего повышается внутриглазное давление, так как уменьшается отток внутриглазной жидкости из передней камеры глаза во внутренние среды по фонтаннову пространству и шлеммову каналу.

Абсолютное противопоказание – глаукома, люди, у которых мелкая передняя камера глаза.

1. паралич аккомодации.

Блок М3 – рецепторов цилиарной мышцы, вследствие чего она расслабляется, тянет за собой хрусталик, который становится максимально вытянутым, то есть устанавливается на дальнее видение( искусственная дальнозоркость). Возникает фотофобия.

1. только для атропина! Некоторое анестезирующее действие, так как в его состав входит анестетик, близкий по структуре к кокаину.

Различия во влиянии на глаз:

* + атропин очень длительно – 7 –12 дней
  + скополамин – 5 – 7 дней, но его влияние сильнее, чем у атропина
  + платифиллин – расширение зрачков на несколько часов, но не вызывает паралич аккомодации.

Таким образом, из этих различий вытекают различные показания к применению:

1. лечение ирита – атропин, так как он на длительное время расширяет зрачок. Некоторое обезболивающее действие атропина. Так как хрусталик максимально удален от роговицы, то нет спаек.
2. для диагностических целей – осмотр глазного дна – платифиллин, а точнее α – миметики( мезатон или эфедрин).
3. для подбора очков.

Резорбтивные эффекты М – блокаторов. Показания к применению.

1. премедикация. Чаще всего атропином, но может быть использован скополамин. При их применении дозу наркоза уменьшают, так как он угнетают ЦНС. Положительные эффекты при применении атропина или скополамина в качестве средств премедикации состоят в их воздействии на секрецию желез( уменьшение) – особенно при ингаляционном наркозе и устранении влияния вагуса на операционную область( так как возможна вагусная остановка сердца).
2. почечные и печеночные колики, а также спастическая непроходимость кишечника. Действует за счет устранения влияния вагуса. Используют платифиллин, атропин.
3. язвенная болезнь желудка. Используют перензипин, так как он обладает избирательным действием на М1 – рецепторы не исполнительных органов, а парасимпатических ганглиев, иннервирующих кишечник и желудок. Таким образом вызывает в основном уменьшение секреции НСl в желудке, но не уменьшает продукцию слизи, то есть обладает еще и гастропротективным действием. Снимает спазм.
4. бронхоспазм. Наиболее часто применяют – платифиллин, метацин, атропин( например в составе осмотического сбора). Можно использовать при бронхитах, эмфиземе.

При бронхиальной астме не являются препаратами выбора, так как они снижают секрецию желез, подсушивают слизистую, затрудняют отхаркивание( :\*атропин). Лучше использовать ипратропиум бромид при бронхиальной астме, так как его вводят ингаляционно, вследствие чего не развиваются его резорбтивные эффекты.

1. атриовентрикулярная блокада( брадикардия). Используют атропин, метацин.
2. отравления М – миметиками и антиацетилхолинэстеразными средствами.

Острое отравление атропином.

Наиболее часто встречается у детей при поедании белены и при закапывании в глаз токсических доз атропина.

СИМПТОМЫ.

Сухость во рту, затруднение глотания, резкое расширение зрачков, афагия, покраснение кожи, расширение сосудов вследствие нарушения потоотделения. Затруднение мочеиспускания, дефекации. Тахикардия, психические расстройства( сначала возбуждение, затем угнетение).

ПОМОЩЬ.

* Промывание желудка с использованием адсорбентов
* Введение специфических антидотов – антиацетилхолинэстеразных средств( прозерин, или физостигмин, который обладает центральным действием).
* Симптоматическая терапия – сибазон для купирования судорог, ИВЛ, дача кислорода.

Н – холиноблокаторы.

* 1. ганглиоблокаторы
  2. миорелаксанты

Ганглиоблокаторы.

Устраняют эффекты холиномиметиков прямого и непрямого типов действия на Н – холинорецепторы вегетативных ганглиев, а также мозгового слоя надпочечников и каротидного клубочка.

Н – холинорецепторы расположены на:

* вегетативные ганглии
* скелетные мышцы
* мозговой слой надпочечников
* каротидный клубочек
* ЦНС

Ганглиоблокаторы не оказывают влияния на ЦНС, так как являются четвертичными аммонийными основаниями, и на скелетную мускулатуру.

Тропность к Нн – рецепторам обусловлена строением ганглиоблокатора. Как правило, это бисчетветвертичные аммонийные основания, которые между четырьмя атомами азота содержат 5 – 6 атомов углерода.

Тогда как миорелаксанты( курареподобные), имея такую же структуру, имеют между атомами азота 9 – 12 атомов углерода. Имеют тропность к Нм – рецепторам.

Механизм антидеполяризации.

Большинство ганглиоблокаторов, блокируя Н – рецепторы, препятствуют проникновению натрия в клетку. Но некоторые( пирензепин, гигроний) способны непосредственно блокировать натриевый канал в открытом состоянии.

Классификация лекарственных препаратов по химическому строению:

1. бисчетвертичные( являются самыми сильными) – бензогексоний, пентамин, гигроний, арфонад( содержит четвертичную серу).
2. третичные амины – пахикарпин, пирилен.

Классификация лекарственных средств по длительности действия:

1. короткого действия – 5 – 15 минут – гигроний, арфонад.
2. средней продолжительности( при внутривенном введении 30 – 60 минут) – пентамин( 2 – 3 часа внутримышечно), бензогексоний( 3 – 4 часа).
3. длительного действия – пирилен( 4 – 6 часов, иногда до 12 часов),

пахикарпин(6 – 8 часов).

Особенности действия.

* На фоне их действия эффект прямых холино – и адреномиметиков усиливается, так как имеет место денервация. А эффект непрямых, соответственно, снижается.
* Выраженность действия будет зависеть от исходного тонуса и значительности влияния того или иного отдела вегетативной нервной системы на функцию конкретного органа. Зависит от значимости влияния симпатики или парасимпатики. Более значимо влияние парасимпатики, то есть идет ее выключение( сердце, глаз, бронхи, ЖКТ). Но для некоторых органов наоборот более значимо влияние симпатики.

Эффекты.

* 1. выключение симпатического ганглия – значимо для уменьшения артериального давления, за счет:
     + блокада симпатического ганглия
     + ослабление МОС
     + блокада мозгового слоя надпочечников, что уменьшает синтез адреналина.

Артериальное давление уменьшается по ортостатическому типу, так как расширяются артерии и вены, и устраняются симпатические рефлексы, участвующие в перераспределении крови.

* 1. выключение парасимпатического ганглия – значимо для всех остальных органов. Эффект подобен атропину – снижение секреции желез, тонуса гладких миоцитов, паралич аккомодации и так далее.

Недостатки ганглиоблокаторов:

* широкий спектр действия
* быстрая толерантность
* большинство не может всасываться в ЖКТ

Показания к применению.

* 1. отек мозга и легких( сосуды расширяются, кровь перераспределяется на периферию, вследствие чего снижается венозный возврат, идет разгрузка легких)
  2. управляемая гипотония. При внутривенном введении используют ганглиоблокаторы короткого действия( бензогексоний, арфонад).
  3. нарушения периферического кровообращения(эндоартериите, ранах).
  4. купирование гипертонического криза. Для лечения не применяют. Может привести к ортостатическому коллапсу. Используют бензогексоний, пентамин.

Очень редко используют при лечении тяжелой формы гипертонической болезни третичные аммонийные ганглиоблокаторы( пирилен). Можно вводить внутрь.

* 1. стимуляция родовой деятельности. Используют пахикарпин( особенно выражен эффект при пониженном артериальном давлении)
  2. устранение избыточного парасимпатического тонуса( используют очень редко).

Осложнения при применении ганглиоблокаторов:

* + - ортостатический коллапс
    - паралич аккомодации
    - увеличение внутриглазного давления
    - сухость
    - нарушение мочеиспускания
    - атонические запоры

Острое отравление.

Чаще всего пахикарпином.

Симптомы – головокружение, снижение артериального давления, частый нитевидный пульс.

Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Меры помощи:

1. антиацетилхолинэстеразные средства( прозерин). Являются неконкурентными физиологическими антагонистами.
2. прямые адреномиметики( мезатон, норадреналин), чтобы увеличить артериальное давление
3. неспецифическая терапия. Миорелаксанты и лечение паркинсонизма.

Курареподобные средства. Миорелаксанты.

Лекарственные препараты, которые избирательно действуют на Нм – рецепторы.

По химической структуре представляют собой, как и ганглиоблокаторы, бисчетвертичные аммонийные соединения( применяют парентерально, чаще всего внутривенно). В анестезиологии применяют в качестве расслабляющих, как средства при наркозе.

Избирательность действия на Нм – рецепторы обусловлено химическим строением. У миорелаксантов между двумя атомами азота расположено 9 – 10 атомов углерода, а у ганглиоблокаторов 5 – 6.

По механизму действия выделяют две группы:

1. антидеполяризующие:
   * тубокурарин
   * панкуроний
   * пипекуроний
   * векуроний
   * метиллектин( является исключением – третичное аммонийное соединение). Производное дельфиниума, применяется внутрь.

Механизм действия миорелаксантов антидеполяризующего типа действия.

Действуют подобно ганглиоблокаторам. Обладают аффинитетом, но не обладают внутренней активностью, экранируют Нм – рецепторы от действия ацетилхолина, то есть являются конкурентными блокаторами. Если уровень ацетилхолина повышен, то он способен вытеснять миорелаксанты.

Синергисты миорелаксантов антидеполяризующего типа действия:

* центральные миорелаксанты( транквилизаторы)
* наркозные средства( эфир, фторотан)
* антибиотики, вызывающие миорелаксирующее действие( аминогликозиды) – неомицин( нужно уменьшать дозу).

Антагонисты миорелаксантов антидеполяризующего типа действия:

* прозерин( декурарезирующее средство)
* галантамин ( идет накопление ацетилхолина, который вытесняет миорелаксант). Используется для восстановления дыхания и тонуса мышц.

1. деполяризующие. Основной представитель - дитилин.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов.

Структура напоминает ацетилхолин. Дитилин своими атомами азота связывается с анионным центром Нм – рецептора, вызывает деполяризацию, натрий входит в клетку.

Но в отличие от ацетилхолина, который действует очень кратковременно, так как разрушается ацетилхолинэстеразой, дитилин вызывает стойкую деполяризацию, так как не разрушается ацетилхолинэстеразой, а разрушается псевдохолинэстеразой плазмы. Стойкая деполяризация приводит к расслаблению мышцы.

Время действия – 5 – 10 минут.

Синергисты деполяризующих миорелаксантов.

* Антихолинэстеразные средства( прозерин, галантамин)

Антагонистов нет, что опасно, так как возможно наличие идиосинкразии по псевдохолинэстеразе. Помощь при этом синдроме – введение цельной крови с эстеразой.

Классификация миорелаксантов по длительности действия:

1. короткого – 5 – 10 минут – дитилин
2. длительного – пипекуроний(80 – 100 минут), тубокурарин
3. среднего – 30 – 40 минут

Показания к применению.

Зависят от широты миопаралитического действия – это диапазон между дозой, вызывающей расслабление, и дозой, вызывающей остановку дыхания.

1. анестезиология. При операциях, когда нужно соблюдать отключение дыхания и переводить пациента на искусственное дыхание, используют миорелаксанты с узкой широтой действия(1:1.7) – тубокурарин, панкуроний, пипекуроний. Используется при операциях на сердце, щитовидной железе. Если у препарата высокая широта действия – дитилин(1:1000), т используют при репозиции костных обломков, выправлении вывиха( не требуется отключение дыхания).
2. лечение спастичности( повышенный тонус мышц – нарушения экстрапирамидной системы, болезнь Паркинсона). Используют миллектин.
3. купирование судорог, вызванных стрихнином( используется в качестве антидота).

Осложнения.

Обусловлены малой избирательностью действия.

* В отношении ССС минимальными побочными эффектами обладает пипекуроний, максимальными – тубокурарин( проявляется гипотонией, так как он в больших дозах блокирует ганглии Нн - рецепторы). Тубокурарин является либератором гистамина( вызывает его высвобождение, приводя к снижению артериального давления, бронхоспазму), поэтому используют противогистаминные средства. У панкурония наблюдается тахикардия из – за блока парасимпатических ганглиев.
* Дитилин. Перед тем как скелетная мышца расслабится, может наблюдаться фасцикуляция( хаотическое сокращение), что может приводить к микротравмам, вследствие чего имеют место послеоперационные боли. Во – вторых, может кратковременно повышаться артериальное давление, так как он возбуждает Н – рецепторы мозгового слоя надпочечников и усиливает выброс адреналина. В – третьих, аритмии( их механизм может быть связан с несколькими моментами: длительная деполяризация мышечных волокон приводит к гиперкалиемии; вторая причина – препарат способен усиливать выброс адреналина, а также может возбуждать М – рецепторы сердца). В – четвертых, идиосинкразия – вследствие дефицита псевдохолинэстеразы, что приводит к остановке дыхания и эффект пролонгируется до 4 – 5 часов.

Химиотерапевтические средства.

Средства этиотропной терапии (эффект направлен на причину). Так как более 50% заболеваний имеет инфекционную природу, то эта группа препаратов имеет огромное значение.

Выделяют три подгруппы:

1. дезинфицирующие
2. антисептические
3. химиотерапевтические( термин предложил Эрлих в 1906 г.)

к химиотерапевтическим относят:

* + антибиотики
  + сульфаниламидные средства
  + оксихинолины
  + производные нитрофурана
  + фторхинолоны
  + все противовирусные и противогрибковые

Антибиотики.

Термин был предложен в 1942 г.

Это вещества, которые продуцируются микроорганизмами для воздействия на другие микроорганизмы.

АНТИБИОТИКИ – группа лекарственных препаратов, которые продуцируются микроорганизмами или получены из других природных источников, плюс их производные( полусинтетические), которые способны подавлять развитие в организме больного возбудителя, или препятствуют развитию злокачественных новообразований. В медицинской практике используется не более 60 препаратов( всего их около тысячи), так как к ним предъявляются жесткие требования.

Требования.

* Высокая избирательность антимикробного действия
* Медленное развитие устойчивости у микроорганизмов
* Сохранение активности антибиотиков в различных условиях среды, то есть в различных физиологических жидкостях и тканях
* Создание высоких концентраций в очаге инфекции( например внутри клетки или костной ткани это трудно достигаемо)
* Отсутствие или низкий уровень токсичности антибиотика или продуктов его метаболизма на макроорганизм
* Хорошая растворимость в воде и высокая стабильность при хранении в обычных условиях.

Классифицироваться могут по различным признакам.

Классификация антибиотиков по механизму действия.

1. антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки микроорганизмов.
   * β – лактамные антибиотики( пенициллин, карбопенемы, монобактамы, цефалоспорины)
   * циклосерин
   * ристомицин
   * ванкомицин

механизм действия всей этой группы( β – лактамных средств): нарушается синтез клеточной стенки на самых поздних его этапах – образования поперечных сшивок, которые придают прочность. Клеточная стенка у Гр- и Гр+ отличается. У Гр+ клеточная стенка состоит из цепей пептидогликанов, которые сшиты цепочкой из 5 аминокислотных остатков глицина( пентаглициновая цепочка). Связь осуществляют ферменты – транспептидаза или карбоксипептидаза, которые обеспечивают связывание пентаглициновой цепочки с участком пептидогликана. β – лактамы по структуре похожи на участок D – ала – D – ала, поэтому транспептидаза взаимодействует не с этим участком, а с β – лактамным кольцом антибиотика, что выключает этот фермент из работы, сшивка не происходит. То есть β – лактамные антибиотики являются конкурентными антагонистами транспептидаз. Транспептидазы по – другому называют пенициллинсвязывающими белками. Таких пенициллинсвязывающих белков может быть от 1 до 9. наиболее важны ПСБ 1, 2, 3 типов. Основная масса β – лактамов может взаимодействовать с ПСБ 1 и 2 типов. Не действуют на человека. Могут нарушать синтез адгезинов( белков, покрывающих микробной клетки на микроорганизме). А не фиксирующиеся клетки делиться не могут.

Особенности действия группы:

* оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, так как бактерии без клеточной оболочки не жизнеспособны
* эти антибиотики действуют преимущественно на делящиеся клетки
* преимущественное влияние особенно природных пенициллинов на Гр+ флору, что связано с особенностями строения клеточной оболочки( у Гр- тонкая муреиновая оболочка, но есть толстый фосфолипидный слой, выполняющий барьерную функцию и мешающий проникновению антибиотиков к цитоплазматической мембране). В фосфолипидном слое есть поры, через которые могут проникать антибиотики. Полусинтетические пенициллины( ампицилин, амоксицилин) являются более водорастворимыми, чем природные, поэтому способны проникать через поры в фосфолипидном слое Гр- бактерий и достигать ПСБ. Это расширяет их спектр действия).
* Возможна комбинация внутри группы( у β – лактамных пенициллинов). :\* пенициллины, устойчивые к β – лактамазе и неустойчивые. β – лактамаза – фермент, который способен разрушать β – лактамное кольцо, лишая антибиотик активности. Ее продуцируют многие микроорганизмы – стафилококки, которые устойчивы к действию пенициллина.

1. антибиотики, нарушающие проводимость цитоплазматической мембраны( более опасны для макроорганизма):

* полимиксины
* полиеновые антибиотики
* амфотерицин В

:\* полиеновые антибиотики( в основном противогрибковые) в своей структуре содержат двойные связи, с помощью которых они взаимодействуют со стеролами, которые входят в состав цитоплазматической мембраны и нарушают ее проводимость.

Причина избирательности действия на грибки: в состав цитоплазматической мембраны грибков входит в основном эргостерол( у человеческих клеток основной стерол - холестерин). Препарат будет действовать в меньшей степени на человеческие клетки, из – за разности структур. Тем не менее эти препараты могут повреждать эритроциты.

:\* полимиксины – в основном резервные антибиотики, действуют преимущественно на Гр- флору: синегнойная, кишечная палочки, гемофильная, сальмонеллезная. Являются катионными детергентами, взаимодействуют с анионами фосфолипидной мембраны и нарушают ее проницаемость.

Особенности действия группы

* бактерицидный тип действия
* действуют и на делящиеся, и на покоящиеся клетки
* высокая токсичность из – за универсальности строения цитоплазматических мембран. Для полиеновых – это нефротоксичность, анемия, неврологические расстройства. Для полимиксинов – это нефротоксичность, нейротоксичность, нервно – мышечная блокада, нарушения электролитного обмена( гипокалиемия, гипокальциемия).

1. антибиотики, нарушающие синтез белка

* аминогликозиды
* тетрациклины
* левомицетин
* макролиды
* фузидин
* линкозамины

Этот механизм действия характерен для антибиотиков, способных проникать через клеточную стенку бактерий. Рибосомы человека состоят из 40S и 60S субъединиц, микроорганизмов из 50S и 30S.

Вся эта группа подразделяется на две подгруппы:

1. антибиотики, влияющие на малую 30S субъединицу – тетрациклины, аминогликозиды( нарушают трансляцию)
2. влияющие на 50S субъединицу – левомицетины, макролиды( нарушают процессы транспептидации и транслокации).

**Лекция № 12.**

Антибиотики, влияющие на 30 S субъединицу рибосом.

Аминогликозиды.

Является высокополярным, то есть вводятся только парентерально. Плохо проникают в клетки, то есть не влияют на внутриклеточные организмы. Выводятся в неизменном виде.

Влияют в основном на синтез белка. Аминогликозиды проникают через клеточную стенку микроорганизмов через порины. Далее через цитоплазматическую мембрану они проникают с помощью специфических белков – переносчиков. Этот процесс зависит от уровня аэробной продукции, то есть процесс энергозависимый. Поэтому аминогликозиды не будут эффективны в отношении анаэробов.

Аминогликозиды в клетке связываются с 30S субъединицей рибосом, нарушают ее конфигурацию, в результате чего нарушается процесс считывания кода мРНК, то есть нарушается узнавание «кодона – антикодона». В результате синтезируются так называемые дефектные микробные белки, как ферментные, так и структурные. Нарушается структура и проницаемость цитоплазматической мембраны. В результате аминогликозиды оказывают бактерицидное действие.

Бактерицидное действие обеспечивается тем, что препараты нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны и нарушают синтез белка на ранних его этапах.

β – лактамные антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, будут усиливать действие аминогликозидов, так как облегчают их проникновение в клетку.

Левомицетин наоборот блокирует транспортные системы, с помощью которых аминогликозиды проникают в клетку, уменьшая активность гликозидов.

Тетрациклины.

Механизм действия связан с тем, что они, связываясь с 30S субъединицей нарушают процесс присоединения тРНК к аминоацильному участку рибосом. В результате приостанавливает процесс удлинения полипептидной цепи.

Тип действия – бактериостатический.

Кроме того тетрациклины могут связывать двухвалентные ионы( то есть могут быть хелаторами) – Mg, Ca, в результате чего выводят их из обмена, нарушая работу целого ряда ферментов. Этот эффект оказывает неблагоприятный эффект на макроорганизм.

Антибиотики, влияющие на 50S субъединицу рибосом.

Левомицетин.

Блокирует процесс переноса растущей полипептидной цепи с участка Р( пептидильный) на участок А( аминоацильный). Это делает фермент – пептидилтрансферраза.

Тип действия – бактериостатический.

Макролиды.

Блокируют фермент транслоказу, который осуществляет перенос полипептидной цепи с аминоацильного участка на пептидильный.

Тип действия – бактериостатический.

Лейкозамины.

Механизм воздействия на 50S субъединицу точно неизвестен. Но тоже нарушает синтез белка.

Особенности действия препаратов этой группы.

1. тип действия бактериостатический, за исключением аминогликозидов
2. преимущественное влияние на делящиеся клетки
3. преимущественно широкий спектр действия, так как синтез белка универсален
4. достаточно токсичны.

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот.

Рифампицины.

Механизм действия связан с блокадой ДНК – зависимой – РНК – полимеразы, то есть этот препарат нарушает синтез РНК.

Тип действия – в основном бактерицидный, но на некоторые микроорганизмы – бактериостатический.

Спектр действия широкий, но наиболее чувствительны лепры, гемофильная палочка, микобактерии туберкулеза.

Фторхинолоны( системные хинолоны).

Офлоксацин

Норфлоксацин

Пефлоксацин

Ципрофлоксацин( обладает самой хорошей фармакокинетикой).

Эти препараты хинолоны третьего поколения, так как первые два поколения предназначались для лечения мочеполовых инфекций( называются уроантисептики).

Строго говоря не являются антибиотиками, так как получены синтетическим путем. Обладают очень широким спектром действия, широко применяются.

Обладают уникальным механизмом действия, а именно: ингибируют ДНК – гиразу( топоизомеразу 2).

Важной особенностью является то, что ДНК – гираза у бактерий принципиально( по структуре, количеству субъединиц, функциям) отличается от ДНК – гиразы эукариот( клетки человека и грибов). Это объясняет высокую избирательность действия фторхинолонов на микроорганизмы и отсутствие их влияния на грибы.

Тип действия – бактерицидный. То есть должны применяться при неэффективности других антибиотиков( являются антибиотиками резерва).

Особенности действия:

1. бактерицидное действие. На быстроделящиеся клетки эффект проявляется через несколько часов, на медленно делящиеся через 1 – 2 суток.
2. ультраширокий спектр действия( не действует на грибы, вирусы, простейшие, некоторые стафилококки, трепонему)
3. низкая токсичность( но могут быть аллергии).

Классификация антибиотиков по типу действия на микрорганизмы.

1. бактерицидный
   * β – лактамы
   * аминогликозиды
   * полимиксины
   * полиеновые
   * фторхинолоны
   * рифампицин
2. бактериостатический

* лейкозамины
* макролиды
* левомицетин
* тетрациклины

эта классификация необходима для верной комбинации антибиотиков. Есть одно главное правило: первые со вторыми не комбинировать( но есть исключения).

Классификация антибиотиков по клиническому применению.

1. антибиотики основного ряда
2. антибиотики резерва

Критерии деления:

1. антибиотики основные должны быть более эффективны и менее токсичны
2. в группу резерва относят те антибиотики, к которым быстро развивается привыкание( стрептомицин, эритромицин).

Медленно развивается привыкание к пенициллинам, тетрациклинам.

Классификация антибиотиков по спектру действия.

1. узкого спектра действия( действуют преимущественно на Гр+ флору).

Относят следующие группы:

* биосинтетические пенициллины, неустойчивые к β – лактамазам( ферменты, которые вырабатывают ряд бактерий и которые осуществляют разрыв β – лактамного кольца антибиотиков).
  + Бензилпенициллина натриевая или калиевая соль( действует 3 – 4 часа)
  + Новокаиновая соль
  + Бициллин – 1(бензатина - бензилпенициллин). Вводят внутримышечно. Создает депо лекарственного средства в месте введения, поэтому вводят 1 раз в неделю
  + Бициллин – 5(состоит из 5 частей). Вводят 1 – 2 раза в месяц для профилактики приступов ревматизма
  + Феноксиметилпенициллин – единственный препарат, который можно использовать внутрь, так как он кислотоустойчив

Выводятся в основном в неизменном виде, секрецией в почечных канальцах. Следовательно может быть пролонгирован его эффект структурным аналогом пробеницидом( этамидом). Принимают за час до еды или за 2 часа после.

* Полусинтетические пенициллины, устойчивые к β – лактамазам. Это производные изоксазол – пенициллина, к которым относят:
  + - метициллин
    - нафциллин
    - оксациллин
    - клоксациллин
    - диклоксациллин

оксациллин не разрушается β – лактамазами и являются их ингибиторами. Можно сочетать с биосинтетическими или другими полусинтетическими, которые этим ферментом разрушаются. В отличие от природных эта группа кислотоустойчива, следовательно можно использовать внутрь.

Эти две группы действуют на Гр+ потому, что они плохо проникают через поры фосфолипидной оболочки Гр- бактерий.

* Макролиды

Выделяют две генерации: старые( эритромицин, омантомицин , кларитромицин) и новые( рокситромицин, азитромицин, спиромицин).

Спектр действия аналогичен природным ампициллинам, но еще положительно влияют на риккетсии, бруцеллы, хламидии. Применяют при дифтерии, синуситах, отитах, тонзиллитах.

Некоторые авторы относят их к антибиотикам широкого спектра действия, так как они действуют на Гр+ бактерии, но при этом действует и на другие Гр- микроорганизмы.

Особенности действия

* Действуют на внутриклеточно расположенные организмы
* Азитромицин( сумамед) избирательно накапливается в клетках так, что его концентрация внутри клетки выше чем в крови в 10 – 100 раз.

Действует на хламидии, микоплазмы, легионеллы, которые могут быть причиной, так называемой атипичной пневмонии.

Отличия сумамеда от «старых»

* Шире спектр действия
* Более длительное действие( у сумамеда период полувыведения 2 – 4 дня, у эритромицина – 2 – 5 часов). Курсовая доза сумамеда: 3 таблетки
* Малотоксичны, но аллергенны( иногда гепатотоксическое действие). Являются ингибиторами ферментов печени.
* Недостаток: быстрое привыкание, которое возникает вследствие того, что происходит метилирование места связывания макролидов с 50 S субъединицей.

1. узкого спектра действия, преимущественно влияющие на Гр- микроорганизмы.

* Полусинтетические пенициллины – амединопенициллины
  + - Амдиноциллин( использовать только парентерально)
    - Пивамдиноциллин( можно внутрь)

Значение группы невелико; можно использовать с 1 – ой для расширения спектра действия.

* + - * Монобактамы
        + Азтреоном( β – лактамный антибиотик).

Оказывает бактерицидное действие. Устойчив к действию β – лактамаз, которые продуцируются Гр- флорой, но разрушается β – лактамазами Гр+ флоры.

Действует на протей, гемофильная, синегнойная палочки.

Может быть альтернативой аминогликозидов, так как менее токсичен. Применяют в комбинациях при сепсисе, перитонитах, болезнях мочевыделительной системы.

Побочные эффекты

* Тошнота
* Рвота
* Диарея
* Аллергические реакции( реже чем у пенициллина)

1. Широкого спектра действия

Полусинтетические пенициллины, неустойчивые к действию β – лактамаз:

* + - * Аминопенициллины( ампициллин, амоксициллин). Перекрывают спектр действия природных пенициллинов, то есть действуют на кишечную группу бактерий: кишечная палочка, протей, сальмонеллы, шигеллы. Не действуют синегнойную. В отличие от природных кислотоустойчивы, то есть могут применять внутрь.
      * Карбоксипенициллины( карбенициллин, тикарциллин).

Особенности: антисинегнойные, так как синегнойные палочка максимально чувствительна, также подавляет протей. Применяют при пиелонефрите, перитоните, пневмонии и прочее.

* + - * Уреидопенициллины( пиперациллин, азлоциллин). Тоже антисинегнойные.

б и в подгруппы применяются только парентерально, но высокотоксичны( аллергии, нейротоксичность, нефротоксичность, на кровь). Быстро развивается вторичная резистентность.

Вся группа полусинтетических пенициллинов более гидрофильна чем природные, то есть легче проникают через поры мембраны.

* + - * Ингибиторозащищенные пенициллины – это комбинация полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия с ингибиторами β - лактамаз( тем более широкий спектр действия чем у а, б, в).

К ним относят: клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактерин, оксациллин.

Они блокируют β – лактамазы и таким образом работают по типу «суицидального субстрата».

Комбинированные препараты

* + - * Алепициллин + оксациллин = ампиокс
      * Ампициллин + сульбактам = уназин, сультамициллин
      * Амоксициллин + клавулоновая кислота = амоксиклав
      * Тикарциллин + клавулоновая кислота = тименцин
      * Пиперациллин + тазобактам = тазоцин
      * Цефалоспорины. В основном антибиотики резерва, так как высокотоксичны. В зависимости от способности микроорганизмов вырабатывать устойчивость к этим препаратам, а в еще большей степени от спектра действия делятся на 4 категории:

1. Препарат для приема внутрь – цефалексин и для парентерального введения – цефазолин. Имеют спектр действия сочетающий таковой ампициллина и природных пенициллинов, то есть действуют на Гр+ флору, продуцирующие β – лактамазы, но разрушаются β – лактамазами Гр- бактерий. Нефротоксичны( не сочетаются с другими нефротоксичными препаратами – аминогликозидами, мочегонными).
2. Для парентерального введения – цефуроксим, цефамандол и для приема внутрь – цефуроксим, цефаклор. Спектр действия аналогичен спектру действия 1 – ой категории, но они менее эффективны в отношении Гр+ флоры и дополнительно действуют на энтеробактерии и индолположительный протей. Устойчивы к β – лактамазам. Не действуют на синегнойную палочку.
3. Цефаперазон – может вызвать диарею, так как выводится с желчью в кишечник. Может вызвать кровотечение, так как может вызвать гипопротромбинемию, вызвать тромбоцитопению. К этой группе относят также цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен. Эти три препарата обладают высокой устойчивостью к β – лактамазам, умеренно подавляют синегнойную палочку, протей, бактероиды. Уступают первой и второй категории по воздействию на Гр- кокки. Спектр действия смещен в сторону Гр- флоры. К ним нечувствительны энтерококки, клостридии, легионеллы, микоплазмы, хламидии. ОСОБЕННОСТЬ: многие препараты хорошо проникают через ГЭБ и могут быть использованы для лечения менингитов, особенно вызванных менинго – и пневмококками.
4. Цефпиром. Очень широкий спектр действия: действует на синегнойную палочку, одинаково эффективен в отношении Гр- и Гр+ микробов, также действует на мультирезистентные микроорганизмы. Это связано с их способностью легко проходить через фосфолипидную оболочку микроорганизмов и высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам. Но из спектра их действия выпадают бактероиды, поэтому их эффективно комбинировать с карбокси – и уреидопенициллинами.

2. карбопенемы.

Делят на два поколения.

ИМИПЕНЕМ. Разрушается дегидропептидазой в почках, при этом образуются нефротоксические продукты.

ТИЕНАМ – комбинация имипенема и циластатина( ингибитор дегидропептидаз почек). То есть менее токсичен в отношении почек.

МЕРОПЕНЕМ – не разлагается карбоксипептидазами почек.

Вводятся только парентерально.

ОСОБЕННОСТИ: лучше и быстрее чем другие β – лактамы проникают в микробную клетку, так как имеют более мелкую молекулу. Обладают высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам, причем не только к ПСБ2(к которым имеют сродство большинство антибиотиков), но и к ПСБ4, 7 и ПСБ1β. Вследствие этого действуют на энтерококки, пневмококки.

Карбопенемы обладают ультрашироким спектром действия – один карбопенем может заменить комбинацию четырех антибиотиков как цефалоспорин + аминогликозид + ампициллин + метронидазол. Но не действует на микобактерии, хламидии, лепры, грибы.

Карбопенемы обладают постбиотическим эффектом в течение 7 – 9 часов( микроорганизмы не способны к делению в течение этого времени после удаления препарата из организма). Этот эффект направлен и на Гр+, и на Гр-.

Препараты препятствуют выделению эндотоксинов микроорганизмами.

Являются антибиотиками резерва, поскольку их стараются сохранить как очень хорошо действующие, к которым не развилась вторичная резистентность. Поэтому используются только при очень тяжелых инфекциях – гинекологическая, хирургическая.

1. макролиды.

Относят рокситромицин, азитромицин( сумамед), спиромицин.

В отличие от левомицетина действуют на Гр- кокки, на некоторые бактерии( кампилобактер, листерии, микобактерии). Хорошо действуют на внутриклеточно расположенные организмы: хламидии, легионеллы. Сумамед эффективен в отношении половых инфекций, вызванных спирохетами, трихомонадами и т. д.

ОСОБЕННОСТИ:

1. полное и быстрое всасывание из ЖКТ( кларитромицин, рокситромицин) в независимости от рН и количества пищи. Эритромицин разлагается в кислой среде.
2. очень длительное действие – время полувыведения эритромицина – 2 – 5 часов, а азитромицина – 2 – 4 дня. Поэтому обычный курс лечения сумамедом – 3 таблетки.
3. Сумамед накапливается в клетках в концентрации в 10 – 100 раз большей, чем в плазме.
4. К макролидам быстро развивается вторичная резистентность( причина – метилирование места связывания с 50 S субъединицей рибосом бактерий)
5. аминогликозиды( бактерицидного типа действия).

Делятся на три генерации:

1. стрептомицин( применяется для лечения туберкулеза), неомицин, канамицин. Эффективны в отношении кислотоустойчивых микроорганизмов. Но не проникают в клетку, то есть не действуют на внутриклеточно расположенные микобактерии. Неомицин очень токсичен, поэтому применяют внутрь с целью осуществить санацию кишечника перед операцией. Редко применяют для лечения энтероколитов, так как действует в ЖКТ. Реже применяют местно для лечения пиодермии, инфекций глаза. к ним очень быстро развивается привыкание( причина – разрушаются 15 видами ферментов).
2. Гентамицин, тобрамицин, амикацин. Активны в отношении синегнойной палочки и тех микроорганизмов, которые устойчивы к первой генерации, поскольку разрушаются 10 видами ферментов.
3. Нетилмицин. Менее чем первые две генерации ото – и вестибулотоксичен, а также к нему медленнее развивается привыкание, так как разрушается тремя видами ферментов.

В основном это препараты резерва.

Другие механизмы появления резистентных штаммов

* Снижение проницаемости пориновых каналов в клеточной стенке Гр- бактерий
* Нарушение связывания со своим сайтом на рибосомах микроорганизмов
* Выброс антибиотика из клетки микроорганизма

1. тетрациклины.

Являются бактериостатиками.

Не влияют на: стафилококки, энтерококки, бактероиды, микобактерии туберкулеза и лепры, синегнойную палочку, простейшие, грибы.

Спектр действия похож на левомицетин, но они не действуют на бактероиды и гемофильную палочку, но зато влияют на некоторые простейшие( амеба).

Не очень широко применяются, так как за годы их применения выработались устойчивые штаммы, также обладают многими побочными эффектами. Способны вызывать суперинфекцию( :\* кандидомикозы – лечение проводят противогрибковыми препаратами - нистатин). Очень опасна суперинфекция, вызванная клостридией, в результате которой развивается псевдомембранозный колит( боли в желудке, изъязвление толстого кишечника); для лечения назначают гликопептид ванкомицин или метронидазол.

Тетрациклины могут быть классифицированы следующим образом:

* природные – тетрациклин, окситетрациклин. Очень биодоступны – 60 – 70%, в кишечнике образуют нерастворимые комплексы с двухвалентными ионами, очень сильное раздражающее действие на желудок, гепатотоксичны, так как в результате их метаболизма образуются радикалы ее повреждающие.
* Полусинтетические – доксициклин, метациклин . Биодоступность абсолютна. Не в такой сильной степени связывают ионы и раздражают ЖКТ, менее гепатотоксичны. Назначают при особо опасных инфекциях: чума, бруцеллез, туляремия, холера, сибирская язва. Часто в сочетании с аминогликозидами.

1. левомицетин.

Бактериостатик. Спектр действия смотри выше.

Является резервным из – за высокой токсичности, особенно гематотоксичен.

Применяют при сальмонеллезе, риккетсиозах( когда не поддаются лечению тетрациклином), брюшном тифе.

1. рифампицин.

Бактериостатик.

Действует на кислотоустойчивые микроорганизмы: микобактерии туберкулеза и лепры, а также на бактероиды, протей, шигеллы, сальмонеллы, гемофильную палочку, на внутриклеточные микроорганизмы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: аллергические, диспепсические, нарушения функции печени, при применении все экскреты могут окрашиваться в красный цвет( моча, слюни, кал и т. д.)

1. противогрибковые антибиотики.
2. полиеновой структуры
   * нистатин – действует на грибки рода «Candida», амебы, лейшмании.
   * Леворин – на грибки рода «Candida», трихомонады.
   * АмфотерицинБ – действует на грибки рода «Candida», плесневые грибы, возбудителей системных микозов, простейших( трипаносомы).
3. гризеофульвин. При дерматомикозах( внутрь). Чтобы он проник во все слои кожи необходим длительный курс лечения(30 – 60 дней), если грибок ногтей до 8 месяцев. Является индуктором ферментов печени, гематотоксичен, гепатотоксичен, токсичен для почек, вызывает периферические невриты.

Принципы рациональной антибиотикотерапии.

1. Назначать антибиотики следует только после определения источника заражения и определения его чувствительности к антибиотикам( это этиотропная терапия). Это условие обязательно при хронических инфекциях, когда задержка во времени окупается прицельностью. Это условие также обязательно, если велика вероятность полиэтиологичности заболевания( может быть при внутрибольничной инфекции, раневой, верхних дыхательных путей). Не требуется бактериального анализа, если возбудителя можно определить по клиническим признакам. Не дожидаются результатов анализа, если это тяжелое, острое инфекционное заболевание, тогда назначают антибиотики с максимально широким спектром действия( или комбинируют).
2. Необходимо проводить курс лечения. Если острая инфекция 7 -10 дней, если хроническая – месяцы. Если инфекция острая, то эффект проявляется на 2 – 3 день. Если нет эффекта, то либо был неверно выбран препарат, либо развилось привыкание, либо полиэтиологичное заболевание.
3. В течение всего курса лечения необходимо поддерживать оптимальную концентрацию антибиотика в местах локализации инфекции.

Чтобы это делать необходимо хорошее знание фармакокинетики препарата. Это необходимо знать для:

1. для выбора верного пути введения. С этой точки зрения( по биодоступности) все антибиотики делятся на:
   * с высокой – левомицетин, тетрациклины, полусинтетические пенициллины, ампициллины, рифампицин, хинолоны, макролиды второго поколения, цефалоспорины для приема внутрь( биодоступность – 60 – 70%).
   * Со средней( биодоступность 30 – 50%) – феноксиметилпенициллин, амидинопенициллин, макролиды первого поколения, природные тетрациклины. Не создают в крови высоких концентраций, следовательно, малоэффективны при тяжелых инфекциях и при локализации ее в труднодоступных областях.
   * С низкой – природные пенициллины, полимиксины, цефалоспорины для парентерального введения, аминогликозиды.
2. необходимо знать выводится ли антибиотик в неизменном виде или в виде метаболитов. Поскольку если в неизменном виде, то возникает большая вероятность нефротоксического действия, если метаболизируется, то большая вероятность гепатотоксичности.

Выводятся в неизменном виде:

* аминогликозиды
* полимиксины
* цефалоспорины( особенно первого поколения)

их эффект можно усилить пробеницидом( этамидом), который конкурентно блокирует транспортные системы проксимальных отделов нефрона.

Метаболизируют в печени:

* левомицетин
* рифампицин
* макролиды
* тетрациклины

1. способность сохранять свою эффективность в кислой среде:

* рН 5 – 6.5 – тетрациклины, рифампицин, пенициллины, фторхинолоны, уроантисептики( синтетические), полин – производное 8 – оксихинолина.
* рН 7.5 – 8.5 – аминогликозиды, макролиды
* рН любые – левомицетин, цефалоспорины, гликопептид ванкомицин.

1. способность проникать через ГЭБ

* стрептомицин – только на внеклеточные
* рифампицин и изониазид – внутриклеточные
* хорошо проникают через ГЭБ цефалоспорины третьего поколения( но при воспалении проницаемость всех барьеров повышена, поэтому пенициллины в большой дозе тоже могут проникать).

1. необходимо знать период полувыведения препарата, чтобы поддерживать постоянную концентрацию антибиотика в организме.

**Лекция№13.**

1. Рациональность комбинирования антибиотиков.

Монотерапия всегда лучше, чем комбинированная.

Ситуации, в которых рационально комбинировать антибиотики.

1. когда нужно расширить спектр действия( :\* пенициллины – комбинация изоксазолпенициллины( Гр+) + амединопенициллины( Гр-); аминогликозиды + пенициллины)
2. для повышения эффективности антибактериального эффекта препарата( :\* макролиды особенно первого поколения + тетрациклины – для подавления стафилококков, не поддающихся лечению пенициллинами)
3. когда один антибиотик может устранить побочный эффект другого( :\* тетрациклин часто вызывает кандидомикозы, тогда назначают тетрациклин + нистатин)
4. для преодоления резистентности микроорганизмов в процессе длительной антибиотикотерапии( например при лечении туберкулеза)
5. когда инфекционное заболевание по определению может быть полиэтиологичным( раневая, послеоперационная инфекции, инфекции верхних дыхательных путей)
6. особо опасные инфекции или острые, тяжелые состояния
7. когда нужно воздействовать на внутриклеточные и внеклеточные микроорганизмы одновременно

нерациональные сочетания антибиотиков.

Если антибиотики имеют одинаковые побочные эффекты, даже если они из разных групп:

* нейротоксичность – полимиксины, аминогликозиды( вызывают полиневриты, нарушения нервно – мышечной передачи – потенцирующий эффект курареподобных средств); стрептомицин, амфотерицин Б, полимиксины, пенициллины( могут вызывать судороги, галлюцинации)
* нефротоксичность( как правило те антибиотики, которые выводятся почками в неизменном виде) – пенициллины( полусинтетические антисинегнойные – карбокси – и уреидопенициллины), цефалоспорины особенно первого поколения, аминогликозиды, полимиксины, амфотерицин. Все они выводятся почками и их эффект может быть продлен пробеницидом, который блокируя системы секреции этих антибиотиков в проксимальных канальцах нефрона, задерживает их в крови, увеличивая время действия
* гепатотоксичность( характерно для антибиотиков, метаболизирующих в печени) – тетрациклины особенно первого поколения, левомицетин, гризеофульвин, амфотерицин Б, макролиды ранние ( холестаз), рифампицин
* гематотоксичность – левомицетин( в случае идиосинкразии ведет к апластической анемии, вследствие дефицита глюкуронилтрансферразы). При применении внутрь чаще токсичен, чем при внутривенном введении, так как гематотоксичные метаболиты образуются в просвете ЖКТ под действием ферментов ЖКТ. Могут быть такие свойства у тетрациклина, амфотерицина, сульфаниламидных препаратов
* на костную ткань – тетрациклины особенно природные – связываются с ионами кальция, вызывают нарушение формирования костной ткани. Фторхинолоны нарушают формирование хрящевой ткани
* ото – и вестибулотоксичность( действие на 8 пару ЧМН) – аминогликозиды.

Общие рекомендации по комбинации антибиотиков.

* 1. бактерицидного типа действия, нарушают синтез клеточной стенки
  2. бактерицидные, нарушают функции цитоплазматических мембран
  3. бактериостатики, нарушают синтез белка

1 + 1 = ++(суммированный синергизм)

1 + 2 = +++(потенцированный синергизм, например пенициллины + аминогликозиды)

1 + 3 = 0 – нерациональное комбинирование, так как тетрациклины нарушают синтез белка, приостанавливают рост и размножение микроорганизмов, а пенициллины действуют только на делящиеся клетки

2 + 2 = ++(обязательно смотреть на побочные эффекты)

2 + 3 = ++(также, если нет одинаковых побочных эффектов)

3 + 3 = ++(поскольку синтез белка можно нарушить на разных стадиях, разными механизмами, но при отсутствии одинаковых побочных эффектов)

Вещества, действующие на ЦНС.

Снотворные средства.

Снотворные средства – это лекарственные вещества, которые способны вызывать сон, близкий к физиологическому.

Сон состоит из двух фаз: быстрой и медленной. Если лишить человека фазы быстрого сна( будить в начале этой стадии), то будут наблюдаться расстройства психики, а если лишить медленной фазы сна, то возникнет апатия, депрессия.

Характеристика фаз сна.

1. быстрая ( парадоксальная, БДГ - сон). Парадоксальным называют так как электроэнцефалограмма напоминает таковую при бодрствовании( α – ритм, низкоамплитудная, высокочастотная), но при этом более выраженное, чем в фазу медленного сна расслабление скелетной мускулатуры. В эту фазу сна активируются следующие структуры: задний гипоталамус( центр Гесса) – центр включения сна, ретикулярная формация верхних отделов ствола мозга, медиаторы – катехоламины( ацетилхолин). В эту фазу человек видит сны. Наблюдаются тахикардия, повышение артериального давления, увеличение мозгового кровообращения, может быть сомнамбулизм, лунатизм, сноговорение и т. д. Разбудить человека сложнее, чем в медленную фазу сна. Занимает 20 – 25% от общего времени сна.
2. медленный сон. Энцефалограмма содержит сонные веретена. В реализации этой фазы сна участвуют следующие структуры – передний гипоталамус, нижние отделы ретикулярной формации. 75 – 80% времени от общего количества сна. Медиаторы – ГАМК, серотонин, δ – пептид сна.

Медленную фазу сна по глубине делят на 4 подфазы:

* + дремота( погружение в сон). На электроэнцефалограмме α – волны, β и ζ. При бессоннице она очень выражена, остальные могут не наступать
  + на электроэнцефалограмме ζ – волны и сонные веретена. Из этой фазы человек выходит легко. Наиболее длительна – занимает 50% всего времени сна
  + эти две фазы объединяют в одну под названием δ – сон( медленный, глубокий). Третья подфаза переход в эту фазу. Разбудить человека трудно. Именно здесь снятся кошмары. При бессоннице эта фаза не бывает нарушена.

Все снотворные средства должны вызывать сон, близкий к физиологическому, то есть должны не только ускорять наступление сна и увеличивать его продолжительность, но и не менять структуру сна( продолжительность каждой фазы и их чередование).

Фазы сна объединены в циклы, то есть начинается сон с медленной фазы и длится около двух часов. За эти два часа – 20 – 25% быстрый сон( 20 минут), остальное медленный. К утру преобладает быстрая фаза сна.

Все снотворные в зависимости от влияния на фазу сна делят на:

1. производные барбитуровой кислоты
2. производные алифатического ряда – хлоралгидрат

Сама барбитуровая кислота не обладает снотворным эффектом, но ее производные обладают, которые получают путем замещения водорода в С5 положении на различные радикалы.

По длительности действия все барбитураты делят на:

1. длительного действия – 6 – 8часов, латентный период – 30 минут. Фенобарбитал, барбитал
2. средней продолжительности действия – 4 – 6 часов, латентный период – 30 минут. Этаминал натрия, барбамил
3. короткого действия( по сути являются наркозными, а не снотворными). Гексенал, тиопентал натрия. Используют только внутривенно.

Связь структуры и действия в ряду производных барбитуровой кислоты

* + максимальный эффект у барбитуратов будет, если радикал при С5 будет иметь 5 – 6 углеродных атомов, если 8 и более, то может быть судорожный эффект
  + при увеличении радикала при С5, увеличивается их эффект, но снижается продолжительность действия, так как они легче и быстрее подвергаются биотрансформации в печени
  + замена одного водорода при С5 на фенильный радикал( фенобарбитал) придает препарату еще и противосудорожное действие, спазмолитическое. Сейчас фенобарбитал используют именно как противоэпилептическое средство. Этот радикал делает фенобарбитал исключением из правила в предыдущем пункте( не подвергается биотрансформации в печени, выводится почками в неизменном виде)
  + присоединение в положении С5 вместо кислорода серы( тиобарбитурат), увеличивает липотропность препарата и влияет на фармакокинетику( при внутривенном введении он сначала попадает в ткань мозга, а затем перераспределяется в подкожную жировую клетчатку, постепенно покидает ее, создавая эффект последействия).

Гексенал оказывает короткое действие не из – за перераспределения как тиопентал, а из – за быстрого разрушения в печени.

Механизм действия барбитуратов.

Связан с изменением работы ГАМК – ергического синапса.

ГАМК – ергические синапсы широко представлены в ЦНС, так как ГАМК основной тормозной медиатор в ЦНС( всего их от общего числа синапсов 30 – 50%).

Существуют ГАМКа – рецепторы и ГАМКв – рецепторы.

ГАМКа – рецептор возбуждается баклафеном, оказывает мышечное расслабляющее действие.

ГАМКв – рецептор для снотворных.

ГАМКа – рецептор регулирует работу хлорных каналов и по структуре напоминает никотиновый рецептор.

При взаимодействии ГАМК с ГАМК – рецептором идет открытие хлорного канала, гиперполяризация мембраны, следствием чего является торможение.

ГАМК взаимодействует с α и β – субъединицами, а γ – субъединица является модулятором работы этих ГАМК – рецепторов. С помощью γ – субъединицы можно повысить чувствительность α и β – субъединиц к ГАМК.

Барбитураты обладают способностью связываться со своим местом связывания( сайтом), при этом чувствительность ГАМК – рецептора к своему медиатору повышается. То есть барбитураты являются аллостерическими регуляторами ГАМКа – рецепторов. Но большие дозы барбитуратов сами способны влиять на проницаемость хлорных каналов( выступать в роли ГАМК - миметиков), кроме того влиять на работу кальциевых и натриевых каналов, нарушая ее, а также нарушают высвобождение возбуждающих аминокислот( глютамин). То есть никакой избирательности у барбитуратов нет. Они затрудняют синаптическую передачу в ЦНС, уменьшают активность ретикулярной активирующей системы мозга и ее влияние на кору больших полушарий. При отсутствии внешних воздействий может наступить сон. Таким образом, барбитураты считают снотворными наркозного типа.

Особенности барбитуратного сна.

1. прицельно угнетают быстрый сон
2. в структуре сна, вызванного барбитуратами, преобладают вторая и третья фазы медленного сна
3. увеличение длительности сна, количества спонтанных пробуждений
4. барбитураты оказывают дозозависимое действие( диапазон доз между снотворной и вызывающей остановку дыхания 10 – 12 раз)
5. оказывает выраженное действие на вегетативные функции: уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение температуры тела, давления( с ростом дозы особенно)

Побочные эффекты барбитуратов.

1. поскольку они прицельно подавляют быстрый сон, то после отмены возникает синдром отмены. То есть при отмене барбитуратов в структуре сна сплошной быстрый сон. Спит человек с пробуждениями, сновидениями и т. д. В норме эпизодов быстрого сна 4 – 5, а при отмене барбитуратов до 20
2. последействие( его называют веронализм). Характеризуется вялостью, сонливостью, нарушениями координации, снижением работоспособности и т. д. Это называется поведенческая токсичность. Она обусловлена тем, что барбитураты обладают материальной кумуляцией
3. привыкание( здесь имеет место метаболическая толерантность). Является индуктором ферментов печени. Ускоряет также трансформацию эндогенных веществ: витаминов D и К.
4. лекарственная зависимость. Имеет место полная триада. Это называется барбитуратизм. Имеет место ломка.

Острое отравление барбитуратами.

Как результат лекарственного автоматизма или суицидальной цели.

Выделяют две фазы отравления:

* уменьшение рефлексов, глубокий сон, дыхание медленное, глубокое, зрачки еще не расширены, цианоза нет, нет выраженных гемодинамических изменений
* дыхание Чейн – Стокса, расширение зрачков, падение давления( из – за ослабления работы сердца, блокада симпатических ганглиев, прямое миотропное действие). Смерть от остановки дыхания.

Помощь.

В первую фазу можно применить дыхательные аналептики – бемегрид. В тяжелую стадию этого делать нельзя, так как необходимы большие дозы, что может вызвать судороги и повысить потребность мозга в кислороде.

Назначают форсированный диурез( внутривенно 4% раствор натрия гидрокарбоната и мочегонное – маннит или фуросемид)

Гидрокарбонат фильтруется в почках, подщелачивает мочу, препараты барбитуратов диссоциируют и увеличивается скорость их выведения в 10 раз( но таким образом можно ускорить выделение только фенобарбитала). В тяжелых случаях гемодиализ – увеличивает скорость выведения в 40 раз.

Для повышения артериального давления – норадреналин, для ослабления гипоксии мозга – пирацетам, а также симптоматическая терапия и обязательно антибиотики для предотвращения пневмонии.

**Лекция № 14.**

Второе поколение лекарственных средств, действующих на структуру сна, делится на:

1. производные бензодиазепина
   1. длительного действия – 6 – 8 часов: нитрозепам, флунитрозепам, феназепам
   2. короткого действия(3 – 4 часа): нозепам( тазепам), триазолам
2. производные циклопирролидона – зопиклон( период полуэлиминации – 3,5 – 6 часов)
3. производные имидазопиридина – зольпидем( период полуэлиминации – 1,5 – 4 часа)
4. производные алифатического ряда – натрия оксибутират( период полуэлиминации 3 – 4 часа, иногда до 6 часов)

Эти препараты не являются наркозными.

Обладают очень большой широтой терапевтического действия.

Бензодиазепин.

Механизм действия связан с изменением функции ГАМК - А – рецептора. ГАМК - А – рецептор связан с хлорным каналом, состоящим из 5 субъединиц. ГАМК взаимодействует с двумя субъединицами – α, β, а γ – субъединица является модулятором чувствительности к медиатору( ГАМК), то есть именно она является бензодиазепиновым рецептором. В настоящее время они являются ω – рецепторами.

ω – рецепторы делятся на три подвида – 1, 2, 3. наиболее изучены 1 и 2 подтипы.

В отличие от ГАМК бензодиазепины не могут возбуждать ГАМК - А – рецептор( так как не связывают β и α - субъединицы).

ω1 – рецепторы располагаются в мозжечке, а ω2 – рецепторы в коре, лимбической системе, спинном мозге.

Бензодиазепин, взаимодействуя с ω – рецепторами, увеличивают чувствительность ГАМК – А – рецепторов, что увеличивает частоту открытия хлорных каналов, хлор входит в клетку, вызывая гиперполяризацию, что и приводит к торможению. В отличие от барбитуратов не действует на другие каналы.

Особенности бензодиазепинового сна:

* уменьшается латентный период засыпания( так как отсутствуют различные эмоциональные факторы)
* увеличивает продолжительность сна
* уменьшается количество спонтанных пробуждений
* в меньшей степени, чем барбитураты нарушает структуру сна: не укорачивает быструю фазу, но укорачивает 3 и 4 стадии медленной фазы сна. Таким образом, превалирует вторая фаза
* в меньшей степени, чем барбитураты влияют на вегетативные функции
* не являются снотворными наркозного типа. Доза сна существенно отличается от токсической дозы
* в меньшей степени, чем барбитураты вызывают привыкание и лекарственную зависимость
* в меньшей степени являются индукторами ферментов печени
* зависимость
* при передозировке есть специфические конкурентные антагонисты – флумазенил. Но его период полуэлиминации 53 минуты, поэтому необходимо многократное введение

Недостатки бензодиазепина:

* возможность развития лекарственной зависимости
* эффект отдачи менее тяжелый, наиболее он выражен у препаратов короткого действия. Например у триазолама эффект отдачи выражается бессонницей и тревогой
* последействие – сонливость, снижение работоспособности, памяти, внимания, нарушение моторики, головокружение. Характерно для препаратов длительного действия, так как они имеют активные метаболиты, что увеличивает их период полувыведения до 10 часов. Препараты короткого действия не имеют активных метаболитов.

Натрий оксибутират.

Является метаболитом ГАМК, в организме превращается именно в ГАМК.

В зависимости от дозы могут проявляться различные эффекты от седативного до наркозного. Применяются по всем параметрам, но в основном как наркозные.

Малотоксичен, не изменяет структуру сна, даже увеличивает уязвимые фазы сна – быструю и третью стадию медленного сна.

Не вызывает лекарственной зависимости.

Как наркозное средство имеет достоинство: антигипоксант( поэтому используется при операциях на сердце, мозге, для обезболивания родов).

Зольпидем( зопиклон).

Сходны в свойствах, являются самыми новыми, безопасными и дорогими. Обладают еще большей избирательностью на ω – рецепторы.

Зольпидем является агонистом ω1 – рецепторов, уменьшает первую стадию медленного сна и продлевает 3 и 4 стадии медленного сна.

Зопиклон – агонист ω1, 2 – рецепторов.

Особенности действия:

* не влияют на ω – рецепторы ретикулярной формации, то есть не оказывают влияния на быструю фазу сна. Таким образом, нет эффекта отдачи. Практически не изменяют структуру сна
* обладают хорошей фармакокинетикой( быстро начинают действовать)
* эффект непродолжителен, приблизительно равен продолжительности нормального сна
* отсутствие последействия, так как нет материальной кумуляции, как у барбитуратов и активных метаболитов, как у бензодиазепина
* не обладают седативным, миорелаксирующим действием.

Побочные эффекты редки( у зопиклома например сухость, горечь во рту, у золпидема – легкие нарушения памяти и психомоторной координации).

Все снотворные принимают короткими курсами, обязательны «лекарственные каникулы». Необходимо учитывать причину бессонницы для оптимального выбора препарата.

Выбор препарата в зависимости от причины бессонницы:

1. пресомническая( неврастеническая) – нарушен только процесс засыпания. Необходимы препараты короткого действия – нозепам, триазолам, зольпидем. Назначаются при стрессах. Курс лечения – 3 – 7 дней
2. интрасомническая – нарушен весь процесс и засыпание, и структура сна. Назначают препараты продолжительного действия – нитрозепам, флунитрозепам, зопиклон, натрий оксибутират
3. постсомническая( старческая) – укорочение сна с нормальным засыпанием. Нельзя назначать барбитураты, так как они являются индукторами ферментов печени( это ведет к уменьшению содержания витамина Д и К, что приводит к переломам и нарушению свертываемости крови). Сначала предпринимаются попытки установить нормальный режим: не спать днем или назначением растительных препаратов( новопассит, валериана, настойка пиона, карвалол). Если нет улучшений, то назначают дробный курс – ГАМК, зольпидем, зопиклон, иногда бензодиазепин
4. бессонница в результате апноэ
   1. кратковременная( до 10 секунд) остановка дыхания приводит к гипоксии, что ведет к пробуждению
   2. также для храпящих людей( наиболее характерно для пожилых людей и с избыточной массой тела)

не назначают бензодиазепин, так как он угнетает дыхательный центр.

Возможно назначение зопиклома

1. болевая бессонница (психическая и физическая). Необходима этиотропная терапия

**Лекция № 15.**

Противоэпилептические средства.

ЭПИЛЕПСИЯ – грубое заболевание мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками в результате чрезмерных разрядов нейронов и сопровождающееся различной клинической симптоматикой. По распространенности занимает второе место среди неврологических заболеваний. Страдают эпилепсией от 0,5 до 1 % взрослого населения, дети чаще.

«эпилепсия» - схватывание. Ранее считалось, что это внешние причины. Но на самом деле внешние факторы являются лишь пусковыми. Известно, что у людей в результате инфекционных заболеваний мозга, инсультов, родовых травм формируется эпилептогенный очаг. Установлено, что достаточно 7 – 10 нейронов с измененной активностью( пейсмейкеры) для формирования этого очага. Эти нейроны видоизменены и потенциал действия формируется не только входом натрия, но и в основном кальция, что ведет к залповой активности и при наличии повышенной судорожной готовности мозга может возникнуть приступ. Внешний фактор, который приводит к формированию очага в ЦНС, и внутренний фактор – повышенная судорожная активность. ПСТ определяется постоянством тормозных систем в ЦНС, которое генетически детерминировано. Выделяют структуры, препятствующие распространению активности из очага на здоровые зоны. Это структуры с хорошо развитым внутрицентральным торможением – мозжечок, ретикулярная формация моста, хвостатое ядро, латеральное ядро таламуса. Структуры, легко вовлекаемые в судорожную активность: лимбическая система( особенно гиппокамп , который имеет самый низкий судорожный порог), ретикулярная формация среднего мозга, медиальные ядра таламуса.

Виды судорожных и бессудорожных припадков:

1. генерализованные приступы. Могут быть судорожными и бессудорожными, но всегда протекают с потерей сознания.
   1. Судорожные припадки генерализованные

А) большой судорожный припадок Grandmal, тоникоклонический. Стадии – аура – может быть двигательной, обонятельной, характеризуется необычными ощущениями, далее сознание утрачивается

Б) тонические судороги, утрата сознания, больной вытягивается. Длится до 40 секунд.

В) клонические судороги – поочередное сокращение и расслабление мышц

Г) эпилептическая кома, которая переходит в сон, после пробуждения ретроградная амнезия. Если такие припадки следуют один за другим или очень длительный припадок, то это эпилептический статус, необходимо немедленное введение бенздиазепама. В других случаях не приводят медикаментозного лечения.

1. Бессудорожные формы генерализованных припадков

А) абсанс – petit mal – утрата сознания на несколько секунд, наиболее просты по картине. Чаще возникают в детском возрасте с очень большой частотой, иногда до 100 в сутки, на электроэнцефалограмме медленные волны.

Б) психомоторные эквиваленты – нарушение сознания и автоматизма действий, немотивированные и неосознанные поступки( несколько минут, часов). Когда человек приходит в себя наблюдается амнезия, трудно поддаются лечению.

1. миоклонус эпилепсия. Кратковременные судорожные подергивания отдельных групп мышц, очень часто сочетаются с большими судорожными припадками. Носит семейно – наследственный характер и характеризуется резким снижением интеллекта. Эпилептоидный тип – навязчивый, сутяжный.
2. парциальные( простые), фокальные судороги. Не утрачивается сознание, но на высоте приступа они могут переходить в генерализованные.

Классификация противоэпилептических препаратов по химической структуре:

1. производные барбитуровой кислоты – фенобарбитал, бензонал
2. производные гидантоина – дифенин
3. производные пиримидина – гексамидин
4. производные оксазолидиндиона – триметим( почти не применяется)
5. производные сукцинимида – этосукцимид( применяют в основном с триметином)
6. производное бензодиазепина – клоназепам, сибазон( применяют для купирования статуса и лечения миоклонус эпилепсии)
7. производные дибензазепина – карбамазепин( тегретол)
8. производные вальпроевой кислоты – вальпроат натрия и другие соли( ацедипрол)
9. агонисты ГАМК – габапентин, вигабатрин
10. антагонисты ВАК – ламектал( ламотриджин)

классификация по механизму действия:

1. средства, которые вызывают модификацию ионных токов
   * влияют на натриевые каналы – дифенин, карбамазепин, окскарбазепин, гексамидин, ацедипрол( вальпроат)

все эти препараты обладают способностью пролонгировать состояние инактивации натриевых каналов. Не влияют на открытые и закрытые каналы. В эксперименте эти препараты эффективны на модели максимального электрошока, следовательно, они эффективны в клинике при большом судорожном припадке.

Каждый из препаратов обладает дополнительными свойствами:

1. дифенин способен облегчать выход натрия за счет активации К – Nа – АТФ – азы, что затрудняет образование потенциала действия
2. вальпроаты, карбамазепин, дифенин обладают способностью снижать поступление кальция по кальциевым каналам, что важно для клеток эпилептогенного очага
3. дифенин обладает способностью блокировать один из подтипов рецепторов для возбуждающих аминокислот. Влияние дифенина на ионные каналы позволяет использовать его как противоаритмическое действие

побочные эффекты:

1. не обладает ярко выраженным седативным действием на ЦНС
2. индуктор ферментов печени
3. нистагм
4. диплопия
5. головокружение, атаксия
6. гиперплазия десен

карбамазепин имеет стереохимическое сходство с дифенином. Особенность: обладает психотропной активностью, антидепрессивный компонент, противотревожный, антиманиакальный, антипсихотический компоненты.

Обладают способностью влиять на пресинаптические натриевые каналы, при этом наблюдается уменьшение выделения возбуждающих аминокислот и на постсинаптических мембранах натриевых каналов, препятствуя формированию потенциала действия. Он является эталонным средством при невралгии тройничного нерва. Механизм обезболивающего действия при этом обусловлен ограничением распространения высокочастотных импульсов по аксону и нарушением передачи в ядре тройничного нерва.

* 1. Средства, влияющие на кальциевые каналы – этосукцимид, вальпроаты. Используются при абсансах.

Их эффект реализуется на кальциевые каналы таламуса Т типа. Блокируя их, препараты нарушают циркуляцию импульсов по таламокортикальному пути. В этих нейронах локализуются водители ритма, ответственные за возникновение абсансов. Блокируя вход кальция, эти препараты угнетают активность самого очага, тогда как большинство других противоэпилептических средств влияет на распространение патологических импульсов.

Этосукцимид активирует фермент глутаматдекарбоксилазу, способствует утилизации, разрушению глутамата. В эксперименте он эффективен при судорогах, вызванных коразолоном. В клинических условиях этот препарат эффективен при абсансах. Применение этосукцимида может снизить порог возникновения больших судорожных припадков, поэтому вместе с ним назначают средства, которые эффективны при большом судорожном припадке.

Эффекты:

* + Угнетает кроветворение
  + Слабость
  + Утомляемость
  + Головокружение
  + Диспепсические расстройства
  + Неблагоприятное влияние на почки

1. средства, влияющие на ГАМК – ергическую систему ЦНС
   1. производное барбитуровой кислоты – фенобарбитал. Эталонный препарат. Они блокируют эффекты, опосредованные ВАК – особенно на АМПА – рецепторы. В концентрациях больших, чем терапевтические блокируют вход натрия и кальция по своим каналам( кальций через свои каналы L и М типов).
   2. Производные бензодиазепина – клоназепам, сибазон, лоразепам. Клоназепам наиболее эффективен при абсансах и миоклонусах эпилепсии. Оказывает седативное действие, снижает страх, тревогу, снимает психическое напряжение.

Сибазоном купируют эпилептический статус.

* Производные вальпроевой кислоты. Механизм действия – множественный спектр действия. Основной механизм – это повышение ГАМК – ергической передачи, которая заключается во влиянии на обмен. Препараты способны блокировать ГАМК – трансаминазу, активировать глутаматдекарбоксилазу( обеспечивает синтез ГАМК из глутамата), что приводит к увеличению уровня ГАМК. Оказывают влияние на проницаемость ионов калия, то есть калий легче покидает клетку, что ведет к гиперполяризации. Способны воздействовать на натриевые каналы.

Вигабатрин – это необратимый ингибитор ГАМК – трансаминазы, что приводит к увеличению уровня ГАМК. Применяют при парциальных судорогах.

Габапентин – аналог ГАМК. В нем ГАМК связана ковалентной связью с липофильным циклогексановым кольцом. Это непрямой ГАМК – миметик, то есть усиливает высвобождение ГАМК. Эффективен при парциальных судорогах, психомоторных эквивалентах. Обладает обезболивающим эффектом и некоторым противотревожным( анксиолитическим).

Общий недостаток всей группы – седативный эффект.

1. средства, устраняющие избыточное воздействие ВАК.

Ламотриджин – это производное фениатриазина. Первоначально был синтезирован как антифолатное средство. Главное действие – это влияние на пресинаптические натриевые каналы, уменьшается вход натрия, снижается выброс глутамата, который через свои рецепторы АМРА уменьшает влияние на вход кальция и натрия в нейроны и уменьшает распределение эпилептогенной активности на здоровые органы. Влияет на малые припадки, обладает нейропротекторным действием.

Классификация по клиническому применению:

1. генерализованный судорожный припадок – карбамазепин, фенобарбитал, дифенин, гексамидин, вальпроаты, ламотриджин
2. психомоторные эквиваленты – габапентин, клоназепам, карбамазепин, фенобарбитал, дифенин, гексамидин, вальпроаты, ламотриджин
3. парциальные судороги – вигабатрин, габапентин, клоназепам, карбамазепин, дифенин, фенобарбитал, гексамидин, вальпроаты, ламотриджин
4. абсансы – этосукцимид, вальпроаты, клоназепам, ламотриджин
5. миоклонус эпилепсия – ацедипрол, клоназепам, сибазон
6. эпилептический статус – бензодиазепины( для купирования), сибазон, , клоназепам, лоразепам, для внутривенного введения соли натрия( фенобарбитал натрия и дифенин натрия)
7. препараты широкого спектра действия( для всего кроме большого припадка) – вальпроаты, клоназепам

побочные эффекты:

1. седативный, снотворный, депрессогенный, привыкание – характерны почти для всех препаратов, усиливающих эффекты ГАМК
2. ухудшение миестических функций( обучаемость, память, внимание) – характерно для большинства. Для некоторых возможно развитие психотических эффектов при длительном применении
3. нейротоксичность – диплопия, нистагм, головокружение, атаксия – характерно для дифенина, фенобарбитала, карбамазепина, клоназепама
4. привыкание( метаболическая толерантность) – инактивация витаминов Д и К. характерно для средств – индукторов ферментов печени – это фенобарбитал, дифенин, бензодиазепины, гексамидин
5. осложнения со стороны крови: лейкопения, апластическая анемия, тромбоцитопения. Вызывают этосукцимид, вальпроаты, карбамазепин, дифенин. Может развиваться макроцитарная анемия при применении средств с антифолатной активностью – фенобарбитал, дифенин, иксамедин, ламотриджин.

Специфический побочный эффект дифенина – гиперплазия десен. Профилактика – гигиена и употребление витамина С и глюконата кальция.

Анальгетики.

Это средства, которые обладают способностью избирательно подавлять чувство боли при резорбтивном применении, не выключая сознание.

По механизму действия делятся на:

1. центрального действия( наркотические). Вызывают лекарственную зависимость.
2. анальгетики периферического действия( нестероидные противовоспалительные средства - НПВС)

наркотические анальгетики

устраняют формирование болевого шока.

Пути проведения боли:

* боль воспринимается и распространяется благодаря ноци – рецепторам( ноцицептивная система). Начинается с рецепторов, воспринимающих воздействие сильных и сверхсильных раздражителей. Далее этот импульс по афферентным волокнам поступает в задние рога спинного мозга, где происходит переключение с первого болевого нейрона на второй. Дальше возбуждение идет по:
  + восходящим афферентным трактам к ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, базальным ганглиям, лимбической системе, коре больших полушарий. Совместное возбуждение этих структур ведет к восприятию боли с соответствующими эмоциями и негативными реакциями.
  + Передача возбуждения на мотонейроны спинного мозга - реакция отдергивания
  + Передача импульсов на нейроны боковых рогов, в результате чего активируется симпатическая нервная система. Идет повышение артериального давления, тахикардия, мидриаз.

Вся ноцицептивная система делится на специфическую и неспецифическую.

Специфическая включает в себя специфические рецепторы, задние рога спинного мозга, специфические ядра таламуса( идет суммация болевого импульса), заднюю центральную извилину – это малонейронный быстрый путь и возбуждение не сопровождается эмоциями и отвечает на вопрос «где болит?»

Неспецифическая система. Любые рецепторы, задние рога спинного мозга, ретикулярная формация среднего мозга, гипоталамус, все отделы коры – это многонейронный путь, сопровождается эмоциями и отвечает на вопрос «как болит?»

**Лекция №16.**

В тесной взаимосвязи с ноцицептивной системой работает антиноцицептивная система. Ее центром считают ядра среднего мозга( околопроводящее среднее вещество), продолговатый мозг( ядра Гива), через которые по нисходящим путям импульсы передаются в задние рога спинного мозга и регулируют их активность.

Медиаторы – серотонин, норадреналин, главные пептиды( энкефалины – метионин и лейцин, β – эндорфин, динорфин, эндоморфин).

К ним существуют опиоидные рецепторы:

1. 1- ого типа – μ – рецепторы
2. 2 – ого типа – δ – рецепторы
3. 3 – его типа – κ – рецепторы

каждый из этих типов делится на подтипы: κ – 1,2,2; δ – 1, 2; μ – 1,2.

Эти рецепторы расположены в ЦНС на всех этапах проведения боли. Могут быть пре – и постсинаптическими. Возбуждение пресинаптических рецепторов приводит к стабилизации мембран и уменьшению выделения медиаторов боли( они расположены на аксонах нейронов). Возбуждение постсинаптических нейронов( на теле нейрона) приводит к их гиперполяризации и нарушению проведения болевого импульса за счет стабилизации мембраны.

Функционирование опиоидных рецепторов:

* полагают, что все опиоидные пептиды возбуждают свой рецептор через Gi – белок, уменьшая активность аденилатциклазы и уменьшая наработку в клетке цАМФ, что приводит к уменьшению образования ганглиозидов.
* μ и δ – рецепторы сопряжены с калиевыми каналами. При этом их возбуждение ведет к активации калиевых каналов, осуществляется выход калия и гиперполяризация.
* к – рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами, и их возбуждение приводит к блокаде кальциевых каналов, что препятствует формированию потенциала действия.

Все опиоидные рецепторы локализованы не только на путях проведения боли, но гораздо шире.

Локализация и функции опиоидных рецепторов:

1. μ – рецепторы. Их эндогенным лигандом является эндорфин. Структуры локализации: таламус, кора, миндалины, околопроводящее серое вещество, задние рога спинного мозга.

Эффекты:

* 1. супраспинальная анальгезия( центральные структуры головного мозга) и спинальная анальгезия( задние рога спинного мозга)
  2. эйфория
  3. седативное действие
  4. лекарственная зависимость
  5. угнетение дыхания
  6. усиление моторики кишечника
  7. миоз
  8. гипотермия

1. δ – рецепторы. Эндогенный медиатор – энкефалины. Локализация: кора больших полушарий, неостриатум, ствол мозга, гипоталамус, задние рога спинного мозга.

Эффекты:

* супраспинальная анальгезия и спинальная анальгезия.
* Гипотермия
* Угнетение дыхания

1. к – рецепторы. Возбуждение этих рецепторов вызывает дисфорию, психотомиметический эффект, анальгезию, миоз, спазм гладких мышц, угнетение дыхания и усиление диуреза.

Все наркотические анальгетики являются экзогенными веществами, имитирующими эффект эндогенных пептидов, оказывающих анальгезирующее действие.

Морфин – основной алкалоид мака снотворного. В молочке этого мака содержится до 10% морфина.

В опии, получаемом из молочка мака снотворного, содержится 2 группы алкалоидов:

* производные фенантрена – морфин, кодеин. Полусинтетическими являются – метилморфин, этилморфин и героин( ацетилированный морфин)
* производные изохинолина – папаверин( не обладает анальгетической активностью, только устраняет спазм гладких мышц) и наркотин( не обладает наркотическими свойствами).

Классификация по сродству к рецепторам:

* полные агонисты – возбуждают все подтипы рецепторов.
  + Производные фенантрена – морфин, кодеин, метилморфин, промедол( синтетический продукт, наиболее частый заменитель морфина), фентанил, перитрамид
  + Производные циклогексанола – трамадол( трамал)
* частичный агонист μ – рецепторов и антагонист к – рецепторов – бупренорфин
* агонисты – антагонисты( агонисты к и антагонисты μ) - пентазоцин, буторфанол, напбуфен( все три используют в качестве анальгетиков), налорфин( раньше использовался при отравлениях как антагонист μ - рецепторов)
* полные антагонисты – налоксон( действует коротко 2 – 3 часа, эффект наступает через минуту после введения внутривенно или внутримышечно), налтрексон( можно использовать внутрь, действует 36 часов и более, но в основном используется для лечения опиоидных наркоманий)

морфин – агонист всех подтипов рецепторов( μ>κ=δ). Действует 3 – 4 часа. Эффекты морфина:

1. обезболивающее действие складывается из угнетения проведения боли в центральной части афферентного пути, потенцирует эффект местных анальгетиков, а также изменяет эмоциональные оценки боли и реакции на боль.

Механизм:

* 1. прямое возбуждение опиатных пре – и постсинаптических рецепторов в задних рогах спинного мозга
  2. ро

результатом 1 и 2 компонентов является увеличение порога болевой чувствительности

* возбуждение μ и κ – рецепторов таламуса ведет к нарушению суммации болевых импульсов. А значит в малых дозах морфин лучше устраняет тупую, ноющую боль( где необходим процесс суммации), нежели острую регулярную. В больших дозах подавляет любую боль. Увеличивает порог болевой чувствительности.
* Устраняет вегетативные реакции( при воздействии на таламус)
* Эйфория, успокаивающее действие

1. прочие эффекты морфина

|  |  |
| --- | --- |
| Угнетающее действие | Стимулирующее действие |
| Анальгезия | Эйфория( за счет воздействия на μ - рецепторы) |
| Седативное | Центр глазодвигательного нерва: миоз – это центральный эффект |
| Угнетение дыхания | Стимуляция центров блуждающего нерва – брадикардия |
| Угнетение дыхательного центра( снижение его чувствительности к оксиду углерода) | Гипоталамические центры – увеличение секреции пролактина, увеличение секреции антидиуретического гормона |
| Кашлевой центр( применяется при сухом кашле) | Триггерная хона рвотного центра |
| Угнетение рвотного центра |  |
| Центр терморегуляции( гипотермия) |  |
| Снижение продукции гонадотропных гормонов |  |

1. периферические эффекты

* угнетение перистальтики
* снижение секреции желез желудка
* увеличение тонуса сфинктеров
* увеличение тонуса гладких мышц( бронхи)

морфин и этилморфин являются либераторами гистамина.

Все эти периферические эффекты дают в итоге обстипацию – запор. Эти эффекты можно отнести к побочным.

ПРОМЕДОЛ.

По анальгетической активности уступает морфину в 3 – 4 раза. Используют парентерально и внутрь. Реже вызывает тошноту, рвоту, реже угнетает дыхательный центр, снижает тонус мочеточников( используют при почечной колике), снижают тонус бронхов, все остальные гладкомышечные органы – спазм. Способствует раскрытию шейки матки( можно использовать для обезболивания родов).

ФЕНТАНИЛ.

В 100 – 300 раз сильнее морфина. Действует кратковременно – 20 - 30 минут, применяют внутривенно. Способен повышать тонус скелетных мышц( деревянная грудная клетка), сильнее морфина угнетает дыхательный центр, часто вызывает брадикардию( устраняется атропином). Часто используют для нейролептальгезии( совместное применение фентанила и коротко и сильно действующего нейролептика дроперидола).

Дроперидол + фентанил = таламонал

Таламонал используют при операциях на мозге( не выключается сознание).

БУПРЕНОРФИН.

Оказывает более выраженное действие, чем морфин в 20 – 60 раз, так как он медленно диссоциирует через связи с рецепторами и действует длительно, меньше действуя на ЖКТ. Не повышает давление в желчном пузыре, обладает меньшим наркогенным потенциалом, вследствие чего легче протекает абстиненция. Используют сублингвально или парентерально.

ПЕНТАЗАЦИН.

В 2 – 3 раза слабее морфина, хорошо переносится, но может быть тошнота, рвота, угнетение дыхания. Не вызывает эйфории( не действует на мю - рецепторы), при внутривенном введении повышает давление, вызывает тахикардию, то есть усиливает высвобождение норадреналина периферическими симпатическими нервными волокнами. Может спровоцировать абстинентный синдром( так как антагонист мю - рецепторов)

БУТОРФАНОЛ.

В 5 раз сильнее морфина, но имеет более низкий наркогенный потенциал. Используется у онкогенных больных, при почечных коликах.

НАПОКСАН.

Устраняет все эффекты морфина. Применяется только при отравлении( конкурентный антагонист). Может быть абстинентный синдром( преципитированный, то есть вызванный) у морфиниста. Действует 2 – 4 часа, используют парентерально.

НАПРИКСОН.

В 2 раза активнее налоксана. Действует 24 – 48 часов, применяют энтерально. Чаще для лечения наркомании, чем как средство скорой помощи при отравлениях.

**Лекция № 17.**

Психотропные средства.

1952 г. – был открыт первый нейролептик в лаборатории Лабали.

Основные группы психотропных лекарственных средств

1. нейролептики( антипсихотические). Применяются при грубых расстройствах психики. Их основное свойство – способность устранять бред и галлюцинации( продуктивную симптоматику), а также обладают психоседативным действием
2. транквилизаторы( анксиолитики). Применяются при «пограничных» расстройствах психики. Устраняют тревогу, страх, внутреннее напряжение, излишнюю эмоциональную насыщенность, а также обладают психоседативным действием
3. антидепрессанты. Устраняют депрессию или патологически сниженное настроение. Иначе это называется тимолептическое действие( то есть повышающее настроение). Также обладают психоседативным или психостимулирующим действием
4. нормотимические средства. Применяют для лечения маний( вариантов маниакально – депрессивного синдрома). В основном являются препаратами лития.
5. психостимуляторы. Повышают уровень умственной и/или физической работоспособности. Временно отодвигают наступление утомления и потребность во сне, истощение.
6. ноотропы. Повышают только умственную работоспособность только при наличии органических поражений мозга
7. психотомиметики. Вызывают нарушения психической функции( ЛСД, каннабиоиды).

Нейролептики.

Устраняют бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение. Имеют большое значение в лечении шизофрении, психозов любой этиологии.

Классификация нейролептиков по химическому строению

* производные теофиназина
  + алифатического ряда – аминазин, левомепромазин
  + пиперазиновые производные – трифтазин, фторфеназин( деканоат – сверхдлительного действия до 7 дней), этаперазин
  + пиперидиновые производные – перициазин, тиоридазин
* производные бутирофенона – галоперидол, дроперидол
* производные тиоксантена – хлорпротиксен
* производные бензамида – сульпирид
* производные бензодиазепина – клозапин( азалептин)
* производные бензизоксазола – рисперидон

фармакологические эффекты и

механизмы действия нейролептиков.

Являются блокаторами почти всех рецепторов в ЦНС( дофаминовых, альфа – адренорецепторов, М – холинорецепторов, Н1 – гистаминовых, 5НТ - серотониновых).

ГЛАВНЫЙ ЭФФЕКТ – АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Проявляется способностью блокировать бред и галлюцинации. Основной механизм их действия связан со способностью блокировать дофаминовые и 5НТ - 2А – рецепторы.

Дофамин широко распространен в ЦНС. Имеется три системы, в которых дофамин является определяющим медиатором:

1. нигростриатный путь( черная субстанция, аксоны которой образуют нейроны в полосатом теле). (До 80% всего мозгового дофамина). Регулирует произвольные движения ( особенно вентральная часть хвостатого ядра) и адекватное поведение( ростральная часть хвостатого ядра)
2. мезолимбический и мезокортикальный. Эти системы регулируют эмоции, мотивации, поведение человека
3. тубероинфундибулярный( гипоталамо - гипофизарный). Регулирует секрецию пролактина – гормона роста.

Существует 5 подтипов дофаминовых рецепторов( Д1, Д2 и т. д.). но по функциональному критерию делятся на 2 подтипа:

* 1. Д1 – подобные( Д1 и Д5) – функционируют через Gs – белок, приводя к активации аденилатциклазы и накоплению к клетке цАМФ. Нейролептики их блокируют, но их активность не коррелирует с активностью рецепторов.
  2. Д2 – подобные( Д2, Д3, Д4) – функционируют через Gi – белок, уменьшая уровень цАМФ в клетке. Участвуют в пре – и постсинаптическом торможении через блокаду кальциевых каналов и активацию калиевых каналов.

Почти все нейролептики блокируют Д2 – рецепторы.

Д4 рецепторы располагаются в коре лобных долей и среднем мозге

Данной группе препаратов свойственны сопутствующие эффекты, связанные с блоком дофаминовых рецепторов:

* противорвотное, противоикотное действие( так как идет блок Д2 – рецепторов триггерной зоны рвотного центра на дне 4 – ого желудочка). Эффективны при рвоте центрального генеза( беременность, лучевая болезнь, отравление сердечными гликозидами)
* повышение секреции пролактина( блок Д2 – рецепторов гипоталамо – гипофизарной системы). Приводят к аменореи у женщин, гинекомастии у мужчин, бесплодию.
* экстрапирамидные расстройства( ЭПР). Иначе называют лекарственным паркинсонизмом. Из – за блока Д2 – рецепторов вентральной части хвостатого ядра. Наиболее частое осложнение, вызванное данными лекарственными препаратами.

Атипичные нейролептики.

Обычно чем более выражен антипсихотический эффект, тем более выражены экстрапирамидные расстройства.

Атипичные нейролептики имеют выраженный антипсихотический эффект, но минимальные экстрапирамидные расстройства. Это азалептин и рисперидон.

Это обусловлено иным механизмом антипсихотического действия. Так клозапин избирательно действует на рецепторы мезолимбической и мезокортикальной систем, слабо влияя на Д2 – рецепторы нигростриатума. Также сказывается его влияние на серотониновые рецепторы.

Рисперидон действует преимущественно на 5НТ – рецепторы, но влияет и на Д2 – рецепторы, то есть в терапевтических дозах мало вызывает экстрапирамидные расстройства.

* психоседативное действие – вследствие блока Н1 – гистаминовых рецепторов, альфа – адренорецепторов и М – холинорецепторов. Устранение психомоторного возбуждения, вызов безразличия ко внешним раздражителям( в основном связано с блоком альфа – адренорецепторов ретикулярной формации среднего мозга).

С этим эффектом сопряжено гипотензивное действие( очень сильное до ортостатического коллапса – при этом нельзя вводить адреналин), гипотермическое( снижение температуры ниже нормы). Это связано с угнетением центра терморегуляции, и как следствием увеличением, как теплоотдачи, так и уменьшением теплопродукции.

* потенцированное действие наркозных, снотворных, анальгетиков.
* миорелаксирующее действие. Механизм центральный, вследствие устранения влияний ретикулярной формации как восходящих путей на двигательные отделы, так и нисходящих путей на мотонейроны спинного мозга
* вегетативные реакции. Уменьшение секреции всех желез, затруднение мочеиспускания.

Нейролептики обладают всеми этими эффектами, но среди них есть те, у которых превалируют дофаминоблокирующие действие – они называются антипсихотическими. У другой группы превалирует блок альфа – адренорецепторов, М – холинорецепторов и Н – гистаминовых – эта группа называется психоседативными средствами. На этом построена их клиническая классификация.

Психоседативные – аминазин, левомепромазин, пиперазин, дроперидол, тиоридазин

Антипсихотические – трифтазин, фторфеназин, этаперазин, сульпирид, рисперидон.

Начинают лечение антипсихотическими, затем переходят на Психоседативные.

Показания к применению:

1. психозы – грубые расстройства психики
2. купирование психомоторного возбуждения( реактивные психозы при травмах, интоксикациях и т. д.)
3. нейролептаналгезия. Применение нейролептиков совместно с анальгетиками вместо наркоза. При этом не выключается сознание, резко не изменяется кислотно-щелочное равновесие крови, но достигается обезболивание и снижение давления. Часто применяют у детей. Чаще всего аминазин + фентанил или дроперидол + фентанил( таламонал).
4. при нарушении поведения у детей, подростков. Как правило нейролептики с антидепрессивным компонентом в спектре действия( перициазин, тиоридазин).
5. в составе литических смесей перед операциями на сердце, головном мозге, крупных сосудах( для понижения температуры используется).
6. тошнота, рвота, упорная икота. Чаще всего применяют этаперазин, сульпирид.
7. гипертонические кризы с явлениями энцефалопатии. Дроперидол внутривенно.
8. самостоятельное обезболивающее действие есть в спектре действия левомепромазина, который используют при невралгии тройничного нерва, опоясывающем герпесе, болезненных мышечных спазмах.
9. при лечении лекарственной зависимости
10. травматический или ожоговый шок. Применяют после восполнения ОЦК, для снятия спазма прекапиллярных сфинктеров.

Побочные эффекты

Являются продолжением терапевтических эффектов, обусловлены очень широким спектром действия.

* Экстрапирамидные расстройства. Наиболее выражен у антипсихотических лекарственных средств. Наблюдаются у 20 – 30% больных. При длительном курсе лечения наблюдаются поздние дискинезии( подергивание мышц лица, шеи, языка). Минимальные экстрапирамидные расстройства вызывают атипичные нейролептики.

Для коррекции этих эффектов НЕ применимы мидантан, леводопа, леводопа с карбидопой. То есть препараты, повышающие уровень дофамина эффективны при лечении не лекарственного паркинсонизма.

Используют центральные холиноблокаторы( циклодол, тропоцин). Они являются препаратами выбора при лечении лекарственного паркинсонизма.

* Эндокринные нарушения. Снижение продукции половых гормонов, что ведет к импотенции, бесплодию, аменореи, гинекомастии. Снижение секреции ТТГ, СТГ, АКТГ.
* Нарушения со стороны сердечно – сосудистой системы – снижение артериального давления до ортостатического коллапса
* Вегетативные расстройства прочие – сухость во рту, запоры и т. д.
* Гепатотоксическое действие( в основном производные фенотиазина)
* Аллергии( в основном на фенотиазин)
* Агранулоцитоз( в основном клозапин )
* Осложнения со стороны глаз( помутнение хрусталика у 20 – 30 % больных)
* Злокачественный нейролептический синдром( синдром злокачественной гипертермии). Чаще всего при применении флуфеназина, галоперидола. Клинические признаки – ригидность мышц, ацидоз, учащение дыхания, повышение температуры, быстрое наступление комы.

Купируют синдром дантролентом( препятствует высвобождению кальция их саркоплазматического ретикулума), а также агонистами дофамина – бромкриптин, сибазон.

**Лекция № 18.**

Транквилизаторы – анксиолитические средства.

Термин транквилизатор появился в 1810 г. Группа лекарственных препаратов разработана в 1955г. Стали очень популярными препаратами, в год их съедают около 50 миллиардов таблеток.

Транквилизаторы применяют при неврозах и невроподобных состояниях – это не грубые расстройства, а функциональные. Это состояние может возникнуть практически у каждого здорового человека в сложной жизненной ситуации.

Еще их называют стресс протекторами.

Побочные эффекты:

* нарушение точности движений, координации
* невозможность самому справляться со стрессом

Невроз – это психогенное( конфликтного характера) функциональное нервно – психическое нарушение, при котором отсутствуют психотические расстройства и не нарушается способность руководить своим поведением.

Все транквилизаторы классифицируются по спектру их действия:

1. психоседативные ( сильные) – группа бензодиазепинов: хлозепид( элениум), сибазон( седуксен, диазепам), лоразепам, феназепам( очень сильное средство, способно подавлять психотический компонент), альпразолам( хорошо подавляют панические состояния)
2. дневные транквилизаторы( анксиоселективные). Делят на подгруппы по химическому строению:
   * производные бензодиазепина – мезапам
   * модифицированное производное бензодиазепина – тофизопам
   * производное октандиона – мебикар
   * производное азопирона – буспирон

Седативные – транквилизаторы, которые обладают сильным, быстрым противотревожным действием и, сопутствующими ему психоседативным и миорелаксирующим эффектами. Плохо влияют на точность, координацию движений, скорость, умственную и физическую работоспособность.

Дневные транквилизаторы – не нарушают координацию движений, быстроту реакции, не обладают выраженным миорелаксирующим действием при наличии выраженного противопсихотического действия. Не сильно влияют на умственную и физическую работоспособность.

Механизм действия транквилизаторов.

Механизм действия всех бензодиазепинов связан с их влиянием на комплекс бензодиазепин – ГАМК – А – Cl – канал.

ГАМК – А – рецептор, управляющий работой хлорного канала, состоит из трех субъединиц – ά, β, γ.

ГАМК взаимодействует с α и β – субъединицами, при этом открывается хлорный канал, что приводит к гиперполяризации.

γ – субъединица – это модулятор чувствительности α и β – субъединиц к своему медиатору.

Бензодиазепин взаимодействует со своими бензодиазепиновыми рецепторами – это и есть γ – субъединиц, которые повышают чувствительность α и β – субъединиц к ГАМК, при этом увеличивается частота открытия хлорных каналов( то есть время их нахождения в открытом состоянии), что приводит к гиперполяризации и развитию торможения. Таким образом, бензодиазепины – это аллостерические регуляторы ГАМК – А – рецепторов.

ω2 – рецепторы расположены в: лимбической системе( эмоциональное состояние), коре больших полушарий, ретикулярной формации( отвечают не на все транквилизаторы, то есть немного отличаются), спинной мозг.

ω1 – в основном локализованы в мозжечке.

Со всеми этими рецепторами могут вступать во взаимодействие экзогенные и эндогенные лиганды, которые можно разделить на:

1. агонисты – вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью( вызывают ответ). Это препараты бензодиазепинового ряда.
2. антагонисты – вещества, обладающие аффинитетом, но не обладающие внутренней активностью. Флумазенил является конкурентным антагонистом бензодиазепинов, может применяться при отравлениях транквилизаторами( нужно их многократное введение).
3. инверсные( обратные агонисты) – вещества, которые связываясь с бензодиазепиновыми рецепторами могут вызывать тревогу, страх, внутреннее напряжение. Называются β – карбаминами – продукты обмена серотонина( медиатор настроения).

Эффекты транквилизаторов

* психотропного действия
  1. анксиолитические( противотревожные) – способны устранять, страх, тревогу, эмоционально насыщенные переживания. Этот эффект обеспечивается взаимодействием с ω2 – рецепторами лимбической системы, коры больших полушарий. Наиболее сильные препараты: феназепам, сибазон, хлозепид, лоразепам
  2. психоседативного действия. Характерен только для первой подгруппы, проявляется в способности устранять чрезмерное возбуждение, двигательную активность, а также способны потенцировать действие наркозных анальгетиков, спирта этилового. Механизм действия связан со взаимодействием с ω2 – рецепторами, локализованными в ретикулярной формации среднего мозга. Этот психоседативный эффект отличается от психоседативного эффекта у нейролептиков, у которых эмоционально – сковывающее действие, а у транквилизаторов – эмоционально – нормализующее.

Буспирон не обладает психоседативным действием, так как не влияет на ω – рецепторы, а анксиолитический эффект связан со способностью быть частичным агонистом 5НТ1А – рецепторов серотонина. Обладает способностью блокировать пре – и постсинаптические Д2 – рецепторы дофамина.

5НТ1А локализованы в лимбической системе ядер шва, которые также вовлечены в развитие реакций страха, тревоги.

Эффект у буспирона развивается через две – три недели. Нельзя использовать для купирования. Не вызывают миорелаксирующего эффекта, снотворного, противосудорожного, не вызывает лекарственной зависимости.

Его побочные эффекты: тахикардия, бессонница, сухость во рту, запоры, тошнота.

Так как он частичный агонист у некоторых пациентов может вызывать чувство страха, тревоги.

1. Активирующее действие. Свойственно только дневным транквилизаторам, особенно в малых дозах, хорошо выражен у тофизопама.

Проявляется активирующий компонент в способности препарата облегчать проблему выбора, увеличивает решимость, стремление к лидерству, то есть устраняется сковывающее влияние страха, тревоги.

* нейровегетотропная активность( характерно для психоседативных). Эта активность складывается из ряда действий:

1. гипногенное действие – обусловлено воздействием на ω2 – рецепторы ретикулярной формации( ослабление ее влияния). Проявляется действие ускорением засыпания, уменьшается количество спонтанных пробуждений, увеличивается время сна, существенно не нарушают сон.
2. Противосудорожное действие. Можно купировать все виды судорог – травматические, инфекционные( сибазон). А клоназепам используют для лечения, а не для купирования.
3. Миорелаксирующее действие – обусловлено усилением тормозных влияний вставочных ГАМК – ергических синапсов на мотонейроны спинного мозга, а также снижением исходного уровня влияний ретикулярной формации на мотонейроны. Механизм – центральная миорелаксация. Этот эффект может быть использован как терапевтический для лечения некоторых видов спастичности, боли.

Показания к применению

1. неврозы и неврозоподобные состояния( заикание, анорексия, некоторые формы энуреза)
2. в терапии многих заболеваний: ИБС, язвенная болезнь, бронхиальная астма, гипертония, климактерический период, для устранения неврогенных эффектов этих заболеваний
3. купирование эпилептического статуса, судорог
4. спастичность мышц при неврогенных заболеваниях
5. бессонница( при обструктивном апноэ противопоказаны)
6. атаральгезия( транквилоанальгезия) – транквилизатор + анальгетик – преимущественно для наркоза( сибазон + фентанил )
7. стрессовая ситуация у людей( лучше дневные транквилизаторы)
8. перед хирургической операцией, перед операцией с местным наркозом, при интубации. Для них характерно влияние антероградной амнезии – забывают все, что было впереди после приема препарата( потеря памяти на текущие события)
9. для уменьшения явления алкогольной абстиненции

Побочные эффекты

* + длительное применение приводит к кратковременному нарушению внимания, памяти
  + утомляемость, сонливость
  + мышечная слабость
  + нарушение психомоторных реакций( особенно характерно для препаратов, имеющих активные метаболиты, например сибазон) 2 часов – эффект может длиться до
  + психическая и физическая зависимость. Психическая физической зависимость выражается в страхе не заснуть, если не принять лекарство. Подтверждением физической зависимости является наличие абстинентного синдрома. Проявляется тревогой, возбуждением, нарушением сна. В тяжелых случаях могут быть судороги, вегетативные расстройства, боли в сердце, особенно при длительном применении. Поэтому назначать эти лекарства следует курсами по 10 – 14 дней с постепенной отменой, уменьшая дозу препарата.
  + Привыкание, толерантность – снижение эффекта при увеличении дозы, метаболическое привыкание, так как являются индукторами ферментов печени

Антидепрессанты

Антидепрессанты – средства, способные устранять депрессию – патологически сниженное настроение, устраняют чувство тоски, безысходности, физическую заторможенность, угнетение мыслительных процессов, у человека под их воздействием возвращается интерес к жизни, активность и оптимизм.

Депрессия характеризуется триадой основных признаков:

* Подавленное угнетенное настроение
* Сниженная психическая активность
* Двигательная заторможенность

Эти симптомы создают ядро заболевания и сопровождаются наслоением других симптомов:

1. Потеря аппетита
2. Нарушение сна
3. Нарушение ритма сердца
4. Ослабление всяческих побуждений, социальная дисфункция

Существует несколько классификаций депрессии по причине возникновения:

* + реактивные( экзогенные) депрессии – до 60%. Возникают при каких – либо сильных психических травмах( потеря близких, серьезная болезнь, глубокое умственное переутомление). Может быть результатом злоупотребления нейролептиками, послеалкогольный синдром
  + эндогенная депрессия – депрессивные компоненты заболевания – шизофрения, старческие депрессии, атеросклеротические, посттравматические

классификация по характеру течения

* астенодепрессивное состояние – характеризуется умственной и физической истощаемостью, чувством апатии, тоски
* тревожнодепрессивное состояние – депрессия, протекающая на фоне тревоги, агрессии, повышения разрядки, озлобленности

Фармакодинамика. Фармакологические эффекты

* антидепрессивный – тимолептический – повышает настроение. Сопутствующие эффекты: психостимулирующий и психоседативный.

Преимущественно воздействует на следующие области:

* + кора больших полушарий
  + лимбическая система
  + некоторые ядра гипоталамуса

механизмом действия является способность вмешиваться в обмен медиаторов в ЦНС – моноаминов – серотонина, норадреналина, адреналина.

Серотонин считается медиатором настроения

Норадреналин – медиатор психического тонуса.

Основная направленность действия – это потенцирование функции моноаминергической системы, но делают это различными способами, именно на этом основана классификация антидепрессантов по механизму действия.

**Лекция № 19.**

Антидепрессанты

Классификация антидепрессантов по механизму их действия

* ингибиторы обратного захвата моноаминов
  + неизбирательные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина( серотонин – медиатор настроения, норадреналин – медиатор психического настроения)

- трициклические антидепрессанты( имипрамин, амитриптилин, азафен)

- тетрациклические( мапротилин) – преимущественно блокирует обратный захват норадреналина

* селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – сертралин, флувоксамин, флуоксетин
* ингибиторы МАО
* необратимые и неизбирательные ингибиторы МАО – ниаламид
* обратимые и избирательные ингибиторы МАО – А – пиразидон, инказан, бефол, моклобемид
* атипичные антидепрессанты( имеют иной механизм действия – блокируют рецепторы серотонина) – тразодон, тианептин.

Неизбирательные ингибиторы захвата моноаминов – трициклические.

Механизм – тормозят обратный захват медиаторов в пресинаптическое волокно, причем трициклические – серотонина, норадреналина и дофамина, а мапротилин – преимущественно норадреналина. В различных структурах мозга увеличивается содержание аминов и происходит возбуждение, в меньшей степени это происходит и на периферии.

Возбуждение серотониновых синапсов при блокаде обратного захвата серотонина приводит к:

* тимоаналептическое действие – улучшение настроения
* ослабление ощущения боли( антиноцицептивная система) – ядра шва( нарушение переключения с первого нейрона на второй).
* увеличенный серотонин контролирует влечения, половое поведение, снижает агрессивность, уменьшает аппетит, облегчает засыпание и регулирует фазы сна
* может вызвать тошноту, рвоту, диарею.

Блокада обратного захвата норадреналина приводит к:

* уменьшение заторможенности
* антиноцицептивное действие
* психостимулирующий эффект
* тремор, тахикардия, снижение антигипертензивного действия октадина
* усиление эффектов других симпатомиметических аминов.

Повышение уровня дофамина приводит к:

* + психомоторная активация
  + противопаркинсонический эффект снижается и эффект нейролептиков

дополнительно:

Кроме серотонино – и адреномиметических эффектов у имипрамина присутствует блокада пресинаптических α2 – адренорецепторов и 5НТ – 1А – ID – рецепторов. Это приводит к нарушению отрицательной обратной связи и усилению выделения, как норадреналина, так и серотонина. Помимо этого у всех трициклических антидепрессантов есть эффект прямой блокады М – холинорецепторов и Н1 – рецепторов гистамина.

Блокада рецепторов гистамина и холинорецепторов приводит к психоседативному действию. Но на периферии блокада этих рецепторов приводит к нарушению зрения( М - холино), повышению внутричерепного давления, сухости во рту, запорам – то есть типичные эффекты М – холиноблокаторов. При аденоме у мужчин это опасно. Блокада Н1: увеличение аппетита, снижение артериального давления, усиление активности противогистаминных средств, алкоголя и т. д.

Избирательные У имипрамина выражено периферическое α – адреноблокирующее действие и прямое спазматическое( папавериноподобное), что приводит к снижению артериального давления при применении данного препарата.

блокаторы обратного захвата преимущественно серотонина.

Препараты второго поколения обладают рядом преимуществ, так как не оказывают влияния на холинергическую и гистаминергическую системы, то есть обладают большим избирательным тимолептическим действием, но у флуоксетина присутствует психостимулирующий эффект. По силе действия они примерно равны трициклическим второго поколения, но имеют:

* большую широту терапевтического действия
* меньше побочных эффектов
* стабильную гемодинамику

МИНУС: избыточное накопление серотонина приводит к возбуждению соответствующих структур в ЦНС и вызывает:

- тошнота, диарея

- нарушение полового влечения

Характерен так называемый серотониновый синдром( криз). Это состояние возникает крайне редко, но может возникнуть, если препараты применить совместно с ингибиторами МАО, так как будет избыточное накопление серотонина. Поэтому между сменой препаратов должно пройти не менее двух недель.

Симптомы криза:

1. метеоризм
2. спастические боли в животе
3. диарея
4. тошнота
5. тремор, мышечный гипертонус
6. подергивание мышц снизу вверх
7. расстройство гемодинамики

При неблагоприятном течении напоминает злокачественный нейролептический синдром, может закончиться летально.

Меры помощи:

1. блокаторы серотониновых рецепторов – ципрогептадин, анаприлин
2. дезинтоксикационная терапия и все, что при нейролептическом синдроме( см. выше)

Неизбирательные и необратимые блокаторы МАО.

Блокируют МАО – А, разрушающую серотонин и норадреналин в ЦНС. МАО – В разрушает фенилэтиламины( тирамин, дофамин) в кишечнике. Блок МАО в ЦНС приводит к накоплению серотонина, норадреналина, дофамина в ЦНС.

Ниаламид – умеренной силы антидепрессивный эффект. У препарата много побочных эффектов в силу неизбирательности его действия – наиболее опасен тираминовый( сырный) криз.

При применении ниаламида нельзя употреблять: сыр, копчености, шоколад, красное вино, то есть все продукты, содержащие тирамин.

Симптомы сырного криза:

* резкое повышение артериального давления, тахикардия
* повышение температуры
* аритмия
* нарушение мозгового кровотока

Меры помощи при сырном кризе:

Убрать эффекты норадреналина: блок кальциевых каналов( нифедипин), α – адреноблокаторы( тропофен, фентоламин) + симптоматическая терапия.

Извращает эффект резерпина – истощает запасы медиатора, вызывая его выброс из гранул и последующее разрушение МАО, а так как МАО заблокирована, то артериальное давление наоборот растет.

Ниаламид гепатотоксичен, так как ингибирует другие ферменты печени; вызывает ортостатическую гипотензию( механизм действия центральный).

Избирательные блокаторы МАО – А.

Блокируют МАО – А преимущественно в ЦНС, то есть у них нет опасности развития сырного криза; отличаются хорошей антидепрессивной активностью; менее токсичны; не обладают М – холиноблокирующим действием; в редких случаях вызывают тошноту, потливость, головокружение, тремор.

- бефол

- пиразидон

- моклобемид

- инказан

Атипичные антидепрессанты.

- тразодон

- тианептин

* оказывают антидепрессивное действие за счет прямого действия на серотониновые рецепторы
* являются агонистами 5НТ1 – рецепторов серотонина.

Эффекты:

1. тимолептическое и дополнительное противотревожное действие
2. нарушают сон
3. тианептин обладает ноотропными свойствами, связано это с усилением выделения ацетилхолина в нейронах гиппокампа и коре больших полушарий.

Показания к применению:

* + любые депрессии, любой этиологии. Делятся на препараты при тревожно – депрессивном синдроме и астено – депрессивном синдроме:
    1. тревожно – депрессивный синдром – амитриптилин, азафен, тразодон, тианептин
    2. астено – депрессивный синдром – имипрамин, инказан, бефол, флуоксетин. Назначают в первой половине дня, так как вызывают бессонницу.
  + Антидепрессанты с регулирующим типом действия - использовать можно при обоих типах депрессивного синдрома – пиразидон;
  + в комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний – пиразидон, тианептин;
  + для уменьшения влечения к алкоголю, облегчения абстинентного синдрома при отмене бензодиазепинов – пиразолон;
  + для облегчения хронических болей( обладают антиноцицептивным действием и устраняют плохое настроение);
  + при функциональном анурезе( за счет М – блокирующего действие расслабление мочевого пузыря и потенцирование влияния адренергической системы на сфинктеры)
  + пиразидон – хороший антиоксидант – используют при гипербарической оксигенации

Побочные эффекты.

Основные группы связаны с их влиянием на нервную систему:

* М – блокирующее действие( сухость во рту, запоры). Особенно выражены у амитриптилина, имипрамина, менее выражены у препаратов второго поколения.
* слабость, сонливость с психоседативным компонентом + бессонница для препаратов с психостимулирующим компонентом( ниаламид)
* психические осложнения – появление тревоги, возможный переход депрессивной фазы в маниакальную. Характерно для антидепрессантов с психостимулирующим компонентом.
* при лечении антидепрессантами, которые обладают быстрым активирующим действием( ингибиторы МАО), может увеличиваться угроза суицидальных попыток, так как быстрее восстанавливается активность больных, а тоска – медленнее.
* диспепсические расстройства – тошнота, рвота, диарея.
* артериальная гипотензия, кардиотоксическое действие, особенно для трициклических антидепрессантов, которые накапливаются в сердечной мышце( их концентрация в ней может быть в 100 раз выше, чем в плазме)
* ортостатическая гипотония – при использовании ингибиторов МАО, особенно ниаламида, а в сочетании с продуктами, содержащими тирамин – сырный криз
* гепатотоксичность, так как ингибируют МАО( ниаламид)
* трициклические антидепрессанты нарушают гемодинамику; имипрамин снижает артериальное давление, вызывает стенокардию, нарушение мозгового кровообращения.

**Лекция № 20.**

Вещества, действующие на исполнительные органы.

Вещества, действующие на сердечно – сосудистую систему:

1. вещества, влияющие на работу сердца
   1. средства при сердечной недостаточности
   2. при нарушениях ритма сердца
   3. при недостаточности коронарного кровообращения
2. средства при патологических изменениях артериального давления
3. при артериальной гипертензии
4. при артериальной гипотензии

Средства при сердечной недостаточности.

* 1. сердечные гликозиды – кардиотонические лекарственные средства, то есть усиливают МОК, а, следовательно насосную функцию сердца и применяются при сердечной недостаточности
  2. средства, уменьшающие преднагрузку( определяется тонусом вен и венозным возвратом) и постнагрузку( сопротивление выбросу крови, определяется тонусом артерий). Для реализации этого терапевтического эффекта используют сосудорасширяющие средства, из которых наиболее часто используют ингибиторы АСЕ.
  3. средства, уменьшающие ОЦК. Это диуретики.

Сейчас чаще используют 2 и 3, так как сердечные гликозиды очень опасны.

Сердечные гликозиды.

Это сложные безазотистые соединения растительного происхождения, оказывающие высокоизбирательное действие на сердце и используются для лечения сердечной недостаточности.

Относят к кардиотоникам, то есть на здоровое сердце эти препараты не влияют.

Причины сердечной недостаточности:

1. воспалительные заболевания сердца
2. недостаточность кровообращения сердца
3. клапанные пороки

сердечная недостаточность характеризуется изменением гемодинамики в целом. Основной параметр – изменение ударного объема( МОК = ударный объем \*ЧСС). Как следствие возникает рефлекторная тахикардия, при этом растет потребность сердца в кислороде, МОК падает, компенсаторно увеличивается ОЦК, венозное давление растет. Наблюдается ухудшение насыщения крови кислородом, что приводит к одышке, иногда цианозу, растут периферические отеки, увеличивается артериальное давление за счет гипоксической стимуляции сосудо – двигательного центра.

Сердечные гликозиды содержатся в очень многих растениях, но сейчас используют только несколько видов растений для получения гликозидов:

1. наперстянки( в пурпурной – дигитоксин, в шерстистой – дигоксим, целанид)
2. майский ландыш – коргликон( новогаленовый)
3. горицвет весенний – адонизид
4. строфант комбе – строфантин

Химическое строение сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды состоят из двух частей сахаристой( гликон) и несахаристой( агликон = генин).

Агликон обеспечивает кардиотоническое действие( фармакодинамику сердечных гликозидов). В структуре агликона содержится два кольца – циклопентанпергидрофенантреновое, которое в положении С17 соединено с лактомным кольцом, которое в своей структуре содержит ненасыщенную двойную связь. Именно лактомное кольцо взаимодействует с рецепторами в кардиомиоцитах.

Агликон может влиять и на фармакокинетику, так как может содержать в своей структуре различное количество полярных групп – от минимального( дигитоксин) до максимального( строфантин). В качестве полярных групп у сердечных гликозидов могут выступать альдегидные или гидроксильные группы.

Гликон. Сахара, входящие в структуру сердечных гликозидов, присоединяются к кольцу циклопентанпергидрофенантрена в положении 3 эфирной связью. Чем их меньше, тем быстрее и сильнее будет действовать препарат. Эти сахара могут быть неспецифическими( глюкоза, фруктоза) и специфическими. Специфические сахара разрушаются медленнее. Гликон влияет на фармакокинетику.

Фармакокинетика сердечных гликозидов.

По показателям фармакокинетики сердечные гликозиды делят на 3 группы:

1. неполярные( липофильные) сердечные гликозиды – дигитоксин.

Биодоступность – 95 – 97%.

Оказывают раздражающее действие на ЖКТ, но применяются только внутрь. Образуют нерастворимые комплексы с пищей, антацидами, антибиотиками( тетрациклины, аминогликозиды), холестирамидом, поэтому принимать через 1 – 1,5 после еды( после других препаратов через 2 – 3 часа).

Связывание с белками плазмы – 95 – 97%. Поэтому при назначении с другими препаратами, также связывающимися с белками плазмы( НПВС, непрямые антикоагулянты, сульфаниламиды), комбинировать очень осторожно. Поскольку эти препараты могут вытеснять дигитоксин из связи с белками, что очень опасно.

Элиминация( = прекращение действия) осуществляется в основном биотрансформацией и затем метаболиты выводятся с мочой – 80% или с желчью – 20%.

Одним из метаболитов дигитоксина является дигоксим, который тоже является сердечным гликозидом, поэтому время действия дигитоксина увеличено. Дигитоксин и дигоксим участвуют в энтерогепатической циркуляции, что также увеличивает время действия препаратов.

Коэффициент элиминации – 7%( то есть за сутки прекращает свое действие только 7% препарата введенного). Следовательно, у дигитоксина очень выражена материальная кумуляция.

Период полувыведения – 160 часов.

Однократно введенная доза покидает организм через 14 – 21 день. Такое очень длительное действие обусловлено следующими причинами:

* высокая степень связи с белками
* наличие активного метаболита
* энтерогепатическая циркуляция

1. сердечные гликозиды промежуточной полярности – дигоксим, целанид

Биодоступность – 70 – 80%.

Коэффициент элиминации – 20 – 30%.

Период полувыведения – 40 часов.

Однократно введенная доза полностью выводится за 5 – 7 дней.

Выводится почками в неизменном виде( при патологии почек назначать очень осторожно).

У 10% людей в кишечнике содержатся бактерии, которые могут инактивировать дигоксим. При лечении антибиотиками микрофлора нарушается, дигоксим не разрушается и у этих 10% может наступить отравление.

Дозу подбирают индивидуально.

Можно применять парентерально( внутривенно) или внутрь.

1. полярные сердечные гликозиды – строфантин, коргликон.

Вводить только внутривенно в растворе глюкозы медленно( иначе может быть остановка сердца)

Связь с белками незначительно.

Выводятся в неизменном виде либо секрецией с мочой – 60%, либо с желчью – 40%.

Время полувыведения – 21 час.

Коэффициент элиминации – 40%.

Фармакодинамика сердечных гликозидов.

В терапевтических дозах оказывают следующие эффекты:

* систолическое действие( положительное инотропное) – усиление и укорочение систолы. В результате этого положительного инотропного действия увеличивается ударный объем, а вслед за ним и МОК
* положительное тонотропное действие. Заключается в повышении тонуса миокарда. Уменьшение размеров дилятированного сердца обусловлено более полным изгнанием крови из сердца
* отрицательное хронотропное действие( диастолическое действие) – замедление ритм сердечных сокращений, увеличение диастолы, а следовательно улучшение кровоснабжения сердца.
* отрицательное дромотропное действие – замедление проводимости, особенно в атриовентрикулярном узле
* положительное батмотропное действие – повышение возбудимости волокон Пуркинье в ответ на различные нервные и гуморальные влияния

Первые три эффекта всегда являются положительными, желаемыми и проявляются в терапевтических дозах. 4 и 5 эффекты проявляются по большей части при передозировке и являются причиной возникновения аритмий.

Механизм систолического действия сердечных гликозидов.

Обусловлен способностью сердечных гликозидов взаимодействовать своим лактомным кольцом с α – субъединицей K – Na – АТФазы всех клеток миокарда. В результате этого действия K – Na – АТФаза блокируется на 35 – 40% от исходного уровня. В меньших дозах этого эффекта не будет, а в больших – отравление.

Блокада этого фермента ведет к задержке натрия внутри клетки, что ведет к активации обмена внутриклеточного натрия на экстрацеллюлярный кальций, то есть внутри кардиомиоцитов увеличивается концентрация свободного кальция и усиливается высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума при поступлении возбуждения на сердце.

Кальций взаимодействует со вставочным белком – тропонином, что способствует взаимодействию актина и миозина, во – вторых кальций активизирует АТФазную активность миозина.

Во время диастолы кальций должен вернуться в исходное состояние, то есть ионы кальция удаляются из клетки( экструзия) или вновь депонируются в саркоплазматический ретикулум( секвестрация). Эти процессы осуществляются Мg – зависимой – Са – АТФазой. Сердечные гликозиды на этот фермент не действуют, поэтому диастола не затрудняется.

Сердечные гликозиды имитируют эффект эндогенных веществ, которые действуют также. А именно это дигитаминоподобные вещества, которые называются кардиогены( выделяются гипоталамусом), а также Na – уретические пептиды, которые синтезируются в печени, клетках мозга и предсердий. Эти вещества выполняют следующие функции:

* уменьшение систолы
* расслабление артерий и вен
* мочегонное действие
* подавление секреции ренина

Важным преимуществом сердечных гликозидов по сравнению с симпатомиметическими аминами( катехоламины и ксантины) является:

* + увеличение КПД сердца( КПД = работа сердца\количество потребленного кислорода). Сердечные гликозиды увеличивают работу сердца и уменьшают потребность сердца в кислороде. Уменьшение потребности сердца в кислороде идет за счет того, что сердечные гликозиды:
    - увеличивают диастолу и улучшают кровоснабжение сердца
    - уменьшают остаточный объем в полостях сердца
    - уменьшают напряжение давлений на миокард

Это приводит к нормализации аэробных синтетических процессов( увеличение запасов макроэргов, гликогена в сердце).

* + сердечные гликозиды не вызывают толерантность, тогда как к катехоламинам( β - адреномиметикам) может возникнуть толерантность за счет down – регуляции.
  + положительное тонотропное действие обусловлено увеличением КПД сердца, поскольку мощная систола полнее изгоняет кровь. Дилатация сердца и тахикардия при сердечной недостаточности носят компенсаторный характер( закон Старлинга). Но в дальнейшем это приводит к гипертрофии. Сердечные гликозиды устраняют этот эффект.

**Лекция №21.**

Механизм отрицательного хронотропного действия( диастолического).

Проявляется замедлением ритма сердечных сокращений( брадикардия).

Механизм состоит из нескольких пунктов:

* за счет усиления вагусных влияний на сердце, в результате рефлекторных воздействий с каротидных клубочков, дуги аорты( прессорецепторы) и активации кардио – кардиальных рефлексов, возросших под влиянием сердечных гликозидов ударной волной.
* рефлекс Бейнбриджа у больных сердечной недостаточностью в результате снижения работы сердца, застоя крови в венозной системе, увеличения центрального венозного давления активируются прессорецепторы устья полых вен( = симпатический рефлекс). А сердечные гликозиды увеличивают систолу, снижают центральное венозное давление и ослабляют рефлекс Бейнбриджа.
* Сердечные гликозиды в дозах, близких к токсическим, способны усиливать выделение ацетилхолина в пресинаптических волокнах сердца
* В зависимости от липофильности сердечные гликозиды усиливают тонус центра блуждающего нерва( чем больше липофильность, тем лучше проникают в ЦНС). По степени убывания липофильности: дигитоксин, дигоксим, целанид, коргликон, строфантин.
* Вносит свой вклад укорочение систолы. На ЭКГ этот эффект проявляется удлинением интервала РР.

Отрицательный дромотропный( при передозировке) – замедление проводимости. Будет максимальным у липотропных, так как это результат вагусных влияний. Кроме того, сердечные гликозиды обладают прямым угнетающим действием на проводящую систему сердца, особенно в атриовентрикулярном узле в силу его анатомического строения, что при отравлении может привести к атриовентрикулярной блокаде. На ЭКГ видно увеличение интервала PQ. Этот эффект может быть полезен в случае аритмий( предсердные тахиаритмии, тахисистолическая форма мерцательной аритмии). Так как, замедляя проводимость, сердечные гликозиды препятствуют прохождению импульсов из предсердий в желудочки, пропуская только самые мощные.

Положительное батмотропное( при передозировке) – усиление возбудимости. Под действием сердечных гликозидов уменьшается уровень калия в клетке, но увеличивается уровень кальция, что приводит к усилению способности реагировать на импульсы.

Эти последние два эффекта приводят к развязыванию автоматизма, а, следовательно к аритмиям.

Прочие фармакологические эффекты сердечных гликозидов:

1. действие на сердце увеличивает МОК
2. разгрузка венозной части большого круга кровообращения, снижение центрального венозного давления
3. усиление диуреза, так как в почках усиливается кровоток( работа сердца увеличивается), это приводит к усилению процесса фильтрации совместно с ослаблением гипоксии, что усиливает наработку ренина, который усиливает образование из ангиотензина1 ангиотензина2. Ангиотензин2 имеет рецепторы в коре надпочечников, их возбуждение приводит к выделению альдостерона, что приводит к задержке натрия и воды. Таков механизм образования гиперальдостеронизма при сердечной недостаточности. Сердечные гликозиды, усиливая работу сердца, устраняют гиперальдостеронизм, вызванный сердечной недостаточностью. Имеется противоотечный эффект – устраняются только отеки сердечного происхождения. Полагают, что сердечные гликозиды блокируют K – Na – АТФазу почек, что приводит к усилению выделения жидкости.
4. уменьшение ОЦК( вытекает из предыдущего).
5. уменьшение одышки за счет разгрузки микроциркуляторного кровообращения( за счет усиления работы сердца, увеличения содержания в крови кислорода и снижения углекислого газа), так как одышка была компенсаторной
6. нормализация тонуса периферических сосудов, снижение артериального давления( если оно было повышено вследствие гипоксической стимуляции сосудодвигательного и дыхательного центра).

Взаимодействие сердечных гликозидов с ионами и другими лекарственными средствами.

* + Ионы калия: угнетает связывание сердечных гликозидов с К – Na – АТФазой, что приводит к гиперкалиемии, которая ослабляет ингибирование сердечными гликозидами этого фермента, что используется при отравлении. Ионы калия необходимы сердцу не только при отравлениях, но и в терапевтическую фазу, обеспечивая поляризацию мембраны. Калий – синергист сердечных гликозидов в терапевтических дозах и антагонист в токсических.
  + Ионы кальция: сердечные гликозиды реализуют свой эффект за счет увеличения концентрации свободного кальция. Кальций – синергист сердечных гликозидов: его при отравлениях необходимо устранять. Очень осторожно комбинировать с препаратами, повышающими уровень кальция.
  + Ионы магния: антагонисты кальция по влиянию на сердце, но имеется недостаток – гипомагниемия – фактор риска в развитии аритмий, то есть его нужно поставлять.
  + Лекарственные средства.
    1. лекарственные препараты – синергисты сердечных гликозидов, используемые при лечении гликозидами:
       1. препараты калия и магния( аспаркам, панангин – калий, магний + аспарагиновая кислота)
       2. витамины В1, В12, В6, Е
       3. нестероидные анаболизанты( оротат калия, рибоксин, карнитин). Усиливают метаболические и синтетические процессы в сердце
       4. ингибиторы АСЕ – для лечения сердечной недостаточности
       5. калийсберегающие диуретики
    2. синергисты, усиливающие токсичность сердечных

гликозидов:

* диуретики тиазидового ряда, так как они вызывают гипокалиемию и гипомагниемию, задерживая кальций
* агонисты β – адренорецепторов, так как они повышают возбудимость сердца
* хинидин – противоаритмическое средство, способно вытеснять дигоксим из связи с белками и уменьшать почечный клиренс дигоксима( выделение). Несколько дней совместного применения увеличивает уровень дигоксима в крови в 2 раза.
* Кортикостероиды – вызывают гипокалиемию

Фармакокинетика.

Ряд препаратов, связываясь с белками плазмы, вытесняет сердечные гликозиды из связи с альбуминами:

* Сульфаниламиды
* НПВС
* Гепарин
* Непрямые антикоагулянты
* М – блокаторы( замедляют перистальтику, усиливают реабсорбцию сердечных гликозидов, что особо важно при принятии дигитоксина или дигоксима внутрь)

3. еще на токсичность сердечных гликозидов влияет состояние

организма( состояние печени, особенно для дигитоксина; состояние почек – важно для дигоксима, так как выводится в неизменном виде).

Антагонисты сердечных гликозидов.

* применяемые при отравлениях
* средства, уменьшающие эффект при совместном применении
  + слабительные и метоклопромид( усиливают перистальтику, уменьшают всасывание – важно для дигитоксина)
  + антацидные средства – активированный уголь, холестирамид – образуют комплексы с сердечными гликозидами, нарушая всасывание
  + индукторы биотрансформации – фенобарбитал, антибиотики( рифампицин), транквилизаторы. Актуально для дигитоксина.

Острое отравление сердечными гликозидами.

Первыми проявляются симптомы со стороны ЖКТ:

* тошнота, рвота, усиление выброса дофамина( Д2 – рецепторы триггерной зоны)
* потеря аппетита
* нарушение цветоощущения: макропсия, микропсия. Причины – блокада Na – К – АТФазы в ЦНС, нарушение кругооборота дофамина, норадреналина, ацетилхолина.

Затем следуют симптомы со стороны сердца в две фазы:

* + переходная( утрированная терапевтическая) – МОК еще не падает, хотя сильно выражена брадикардия за счет рефлекторного влияния на vagus. МОК сохраняется, так как усилен ударный объем. В эту фазу трудно определить достаточно ли сердечного гликозида, либо это уже передозировка. Критерием является ТО, что при недостатке – тахикардия, при передозировке – брадикардия.
  + собственно токсическая: полное расстройство работы сердца, еще большее уменьшение ЧСС( прямое и рефлекторное возбуждение вагуса), нарушение атриовентрикулярной проводимости, снижение ударного объема в результате глубокого нарушения электролитного баланса - блокада Na – К – АТФазы на 60% и больше приводит к дефициту калия в кардиомиоцитах, а это вызывает:
    1. ацидоз
    2. нарушение работы митохондрий, синтеза АТФ, что приводит к нарушению работы Mg – зависимой – Са – АТФазы( которая во время диастолы участвует в удалении свободного кальция – экструзии и секвестрации). В результате диастола неполная( много свободного кальция остается в клетке), нарушается кровоснабжение сердца, аэробные процессы. Этому же способствует задержка крови в полостях.
    3. Дефицит калия в клетке – уменьшается степень поляризации кардиомиоцитов, что приводит к ослаблению систолы во время возбуждения
    4. Остановка сердца в фазу систолы.

Артериальное давление в токсическую фазу повышено, так как в больших дозах сердечные гликозиды вызывают повышение тонуса сосудов( высвобождение кальция в гладких миоцитах).

Отравлению подвергается каждый четвертый.

Меры помощи.

* промывание желудка с активированным углем, вазелиновое масло – неспецифические меры
* восстановление электролитного баланса:
  + восстановление дефицита калия и магния( аспаркам, панангин)
  + поляризующая смесь – соли калия + глюкоза + аскорбинка + инсулин. Инсулин способствует проникновению сопряженно с глюкозой калия. В тяжелых случаях – KCl – внутривенно под контролем ЭКГ
  + устранение избытка кальция – используют комплексоны – ЭДТА, цитрат натрия( физиологические неконкурентные антагонисты)
* химические антагонисты сердечных гликозидов( сами связываются с сердечными гликозидами) – унитиол( донор тиоловых групп), а Na – К – АТФаза тоже содержит SH – группы.
* противоаритмические – дифенин. Подавляет очаг возбуждения в сердце; эффективен в условиях гипокалиемии или гипокалигистий; не уменьшает систолу; не нарушает проводимость; обладает центральным эффектом, устраняет избыточный центральный симпатический тонус, так как сердечные гликозиды усиливают выделение норадреналина.
* лидокаин – внутривенно. Не уменьшает систолу, не нарушает проводимость.

Для устранения атриовентрикулярного блока используют атропин( устраняет избыточный тонус надпочечников). Для усиления возбудимости и проводимости используют анаприлин( бета - блокатор).

**Лекция № 22.**

Противоаритмические средства.

Это средства для предупреждения и устранения нарушений сердечного ритма. Возникают аритмии в результате пороков, миокардита, ИБС, не являются самостоятельным заболеванием. В 100% случаях возникают при инфаркте + при применении некоторых лекарственных средств:

* фторотан( сенсибилизирует рецепторы сердца к катехоламинам)
* сердечные гликозиды, β – миметики
* при тиреотоксикозе

В основе патогенеза аритмий лежит два механизма:

* + повышение автоматизма – способность клеток самостоятельно генерировать импульсы. Это приводит к возникновению в дополнение к синусному узлу новых водителей ритма. Эти очаги могут возникать в кардиомиоцитах – эктопические очаги и в клетках проводящей системы – гетеротопные очаги.
  + нарушение проведения импульсов. Механизм повторного входа возбуждения, чаще там, где волокна Пуркинье раздваиваются. При воспалении или других воздействиях возникает зона функционального блока: возбуждение из синусного узла в этой зоне в ортоградном направлении не проходит. Возбуждение блокируется только в одном направлении, а в ретроградном оно может распространяться. Таким образом, возникает циркуляция возбуждения.

Исправление – снять воспаление( противовоспалительные препараты), можно заблокировать прохождение возбуждения в ретроградном направлении.

Часто причины обе.

Аритмии по локализации

1. предсердные( суправентрикулярные)
2. желудочковые( вентрикулярные)

аритмии по характеру нарушения ритма

1. тахиаритмии
2. брадиаритмии

тахиаритмии:

* + экстрасистолии( возникают либо в результате повышения автоматизма, либо в результате усиления проводимости или смешанные). Могут быть желудочковыми и предсердными.
  + Синусовая( в результате усиления симпатических влияний на сердце, устраняется бета - блокаторами) и пароксизмальная( приступы тахикардии с частотой до 200 ударов в минуту, может быть желудочковая и предсердная)
  + Мерцательная – несинхронное сокращение предсердий до 600 минуту. Бывает только предсердная, а желудочки
    1. могут сокращаться в нормальном режиме( нормосистолическая мерцательная аритмия)
    2. реже, чем в норме( брадисистолическая)
    3. чаще, чем в норме – тахисистолическая

Брадиаритмии

1. суправентрикулярные – как правило, синусовая брадикардия, вследствие увеличенного тонуса вагуса.
2. вентрикулярные – обусловлены как правило снижением атриовентрикулярной проводимости( усиление тонуса вагуса).

Если брадикардия ниже 40 ударов в минуту, тогда необходимо вмешательство, так как при этом могут страдать жизненно – важные органы.

Для коррекции брадиаритмий используют две группы препаратов:

* устраняющие избыточное вагусное влияние – М – холиноблокаторы( атропин, чаще метацин)
* β – адреномиметики – орципреналин, изадрин – опасно, так как увеличивается потребность сердца в кислороде.

Потенциал действия в Р – клетках( клетках проводящей системы) отличается от потенциала действия в кардиомиоцитах наличием фазы 4 – так называемой медленной диастолической деполяризации, которая присутствует только в Р – клетках и является электрофизиологическим выражением автоматизма. Обусловлена особенностями строения мембран Р – клеток и тем, что ионы натрия и кальция могут проходить сквозь мембрану спонтанно. В диастолу входит натрий и кальций, снижая электроотрицательность мембраны, и деполяризация достигает пороговой величины, при которой могут открываться быстрые натриевые каналы, что приводит к лавинообразному входу натрия и формированию потенциала действия( фаза 0). Фаза 0 – это электрофизиологическое выражение проводимости.

Самым высоким автоматизмом обладают клетки синатриального узла. Фаза 4 в них обеспечивается входом кальция.

Автоматизмом ниже обладают клетки атриовентрикулярного узла, где фаза 4 формируется входом натрия и кальция.

Самый низкий автоматизм у волокон Пуркинье – обеспечивается входом только натрия.

Гетеротопные и эктопические очаги обладают еще большим автоматизмом, что ведет к несинхронным сокращениям.

Фаза реполяризации Р – клеток состоит из трех фаз:

* быстрая реполяризация, обеспечивается входом хлора
* медленная реполяризация – вход калия в клетку и выход кальция
* поздняя реполяризация – подключается К – Na – АТФаза( вход калия и выход натрия)

Во время потенциала покоя все ионные каналы закрыты, во время деполяризации( фаза 0) – открыты, во время реполяризации в инактивированном состоянии( наружные ворота открыты, а внутренние закрыты). Если потенциал действия с эктопического очага приходит в фазу 0, 1, 2, то он не может вызвать внеочередное сокращение – это абсолютно рефрактерный период. Только в конце фазы 3, если этот потенциал действия повышенной силы, он сможет вызвать внеочередное сокращение.

Минимальное время между двумя возможными сокращениями называется эффективный рефрактерный период.

Все противоаритмические препараты способны замедлять ионные токи через мембрану, то есть являются мембраностабилизаторами.

Классификация противоаритмических средств построена на способности блокировать те или иные ионные каналы.

Классификация ПАС

1. блокаторы натриевых каналов:
   * 1А – класс – блокаторы натриевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период – хинидин, новокаинамид, аймалин, дизопирамид.
   * 1В – класс – блокаторы натриевых каналов, укорачивающие эффективный рефрактерный период – лидокаин, дифенин, мексилетин.
2. β – блокаторы – анаприлин, тимолол, ацебутолол, эсмолол, пиндолол, метапролол, атенолол.
3. блокаторы калиевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период – амиодарон, соталол.
4. блокаторы кальциевых каналов – верапамил, дилтиазем.

1 класс – блокаторы натриевых каналов.

1А класс:

1. блокируют активированные( открытые натриевые каналы), то есть замедляют фазу 0( замедляют проводимость)
2. блокирую вход натрия в фазе 4, то есть замедляют ее и соответственно автоматизм, но преимущественно автоматизм волокон Пуркинье, так как именно там фаза 4 обеспечивается входом натрия.
3. эти препараты будут блокировать эктопические очаги по механизму устранения повторного входа, за счет устранения циркуляции возбуждения и блока в ретроградном направлении, за счет удлинения ЭРП.
4. частично блокируют калиевые каналы и удлиняют фазу 2.
5. частично блокируют Na – K – АТФазу, замедляя фазу 3.

В результате препараты 1А – класса удлиняют эффективный рефрактерный период, замедляя все фазы потенциала действия.

Побочные эффекты 1А – класса:

* М – холиноблокирующее действие – могут особенно в больших дозах усиливать проводимость, особенно в атриовентрикулярном узле, что может послужить причиной аритмогенного действия, если источник аритмии находится в предсердиях. По силе М – холиноблокирующего действия: дизопирамид – хинидин – новокаинамид.
* Сухость во рту, нарушение мочеиспускания, запоры, нарушение зрения.
* Снижение артериального давления – особенно выражено у новокаинамида
* Уменьшение сократимости
* Тахикардия, особенно характерна для хинидина( М – холиноблокатор + рефлекторно на понижение давления). Поэтому при длительном применении хинидина возникает цинханизм. При длительном применении новокаинамида возникает СКВ – подобный синдром.

1 В – класс:

* 1. в основном влияют на инактивированные натриевые каналы, поэтому под их влиянием будет находиться потенциал действия в желудочках, где потенциал действия более длителен по сравнению с синатриальным узлом и натриевые каналы будут дольше находиться в инактивированном состоянии. В очагах гипоксии( эктопические очаги) будет наблюдаться частичная деполяризация и натриевые каналы будут дольше находиться в инактивированном состоянии и более чувствительны к 1В – классу.
  2. ускоряют фазу 2 реполяризации, усиливая калиевую проводимость, поэтому укорачивают ЭРП.
  3. устраняют аритмии по механизму прекращения циркуляции возбуждения. Происходит это потому, что препараты ускоряя ЭРП, устраняют функциональный блок, то есть пропускают возбуждение в ортоградном направлении.

Отличия 1А от 1В:

1. 1В не нарушают сократимость и проводимость. Проводимость не нарушается, так как не влияют на активированные натриевые каналы( фаза 0)
2. эффективны при желудочковых аритмиях( 1А эффективны при тех и других)
3. в терапевтических дозах не изменяют системное артериальное давление
4. не обладают вегетотропными эффектами.

Показания к применению:

* + лидокаин – внутривенно, внутримышечно при острых состояниях( отравление сердечными гликозидами, сердечная недостаточность, операции на сердце)
  + дифенин – внутрь и парентерально. Как антиаритмическое используется редко( при отравлении сердечными гликозидами).
  + Мексилетин – внутрь для поддерживающей терапии.

Побочные эффекты возможны со стороны ЦНС – головокружение, спутанность сознания, тошнота, рвота, в токсических дозах – снижение артериального давления.

2 – класс – β – блокаторы.

Обладают широким спектром действия( суправентрикулярные и вентрикулярные аритмии). Механизм действия обусловлен снижением симпатического тонуса на сердце:

* Снижение автоматизма всех трех узлов
* Уменьшение возбудимости
* Снижение проводимости

Особенно эффективны при аритмиях, вызванных избыточным симпатическим тонусом:

* 1. при тиреотоксикозе( повышена чувствительность к адреналину)
  2. при наркозе фторотаном
  3. физическая нагрузка

Помимо прямого действия на β – рецепторы проводящей системы сердца, антиаритмическое действие β – блокаторов обусловлено снижением работы сердца и кислородного запроса, что приводит к уменьшению гипоксии и вызванных ей электролитных нарушений и нарушений энергетического обмена. Если рассмотреть их влияние на фазы потенциала действия, то увидим: замедление фазы 4(возбудимость), замедление фазы 0( проводимость), увеличение ЭРП.

3 – класс – блокаторы калиевых каналов, удлиняющие ЭРП.

Амиодарон – наиболее часто применяется, имеет липофильную структуру и содержит 39% йода. Благодаря липофильности способен изменять липидное окружение всех ионных каналов, поэтому может влиять на работу практически всех каналов.

Механизм действия:

* в результате блокады калиевых каналов способен замедлять фазу 2 и удлинять ЭРП.
* Умеренное блокирующее действие на инактивированные натриевые каналы, действует подобно 1В классу.
* Слабо блокирует кальциевые каналы
* Неконкурентный антагонист β – блокаторов
* Блокирует рецепторы сердца к глюкагону

Как антиаритмическое средство имеет ряд преимуществ:

* 1. применяется при супра и вентрикулярных аритмиях
  2. можно применять внутривенно и внутрь
  3. длительный эффект – 24 часа
  4. слабое влияние на сократимость и проводимость
  5. редкое аритмогенное действие
  6. антиангинальный эффект( противоишемический)
  7. при приеме внутрь однократно эффект сохраняется 15 – 20 дней после отмены препарата, а наступает через 1 – 2 недели.

Побочные эффекты

1. увеличение поступления йода, что опасно при заболеваниях щитовидной железы( может вызвать гипо или гипертиреоз)
2. появление желтой окраски в глазах
3. неврологические расстройства – головная боль
4. нарушение функции печени

4 – класс – блокаторы кальциевых каналов.

Механизм действия

* блокада медленных потенциал – зависимых кальциевых каналов
* изменение работы сердца
* антиаритмическое действие( замедление фазы 4, преимущественно в синатриальном узле, где она обеспечена входом кальция)
* влияние на тонус сосудов

Эта группа препаратов эффективна при суправентрикулярных и вентрикулярных аритмиях.

Обладают способностью удлинять фазу 2 реполяризации, удлиняя эффективный рефрактерный период.

Замедляют фазу 0, то есть проводимость. Существует несколько групп блокаторов кальциевых каналов:

1. блокаторы открытых кальциевых каналов – действуют преимущественно на сердце, так как частота импульсации в сердце выше, чем в сосудах. Это производные фенилалкиламина – верапамил.
2. препараты, действующие преимущественно на инактивированные кальциевые каналы – это производные 1, 4 – дигидропиридина – нифедипин. Действуют преимущественно на сосуды – лечат гипертонию.
3. смешанного типа действия – производные бензотиазепина – дилтиазем.

В качестве антиаритмических средств можно использовать 1 и 3 группы блокаторов кальциевых каналов. В больших дозах они могут снижать артериальное давление за счет отрицательного инотропного действия. Оказывая влияние преимущественно на сердце, они вызывают брадикардию, в отличие от нифедипина, который, расширяя сосуды вызывает рефлекторную тахикардию.

Побочные эффекты

* ослабление работы сердца
* ослабление проводимости
* головокружение, усталость
* запоры атонического характера
* периферические отеки( не снимаются диуретиками)
* нарушение тонуса прекапиллярных сфинктеров

классификация ПАС по клиническому применению:

* 1. широкого спектра действия – 1А, 2 и 3 классы
  2. при суправентрикулярных аритмиях – 4 класс
  3. при желудочковых аритмиях – 1В класс.

Лекция №23.

Мочегонные средства( диуретики).

Это группа лекарственных препаратов, которые оказывают избирательное действие на почки и применяются для лечения отеков различной этиологии, лечения ГБ и неотложной помощи. Для лечения отравлений лекарственными препаратами, отека мозга. Эти препараты оказывают избирательное действие на почки, поэтому влияют на транспорт электролитов или солей. Могут быть гидруретиками – первично влияют на транспорт воды и салуретиками.

В почках идут процессы фильтрации, секреции и реабсорбции. Диуретики оказывают влияние на все три процесса, но в основном на процесс реабсорбции. Поскольку процессы реабсорбции в каждом отделе нефрона имеют свои особенности, то для понимания механизма действия диуретиков необходимо знать эти процессы.

Общий момент для реабсорбции в любом отделе – транспорт через мембрану. Если рассмотреть клетку эпителия почечного канальца, то мембрана, обращенная внутрь канальца( к моче) – апикальная, к крови – базальная. Виды транспорта на апикальной и базальной мембране отличаются. На базальной мембране транспорт идет с затратой энергии с помощью Na – К – АТФазы. На апикальной мембране различные виды транспорта в зависимости от локализации.

Фильтрация осуществляется в клубочках и в фильтрате почти все вещества, кроме белков, форменных элементов, то есть все, что профильтровалось аналогично плазме. Все это попало в первичную мочу( до 200л в сутки). В проксимальных канальцах реабсорбируется до 85% профильтровавшегося натрия гидрокарбоната, до 40% натрия хлорида, глюкоза, аминокислоты, витамины.

Вслед за солями по осмотическому градиенту в каналец поступает вода. Моча изоосмотична плазме.

В нисходящем отделе петли Генли осуществляется изолированная реабсорбция воды. Вода покидает каналец по осмотическому градиенту, который создает разводящий сегмент или восходящий отдел петли Генли. Вода движется по осмотическому градиенту, так как мозговой слой гипертоничен плазме. Эту гипертоничность создает разводящий отдел петли Генли, что приводит к тому, что моча в нисходящем отделе становится гипертонична по отношению к плазме. В восходящем отделе петли Генли – место активной реабсорбции солей( реабсорбируется до 35% профильтровавшегося натрия хлорида). В отличие от нисходящего этот отдел непроницаем для воды, то есть в результате работы этого отдела моча становится гипотоничной, а мозговой слой почек становится гипертоничным. Основная транспортная система, которая работает здесь на апикальной мембране – симпорт Na, К и 2СL(осуществляется возврат солей из мочи в кровь). Это объект для сильнодействующих диуретиков.

В дистальном извитом канальце натрий хлорид всасывается меньше(10%), и основной транспортный механизм, по которому осуществляется реабсорбция натрия из просвета канальцев в кровь – это симпорт Na, Cl( на апикальной мембране). Для калия основной движущий элемент – это электроотрицательность мочи. В начале дистального извитого канальца движение воды отсутствует, то есть идет разведение мочи. В конце дистальный каналец проницаем и для воды.

Собирательные трубки реабсорбируют 2 – 5 % от общего количества натрия. Даже это небольшое количество важно, так как именно этот отдел определяет конечное количество мочи( около 2 литров) и калиевый гомеостаз( здесь осуществляются процессы секреции калия). Этот отдел находится под контролем гормонов – альдостерона. Собирательные трубки мозгового слоя почек под контролем антидиуретического гормона( изменяет проницаемость собирательных трубочек, может вызывать движение воды в отделах, проницаемых для воды). На функцию почек влияют и они увеличивают почечный кровоток, что приводит к усилению процессов фильтрации. Увеличивая кровоснабжение мозгового слоя, выводят соли, мочевину, что приводит к снижению его осмотичности, что приводит к снижению выхода жидкости в нисходящем отделе петли Генли и в собирательных трубочках.

Классификация:

По локализации действия в нефроне.

1. средства, усиливающие фильтрацию ксантины( теофиллин, теобромин, эуфиллин)
2. диуретики, которые тормозят реабсорбцию натрия в проксимальном отделе нефрона( ингибирует антипорт Na, Н). Это ингибиторы карбоангидразы – диакарб.
3. в нисходящем отделе петли нефрона главное в проксимальных отделах нефрона действуют осмотические диуретики – маннит, мочевина
4. диуретики, действующие в области восходящей петли Генли – сильнодействующие диуретики( ингибиторы симпорта Na, K, 2Cl). Это фуросемид, этакриновая кислота, буфенокс.
5. диуретики, подавляющие реабсорбцию в дистальных извитых канальцах, которые называются – тиазидовые и тиазидоподобные( оксодолин, клопамид, индопамид). Блокируют симпорт Na, Cl.
6. диуретики, которые подавляют реабсорбцию в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках.

Калий – сберегающие диуретики делятся на две группы:

* + антагонисты альдостерона( спиронолактон)
  + блокаторы натриевых каналов( триамтерен)

Диуретики, усиливающие фильтрацию.

Влияют на клубочек.

Ксантины очень слабые диуретики, так как если фильтруется 200 литров, то окончательный диурез – 2 литра( увеличение фильтрации на 10 %, увеличивает выделение мочи на 200 мл).

Механизм действия

1. увеличивают кровоснабжение почек, расширяя при этом приносящую артерию в клубочке больше, чем выносящую. Все это приводит к увеличению фильтрационного давления, что влечет за собой увеличение скорости прохождения жидкости по канальцам( уменьшают время контакта мочи с эпителием), что снижает возможности реабсорбции.
2. усиление кровотока в мозговом слое почек. Вымывают соли из этого отдела и снижают тем самым реабсорбцию воды в нисходящем отделе и собирательных трубочках. Эффективность очень мала – 3 – 5 %(выводят профильтровавшегося натрия).

Обладают широким спектром действия: диуретики, спазмолитический, бронхолитический, кардиостимулирующий, гипотензивный. Эуфиллин применяют при нарушении мозгового кровообращения.

Достоинства:

* не изменяет кислотно-щелочной состав крови
* эффективны и при ацидозе, и при алкалозе
* не нарушают электролитный баланс
* усиливают кровоток в почках

в качестве мочегонных применяются редко.

Диуретики, действующие в проксимальных отделах нефрона

( ингибиторы карбоангидразы)

Диакарб содержит суфонамидную группировку, которая взаимодействует с активным центром карбоангидразы, таким образом, нарушая ее работу. В результате нарушается антипорт на апикальной мембране, что приводит к нарушению антипорта Н и Na, что приводит к нарушению симпорта натрия гидрокарбоната из базальной мембраны. В результате в моче сохраняется натрий гидрокарбонат, что приводит к большему объему выводимой мочи, но она щелочная. В крови – метаболический ацидоз.

Этот механизм действия со временем уменьшает эффект самого препарата за счет исчерпания запасов натрия гидрокарбоната.

Недостатки диакарба:

* гиперхлоремический ацидоз, так как натрий может покидать организм с хлором, либо с НСО3 , что приводит к накоплению в организме ионов хлора.
* Сильный калийуретик. Выводя НСО3 , он повышает электроотрицательность мочи в конечных отделах нефрона, что является движущей силой для секреции ионов калия. Активация канальцево – клубочковой обратной связи.
* Привыкание, поэтому препарат назначают курсами.
* Ухудшая почечный кровоток, уменьшают выделение мочевой кислоты( что может спровоцировать подагру)
* Способствуют образованию фосфатных камней
* Снижает кислотность желудочного сока, снижает секрецию ионов Н в желудке, блокируя карбоангидразу

Применение

* 1. для лечения глаукомы. Блокирует карбоангидразу цилиарного тела глаза, снижает продукцию камерной влаги, что приводит к снижению внутриглазного давления.
  2. при гидроцефалии и абсансах( снижение продукции спинно – мозговой жидкости).
  3. для ощелачивания мочи
  4. для профилактики горной болезни

Осмотические диуретики

( маннит, мочевина)

Требования:

* должны быть метаболически нейтральны
* должны фильтроваться в просвет канальца
* не должны реабсорбироваться

Механизм действия

* 1. вводят только внутривенно. Попадая в кровь, вызывают дегидратирующий эффект( жидкость из тканей и интерстиция поступает в кровь). Применяют при отеке мозга, легких, глаукоме
  2. в результате дегидратирующего эффекта ОЦК повышается. Фильтруясь в просвет канальцев, там как осмотически активные вещества притягивают воду. В результате происходит разведение солей, то есть в единице объема жидкости натрия становится меньше, что приводит к более слабой работе всех систем реабсорбции. Их главное действие – гидрурическое.
  3. при увеличении ОЦК увеличивается наработка клетками печени и предсердий предсердного – натрийуретического пептида, который тормозит секрецию натрия в проксимальных канальцах и снижает секрецию альдостерона в дистальных отделах нефрона.
  4. маннит увеличивает продукцию простагландина Е2 и простациклинов, что приводит к расширению почечной артерии и усилению кровоснабжения почек и увеличению их работы.

Применение

В основном используются при острых состояниях.

* Отек мозга нетравматической природы и легких( кроме отека на фоне сердечной недостаточности)
* Купирование приступа глаукомы
* Отравление лекарственными препаратами( особенно кислотами, так как подщелачивают мочу)
* При операциях с искусственным кровообращением
* Шок любой этиологии – усиливают кровоснабжение почек, уменьшают отек нефроцитов. Обладают свойствами хорошего антиоксиданта, способствуют вымыванию детрита из канальцев

Побочные эффекты:

* 1. у мочевины – эффект отдачи
  2. у маннита – тошнота, рвота, головная боль, повышение артериального давления.

**Лекция №24.**

Сильнодействующие диуретики.

( фуросемид, буфенокс, кислота этакриновая)

Влияют на толстый отдел восходящей петли Генли. Эти диуретики выводят 15 – 25% профильтровавшегося натрия. Выводят также электролиты – натрий, калий, магний, частично НСО3(кроме этакриновой кислоты).

Механизм действия

В восходящей части петли Генли на апикальной мембране функционирует Na – K – 2Cl – насос.

1. сильнодействующие диуретики взаимодействуют с участком связывания для хлора на этом симпортере, что приводит к выключению этого насоса.
2. способствуют наработке простагландинов, что приводит к расширению почечной артерии, улучшая почечный кровоток
   * усиление фильтрации в клубочках
   * усиление кровотока в мозговом слое почек, то есть размывание корково-медуллярного градиента, что ведет к снижению осмотичности мозгового слоя, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению реабсорбции воды в нисходящей части петли Генли и собирательных трубочках
3. блокаторы тиоловых ферментов, участвующих в энергообразовании( сукцинатдегидрогеназа), что приводит к снижению работы Na – K – АТФазы на базальной мембране
4. фуросемид и буфенокс – блокаторы карбоангидразы, что приводит к выделению натрия с гидрокарбонат – ионом.

Показания к применению

* неотложная терапия( острая и хроническая почечная недостаточность)
* при отравлениях – форсированный диурез
* купирование гипертонического криза( при внутривенном введении эффект наступает через 3 – 5 мин, а длится 2 – 3 часа). При применении внутрь эффект наступает через полчаса и длится 4 часа
* отек мозга любой этиологии
* отек легких любой этиологии
* глаукомный криз
* гипокальциемия – выводит много кальция
* передозировка бромом, йодом, фтором, так как эти галогены реабсорбируются в толстом отделе восходящей петли Генли

Все сильнодействующие диуретики – сильные органические кислоты, поэтому они не способны фильтроваться. Они секретируются в проксимальном отделе нефрона теми же механизмами, какими выводятся из организма эндогенные кислоты( мочевая кислота, гепарин).

То есть между этими диуретиками, мочевой кислотой и лекарствами – кислотами имеются конкурентные взаимоотношения и побочным эффектом является задержка мочевой кислоты с обострением подагры.

Побочные эффекты

1. гипохлоремический алкалоз( умеренный)
2. выведение всех ионов – гипонатриемия( тошнота, рвота), гипокалиемия( слабость, анорексия, нарушения сердечной деятельности, запоры), гипомагниемия и гипокальциемия( аритмии, нарушение свертывающей системы), что ведет еще и к сильной дегидратации( профузное мочеотделение)
3. ототоксическое действие особенно для фуросемида. Нельзя комбинировать с аминогликозидами
4. гиперурикемия – задержка уратов в организме
5. снижение толерантности к глюкозе( так как могут подавлять секрецию инсулина)

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики.

Действуют в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, расположенных в корковом слое.

Созданы изменением структуры диакарба.

Механизм действия

* блокируют симпорт Na – Cl на апикальной мембране
* слабое блокирующее действие на карбоангидразу
* нарушают утилизацию жирных кислот нефроцитами, что приводит к снижению энергообразования
* диуретики умеренной силы, реабсорбируют 5 – 10% от профильтровавшегося натрия

Отличия от сильнодействующих диуретиков

* 1. не влияют и даже ухудшают почечный кровоток
  2. задерживают кальций – это связано с тем, что в этом отделе нефрона транспорт кальция контролируется гормонами
  3. применяют курсом

Показания к применению

* + - лечение гипертонической болезни. При этом не только снижают ОЦК, но и изменяют чувствительность сосудистой стенки к сосудосуживающим агентам( норадреналин, адреналин, ангиотензин), за счет снижения содержания натрия в самой сосудистой стенке. Наиболее рационален для лечения гипертонической болезни – индопамид( обладает еще и свойствами антиагреганта)
    - отеки непочечного происхождения( например, печеночные)
    - остеопороз
    - несахарный диабет и несахарное мочеизнурение

Побочные эффекты

* нарушение электролитного баланса( гипокали – магни - емия)
* гиперурикемия
* нарушение липидного обмена – повышение уровня холестерина в крови и атерогенных фракций липидов
* снижение толерантности к глюкозе
* гиперкальциемия – отложение кальция в мягких тканях
* слабость головокружение
* снижение потенции
* опасны в сочетании с сердечными гликозидами( выводят калий и задерживают кальций)

Тиазиды отличаются от тиазидоподобных длительностью действия. Самое длительное действие у оксодолина.

Калийсберегающие диуретики

Функционируют к конечном отделе дистальных извитых канальцев и в собирательных трубочках. Это слабые диуретики – выводят 3 – 5% профильтровавшегося натрия, но имеют большое значение, так как процессы, идущие в этих отделах нефрона, идут под контролем альдостерона и антидиуретического гормона.

Именно этот отдел нефрона обеспечивает гомеостаз калия.

В этих отделах реабсорбция отличается от всех остальных отделов, так как нет сопряженного транспорта анионов и катионов и отдельно идут процессы реабсорбции натрия и секреции калия. Секреция калия идет в главных клетках, а реабсорбция натрия и секреция протонов – во вставочных клетках.

Имеется 2 подгруппы калийсберегающих диуретиков:

1. антагонисты альдостерона – спиронолактон
2. блокаторы натриевых каналов – триамтерен, амилорид.

Спиронолактон является пролекарством: в организме он превращается в канренон, который является структурным аналогом альдостерона, поэтому проникает в нефроциты из базальной мембраны, связывается с цитозольными рецепторами, проникает в ядро и препятствует синтезу белков( тех, синтез которых индуцирует альдостерон - АИБ). АИБ формируют натриевый канал на апикальной мембране. Таким образом, натриевый канал не формируется, натрий задерживается в клетках, что приводит к его выведению. А натрий в свою очередь привлекает за собой воду.

Задержка натрия в просвете канальца повышает электроположительность содержимого мочи, и это приводит к нарушению секреции калия в просвет канальца, который в этом отделе нефрона секретируется по отдельным каналам.

Точно такие же процессы идут во вставочных клетках. Нарушается образование натриевых каналов во вставочных клетках под действием спиронолактона. Спиронолактон нарушает также обменную реабсорбцию иона натрия на протон, то есть выводит натрий и задерживает протон(Н).

Применение:

1. гипокалиемия в сочетании с другими диуретиками
2. при гиперальдостеронизме( первичном – гиперплазия коры надпочечников и вторичном – передозировка сердечными гликозидами)
3. для лечения гипертонической болезни в сочетании с тиазидовыми или сильнодействующими диуретиками

Особенности действия:

1. слабое мочегонное действие
2. метаболический ацидоз
3. не влияют на почечный кровоток
4. задержка калия
5. эффект наступает через 2 – 3 дня после начала терапии. Эффект зависит от функции коры надпочечников.

Побочные эффекты:

* + гиперкалиемия, поэтому нельзя сочетать с ингибиторами ангиотензиноген – конвертирующего энзима
  + не сочетать с диакарбом( так как вызывают оба метаболический ацидоз)
  + гормональные расстройства – гинекомастия, импотенция( у мужчин), аменорея, огрубение голоса( у женщин)

Блокаторы натриевых каналов.

Чаще в сочетании с дихлотиазидом( например, триампур)

Механизм действия:

Блокируют натриевые каналы на апикальной мембране главных и вставочных клеток.

Отличие:

Действуют через 2 – 3 часа. Для проявления эффекта не нужна кора надпочечников.

Показания к применению:

1. гипокалиемия
2. отравление литием, так как литий транспортируется в нефроциты по натриевым каналам апикальной мембраны

Побочные эффекты

* + гиперкалиемия и метаболический ацидоз
  + задержка выделения мочевины, что приводит к азотемии

Триамтерен – птеридиновое основание – аналог фолиевой кислоты, то есть идет конкуренция за фолатредуктазу, что приводит к макроцитарной анемии при длительном применении.

Амилорид – выводится почками в неизменном виде( не назначать при патологии почек).

Триамтерен метаболизируется в печени.

Антигипертензивные средства.

Артериальной гипертензией страдает 10 – 30% населения.

В развитии гипертонии имеется три стадии:

* повышение давления
* повышенное артериальное давление – это уже признак гипертрофии левого желудочка
* повышение артериального давления и поражение органов – мишеней: почки, сердце, цереброваскулярные расстройства.

Первичная( эссенциальная) гипертония – причинами являются например, эндокринные расстройства, болезни почек.

САД = f(ОПС, МОС, ОЦК).

На величину артериального давления влияют: электролитный состав и вязкость крови.

Центральным звеном, которое увеличивает артериальное давление, может быть увеличенная работа сердца – это гиперкинетическая гипертония.

Лечат гипертонию, стараясь воздействовать на все параметры, которые определяют эту величину( опуская одну величину, рефлекторно увеличиваем другие).

Классификация:

1. β – блокаторы
2. диуретики
3. ингибиторы АСЕ – препараты, влияющие на ренин – ангиотензиногеновую систему
4. блокаторы кальциевых каналов

β – блокаторы.

Уменьшают тонус симпатики.

1. центральные – α – адреномиметики – препараты действуют на СДЦ: клофелин, гуанфацин, метилдофа, моксонидин.
2. ганглиоблокаторы
3. симпатолитики
4. α – адреноблокаторы – празозин, доксазозин
5. α,β – адреноблокаторы – лабетолол, карведилол

Препараты, действующие на ренин – ангиотензиногеновую систему:

* + ингибиторы АСЕ. Короткого действия – каптоприл, длительного действия – лизиноприл, пирендоприл, эналоприл, рамиприл.
  + Ингибиторы рецепторов ангиотензиногена2 – лозартан, ирбесартан.

Средства миотропного действия:

Действуют непосредственно на сосуды.

А. действующие преимущественно на артерии

1. блокаторы кальциевых каналов
   * блокаторы инактивированных кальциевых каналов. Существует 2 генерации – 1 генерация – нифедипин, 2 генерация – амлодипин, исрадипин, никардипин.
   * Блокаторы активированных кальциевых каналов – верапамил
   * Блокаторы кальциевых каналов как активированных, так и инактивированных – дилтиазем
2. активаторы калиевых каналов – миноксидил, диазоксид
3. прочие – дибазол, папаверин.

Б. препараты, действующие на артерии и вены – натрий – нитропруссид.

Диуретики.

Применяют тиазиды и тиазидоподобные, чаще всего в сочетании с калийсберегающими диуретиками, но возможно и по отдельности.

Для купирования гипертонического криза применяют фуросемид внутривенно.

**Лекция №25.**

Вещества, действующие на ЦНС.

Вещества, действующие на сосудо – двигательный центр( СДЦ).

Клофелин – производные имидазола. В настоящее время применяют препараты 2 поколения.

Механизм действия

Эти препараты высоко липидотропны, то есть они легко проникают через все барьерные структуры, в том числе ГЭБ, и являются активаторами α2 – адренорецепторов в ЦНС, и, прежде всего ядер солитарного тракта. Также являются агонистами имидазолиновых рецепторов – I1.

Возбуждение этих структур приводит к угнетению активности центров продолговатого мозга, следовательно, снижается центральный симпатический тонус на сердце, сосуды.

Параллельно эти препараты приводят к возбуждению центра вагуса.

Клофелин – возбуждает α2 – адренорецепторы и снижает, тем самым, выделение норадреналина, ВАК, дофамина. То есть у клофелина широкий спектр действия:

* гипотензивный( главный эффект)
* седативный
* обезболивающий( особенно при фантомных болях, так как устраняют тормозное влияние на задние рога спинного мозга)

Гипотензивное действие складывается из:

* снижение общего периферического сопротивления( ОПС)
* снижение МОК( за счет вагусной брадикардии)
* снижение активности ренина( центральный эффект). Но при длительном применении клофелин задерживает натрий и воду в организме
* снижение секреции катехоламинов

Клофелин помимо центральных α2 – адренорецепторов, возбуждает и периферические. Эти α2 – адренорецепторы возбуждаются при внутривенном введении клофелина, что приводит к кратковременному повышению артериального давления( внесинаптические α2 – адренорецепторы). Этот начальный гипертензивный эффект очень короткий – несколько минут, а затем сменяется гипотензивным действием, которое длится несколько часов(3 – 6 часов). Клофелин нельзя использовать внутривенно для купирования гипертонического криза( только на фоне премедикации α - адреноблокаторами).

Сродство к периферическим α2 – адренорецепторам намного ниже, чем к центральным.

Другие эффекты клофелина

1. не вызывает ортостатической гипотензии, так как не оказывают существенного влияния на вены и не выключают рефлексы, участвующие в перераспределении крови
2. не ухудшают регионарный кровоток( почки, мозг, сердце)
3. наиболее быстрый эффект оказывает клофелин( при сублингвальном введении через несколько минут)
4. гуанфацин действует более избирательно на α2 – адренорецепторы и продолжительно
5. метилдофа – пролекарство, то есть в организме превращается в метилдофамин, затем в метилнорадреналин, который обладает по сравнению с норадреналином более высоким аффинитетом именно к пресинаптическим α2 – адренорецепторам

Метилдофу не используют для купирования криза, так как необходимо время для его метаболизации.

Уровень снижения артериального давления не коррелирует с уровнем препарата в крови.

Побочные эффекты:

* сухость во рту
* запоры( особенно у пожилых людей)
* повышенная утомляемость, сонливость, слабость
* эффект отдачи( после резкого прекращения приема приблизительно через 18 часов у больного наблюдается тахикардия, увеличение внутриглазного давления, боли в сердце)

Механизм эффекта отдачи

Препарат уменьшает выделение норадреналина, но не истощает его запасы.

Эффект отдачи длится 1 – 5 дней, то есть препарат необходимо отменять постепенно. Часто параллельно назначают α – адреноблокаторы.

* Толерантность
* Кризовое течение болезни
* Тошнота, временная импотенция

Показания к применению

* 1. купирование кризов( сублингвально)
  2. лечение открытоугольной глаукомы( снижают продукцию камерной влаги, не вызывают миоз)
  3. купирование абстинентного синдрома
  4. при фантомных болях( используют в малых дозах внутривенно)

Моксонидин

Возбуждает имидазолиновые рецепторы. Снижает артериальное давление за счет снижения ОПС, МОК, снижения секреции ренина.

Отличается от клофелина и метилдофы, гуанфацина:

* нет седативного действия
* большая продолжительность действия( применяют 1 раз в сутки)

β – блокаторы.

Препараты первого ряда. Снижают артериальное давление преимущественно за счет снижения МОК, то есть, эффективны при гиперкинетических формах гипертонической болезни. ОПС при этом при первом приеме может повышаться( блок β2 – рецепторов сосудов, сердца, скелетной мускулатуры). Но при длительном применении ОПС также снижается.

Эти препараты также эффективны при почечной гипертонии( блок β2 – рецепторов юкстагломерулярного аппарата).

Часто применяются для устранения побочных эффектов сосудорасширяющих средств, применяемых для лечения гипертонии( нифедипин).

Побочные эффекты

Более выражены у липофильных и неизбирательных.

1. эффект отдачи( механизм up - регуляции)
2. замедление атриовентрикулярной проводимости, снижение сократимости, уменьшение силы сокращений( особенно у больных сердечной недостаточностью)

но созданы бета – блокаторы с внутренней активностью – ацебутолол, окспренолол, пиндолол.

Препараты, влияющие на ренин – ангиотензиногеновую систему.

1. ингибиторы АСЕ( АПФ) – ИАПФ. Действие этой группы препаратов направлено на устранение конечных эффектов ренина( фермент секретируется ЮГА и способен гидролизовать крупные белки плазмы).

Ренин в плазме( плазменная РАС) способен превращать ангиотензиноген в ангиотензин1, который в свою очередь в плазме по действием АСЕ превращается в активный ангиотензин2. ангиотензин2 взаимодействует со специфическим ангиотензиновыми рецепторами:

* + на сосудах – спазм артерий, артериол, вен. По силе превосходит норадреналин
  + в коре надпочечников приводит к секреции альдостерона, что ведет к задержке натрия, воды в организме, выводит калий.
  + Усиливается секреция катехоламинов, а также АКТГ и пролактина.

Тканевая РАС, где ангиотензин2 выполняет роль росткового фактора. Ее активация в тканях приводит к гипертрофии миокарда, гипертрофии и гиперплазии гладких мышц сосудов, клубочковой гипертензии.

ИАПФ устраняют избыточную активацию тканевой и плазменной РАС.

Механизм антигипертензивного действия ИАПФ

1. ослабление эффектов плазменной РАС
   * уменьшение образования ангиотензина 2 в плазме, что ведет к снижению ОПС
   * уменьшение высвобождения альдостерона, что приводит к выведению натрия и воды, задержке калия
   * снижение секреции катехоламинов, стимулированной ангиотензином2
2. Вторым эффектом АСЕ является то, что он способствует распаду брадикинина. ИАПФ уменьшает распад брадикинина, который участвует в расширении артерий и артериол.
3. все ИАПФ способствуют синтезу простагландинов эндотелием сосудистой стенки, в том числе простациклина, которые обладают сосудорасширяющим действием

Эти же гемодинамические механизмы разгружают сердце, расширяя артерии, тем самым, уменьшая постнагрузку.

Усиленное образование простагландинов способствует расширению вен, то есть уменьшается венозный возврат( преднагрузка), что тоже разгружает сердце.

Задержка калия тоже благоприятна при сердечной недостаточности.

То есть ИАПФ используются не только для лечения гипертонической болезни, но и сердечной недостаточности. Этому же, а также уменьшению повреждающего действия повышенного давления на почки, мозг, сердце, способствует уменьшение активности тканевой РАС:

* в сосудах уменьшение гипертрофии и гиперплазии мышечного слоя, что приводит к снижению ее чувствительности к сосудосуживающим агентам
* в сердце задерживается калий, магний при длительном применении; устраняется гипертрофия левого желудочка
* снижение центрального симпатического тонуса
* предотвращение клубочковой гипертензии в почках

Преимущества ИАПФ:

* 1. эффективны при артериальной гипертензии, резистентной к препаратам средней силы действия( бета – блокаторы, диуретики)
  2. не снижают коронарный и мозговой кровоток
  3. не увеличивают, а даже снижают ОЦК
  4. не оказывают негативного влияния на метаболические процессы( в отличие от диуретиков, особенно тиазидовых, и бета - блокаторов)
  5. не задерживают мочевую кислоту
  6. устраняют побочные эффекты диуретиков на электролитный обмен( кроме калийсберегающих)
  7. не характерен синдром отдачи
  8. возможна комбинация с другими антигипертензивными препаратами, с усилением их активности
  9. отсутствуют центральные эффекты( головокружение, усталость, снижение работоспособности)
  10. при длительном применении привыкание развивается медленно

Причина привыкания: ангиотензин2 из ангиотензина 1 может образовываться как под действием АСЕ, так и под действием других ферментов( химаза)

Показания к применению:

* для лечения гипертонической болезни с высоким уровнем ренина. Но эффективны и при низком уровне ренина в плазме
* для купирования криза: каптоприл сублингвально
* для лечения сердечной недостаточности, в том числе постинфарктной
* диабетическая нефропатия( расширение приводящей и в большей степени отводящей артериол, что приводит к устранению клубочковой гипертензии)

Побочные эффекты:

* 1. сухой кашель( 5 – 10%). Причина его – нарушение инактивации брадикинина и простагландина в легких
  2. аллергические реакции( зуд, ангионевротический отек). Причина в увеличении концентрации брадикинина. Особенно характерен для каптоприла
  3. гиперкалиемия( после 2 – 3 месяцев лечения)
  4. нейтропения
  5. противопоказаны беременным, поскольку нарушается развитие плода, возможна даже его гибель

Фармакокинетика ИАПФ

1. ИАПФ, содержащие SH – группу - каптоприл. Оказывают прямое угнетающее действие на АСЕ. Подвергается метаболизму в печени, выводится в виде метаболитов. Применяют внутрь, сублингвально.
2. второе поколение – перидоприл, эналоприл, рамиприл. Все эти препараты пролекарства. Превращаются в активную форму, метаболизируясь в печени.

Пролекарством не является только лизиноприл. Вводится внутривенно, не метаболизирует в печени, выводится почками в неизменном виде.

Вазотек – метаболит эналоприла, можно использовать внутривенно.

**Лекция №26.**

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Наиболее надежны, так как влияют на конечные этапы. ИАПФ блокируют АПФ, но не выключают другие пути синтеза ангиотензина2(например, химазу сердца).

Блокаторы рецепторов являются активными пролекарствами, то есть сами блокируют рецепторы, и продукты их метаболизма также обладают блокирующим действием, причем более сильным.

Максимальный эффект наблюдается при применении блокаторов ангиотензиновых рецепторов через 3 – 6 недель. Применяется внутрь по одной таблетке в сутки( действует 24 часа).

Побочные эффекты:

1. головокружение
2. тахикардия
3. гиперкалиемия
4. кашель – но реже, так как эти препараты не нарушают инактивацию брадикинина

Вазодилататоры – средства миотропного действия.

Являются блокаторами кальциевых каналов. По типу блокируемых каналов делятся на:

* блокаторы открытых кальциевых каналов сердца
* блокаторы закрытых кальциевых каналов гладких мышц сосудов
* блокаторы, действующие на оба подтипа каналов

Для лечения гипертонии используют все три подгруппы.

Механизм действия:

1. уменьшение МОК
2. снижение тонуса сосудов( преимущественно артерий)

Для производных 1, 4 – дигидропиридина имеется еще и снижение агрегации тромбоцитов.

Нифедипин – 1 поколение

Амлодипин, исрадипин – 2 поколение.

Преимущества вазодилататоров:

* метаболически нейтральны, то есть не вызывают нарушений обменов липидов, углеводов и т. д.
* не вызывают депрессии
* вызывают регресс гипертрофии левого желудочка, так как уменьшают постнагрузку
* улучшают коронарный кровоток
* не ухудшают периферическое кровообращение
* не повышают тонус бронхов

Применение

* 1. в основном для курсового лечения
  2. нифедипин – сублингвально для купирования гипертонического криза
  3. лечение аритмий, ИБС
  4. при нарушении мозгового кровообращения

Побочные эффекты

1. головная боль
2. приливы
3. отеки стоп и лодыжек
4. брадикардия( верапамил)
5. тахикардия( нифедипин)
6. запоры
7. сердечная недостаточность

комбинированные лекарственные препараты для лечения гипертонической болезни.

Рациональными являются следующие комбинации:

* диуретики + β – блокаторы. Обладают потенцированным синергизмом
* диуретики( чаще тиазидовые, но не калийсберегающие) + ИАПФ. ИАПФ уменьшают потерю калия организмом, которую вызывают тиазиды, а диуретики, в свою очередь, устраняют избыток жидкости, который вызывают ИАПФ. Часто используется комбинация при лечении гипертонической болезни, сочетающейся с сердечной недостаточностью.
* β – блокаторы + блокаторы кальциевых каналов( дигидропиридинового ряда). β – блокаторы устраняют тахикардию и симпатическую активацию, которую рефлекторно вызывают блокаторы кальциевых каналов( нифедипин). Блокаторы кальциевых каналов препятствуют вазоконстрикции и нарушают периферическое кровообращение, которое вызывают β – блокаторы. Часто применяют при гипертонической болезни и ИБС, осторожно при сердечной недостаточности
* β – блокаторы + α – блокаторы
* все миотропные средства( кроме верапамила) + β – блокаторы

Практически все антигипертензивные средства сочетаются с диуретиками, при правильном подборе.

Нежелательными являются следующие комбинации:

* ИАПФ + β – блокаторы. Эффект совместного применения меньше, чем при монотерапии ими, так как бета – блокаторы снижают секрецию ренина
* ИАПФ + калийсберегающие диуретики, так как вызывают гиперкалиемию
* Верапамил + α – блокаторы, так как любые миотропные вещества вызывают рефлекторную тахикардию
* Верапамил + β – блокаторы, приводят к брадикардии
* НПВС + ИАПФ. НПВС уменьшают эффект ИАПФ за счет снижения продукции простагландинов.

Средства для купирования гипертонического криза

* 1. натрий нитропруссид внутривенно. Действует на сосуды, в большей степени на вены
  2. диазоксид внутривенно. Эффект наступает быстро, необходимо осторожно применять больным сахарным диабетом и сердечной недостаточностью
  3. нифедипин – сублингвально. Эффект наступает через 5 – 10 секунд
  4. фентоламин – для купирования криза, вызванного феохромоцитомой
  5. лабетолол – внутривенно
  6. каптоприл – сублингвально или внутривенно на фоне сердечной недостаточности
  7. фуросемид - внутривенно

Антиангинальные средства.

Применяют в основном при ИБС и грудной жабе. Они устраняют диспропорцию между потребностью сердца в кислороде и его доставкой.

Клинические формы ИБС:

* стенокардия
* инфаркт миокарда
* коронарный кардиосклероз

10% причин коронарного спазма – вазоспастическая сердечная недостаточность Принц – Металла.

Антиангинальные средства снижают потребность сердца в кислороде, увеличивают доставку кислорода в сердце. К основным антиангинальным препаратам относят:

1. нитраты
2. блокаторы кальциевых каналов
3. β – блокаторы

Основные препараты – препараты миотропного действия, так как коронарный кровоток определяется местными факторами. Артериальное давление в основном зависит от системных факторов( тонус сосудодвигательного центра, тонус симпатической нервной системы).

Нитраты.

К ним относят:

* нитроглицерин и его производные – нитрон форте, нитродерм, сустак форте, мазь нитроглицерина, тринитролат
* препараты изосорбида динитрата
* препараты изосорбида мононитрат
* нитратоподобные соединения – сидиофарм

Механизм действия

Органические нитраты являются пролекарством, которые могут вызывать расширение сосудов только после биотрансформации с образованием NO. Процесс динитрозирования осуществляются в результате взаимодействия нитратов с SH – группами эндогенных нитратных рецепторов, роль которых в эндотелиальной стенке выполняют восстановленный глютатион или цистеин.

Имеется две точки приложения – при взаимодействии образуются нитрозотиолы, которые могут активировать в клетках гуанилатциклазу, а также превращение NO2 в NO.

1. NO из эндотелия сосудистой стенки проникает в гладкие мышцы сосудов и активирует цитозольную гуанилатциклазу, что приводит к накоплению цГМФ, которая активирует соответствующие протеинкиназы и вызывает дефосфорилирование киназы легких цепей миозина, что и приводит к расслаблению гладких мышц сосудов. Наиболее чувствительны вены, артерии и артериолы
2. под влиянием нитратов в эндотелии сосудов увеличивается выработка простагландинов и уменьшается образование тромбоксана А2
3. центральный эффект – уменьшение болевых ощущений, подавление адренергической импульсации к сердцу

Гемодинамические эффекты

* + гемодинамическая разгрузка сердца( уменьшение пред – и постнагрузки, а также снижение потребности в кислороде)
  + улучшение коронарного кровотока, за счет расширения коронарных сосудов

Особенность действия нитратов заключается в следующем: расширяют кровеносные сосуды, увеличивая при этом перфузионное давление, под которым кровь проходит через миокард, то есть не формируется синдром обкрадывания, в отличие от миотропных коронаролитиков( дипиридамол).

Дипиридамол расширяет мелкие коронарные сосуды, более здоровые, вследствие чего кровь перетекает из зоны поражения в здоровую, что и есть синдром обкрадывания. Разгружая сердце, препарат уменьшает напряжение стенок миокарда, что приводит к облегчению тока крови из нарушенных слоев через миокард ко внутренним

* увеличение выработки простагландинов, что приводит к улучшению микроциркуляции
* расширение мозговых сосудов
* рефлекторная тахикардия, что расценивается как побочный эффект( то есть рационально комбинирование с β - блокаторами)

Применение:

Купирование приступа стенокардии – нитроглицерин сублингвально. Принимают полулежа – эффект наступает через 3 секунды. Хранится до 2 месяцев.

**Лекция №27.**

Острые отравления лекарственными средствами.

Чаще всего отравления происходят при применении антисептиков и дезинфицирующих средств.

Существует 4 основных направления по оказанию помощи при отравлениях лекарственными средствами:

1. мероприятия по прекращению дальнейшего поступления яда в организм
2. нейтрализация яда всосавшегося и/или вступившего в реакцию с рецепторами( это специфические антидоты)
3. мероприятия, направленные на ускорение выделения яда из организма
4. симптоматическая терапия

Мероприятия по прекращению дальнейшего поступления яда в организм.

1. промывание желудка.

Осуществляется почти при любых отравлениях независимо от времени, прошедшего с момента поступления яда в организм.

Не промывают желудок при:

* отравление ядами прижигающего, некротизирующего действия( кислоты, щелочи, йод, мышьяк, ртуть)
* если человек без сознания

Для промывания используют воду( 10 – 12л), раствор танина( 0,3 – 0,5%) – он хорошо сорбирует алкалоиды и соли тяжелых металлов, калия перманганат( слабо розовый раствор 1:5000, 1:10000). При отравлении веществами с прижигающим, раздражающим действием для промывания используют слизи, например, крахмальную( вливают в рот осторожно по столовым ложкам). При отравлении крепкими кислотами используют 2% раствор магния окиси. При отравлении щелочами используют органические кислоты.

При отравлении йодом используют химический антидот натрия тиосульфат.

Активированный уголь – физический антагонист многих ядов. Берут столовую ложку угля и делают «болтушку» в стакане воды, выпивают. После этого показаны повторные промывания желудка, так как яд может реабсорбироваться с поверхности угля. Повторное промывание желудка особенно важно при отравлении ядами, участвующими в энтеро – гепатической циркуляции.

1. если яд поступает ингаляционно, то необходимо вынести пострадавшего на чистый воздух, затем показана ИВЛ, ингаляция кислорода, карбогена.
2. смывание яда с кожи раствором натрия гидрокарбоната или другими дегазирующими жидкостями

Средства, нейтрализующие действие всосавшегося яда, или яда, взаимодействующего с рецепторами.

Эти средства взаимодействуют с ядами по принципу химического или физиологического антагонизма.

1. комплексоны или хелатообразователи. Используют при отравлениях металлами, металлоидами( ртуть, железо, кадмий, свинец). Металлы взаимодействуют с SH – группами ферментов. Первым подобным антидотом стал БАЛ( британский антилюизит). БАЛ – видоизмененный глицерин, в котором 2 ОН – группы заменены SH – группами. Но у него много недостатков – не растворим в воде и много побочных эффектов.

Украинцы придумали в БАЛ заменить оставшуюся ОН – группу на SO3Na и получили унитиол. Унитиол является реактиватором сульфгидридных групп ферментов и может взаимодействовать не только со свободным ядом в крови, но и с ядом, уже взаимодействующим с рецепторами. Обладает свойствами антиоксиданта.

Схожими с унитиолом свойствами обладает тетацин – кальций. При острых отравлениях применяется внутривенно, а при хронических в таблетках. У тетацина – кальция при длительном применении в таблетках существует ряд побочных эффектов:

* нарушения со стороны ЖКТ
* нарушения обмена витамина В12(гипохромная анемия)

Аналогично действует сукцимер. Он содержит 2 свободные SH – группы и янтарную кислоту, то есть является антидотом и активирует метаболические процессы в организме.

Липоевая кислота – донор SH – групп. В организме восстанавливается в дигидролипоевую, которая является кофактором пируватоксидаз. Является антиоксидантом.

Дефероксамин – комплексон, применяемый при отравлениях железом, алюминием. При взаимодействии с железом( трехвалентным) образует фериоксамин, который выводится почками. Если отравление произошло железом двухвалентным, то сначала внутрь назначают натрия гидрокарбонат и доводят pH до 5, чтобы железо двухвалентное перешло в трехвалентное.

При применении дефероксамина могут возникнуть следующие осложнения:

* боль, краснота по ходу введения
* гистаминолибератор
* коллапс
* идиосинкразия

1. отравление синильной кислотой( смертельная доза – 0,05г)

В косточках горького миндаля содержится не сама синильная кислота, а алкалоид – амигдалин, который в организме превращается в синильную кислоту.

Цианиды обладают высоким аффинитетом к железу трехвалентному( ферменты дыхательной цепи), а с железом двухвалентным( железо гема) синильная кислота не взаимодействует.

При отравлении синильной кислотой характерный признак – алые слизистые( так как венозная кровь содержит столько же кислорода, сколько и артериальная) и запах горького миндаля изо рта.

Помощь:

* назначение лекарственных средств, обладающих высоким аффинитетом к яду( метиленовая синь в дозе 1мг/кг). Метиленовая синь в этой дозе способствует переводу гемоглобина в метгемоглобин( в нем железо трехвалентное), и тогда метгемоглобин образует соединение с цианидами – цианметгемоглобин( это явление физиологического антагонизма). Метиленовую синь вводят под контролем количества метгемоглобина – его должно быть не более 25%. Метгемоглобин способен связывать цианиды не только свободные, но и провзаимодействовавшие с рецепторами, то есть является реактиватором. Кроме метиленовой сини способностью образовывать метгемоглобин обладают нитраты, нитриты.
* Натрия тиосульфат, который является химическим антагонистом при отравлении цианидами, в результате взаимодействия образуются нетоксичные роданиды, которые выводятся почками.
* Глюкоза – при взаимодействии с цианидами образует циангидрин.

Тиосульфат натрия и глюкоза могут взаимодействовать только со свободным ядом, то есть не являются реактиваторами, поэтому целесообразно назначать их с метиленовой синью.

1. отравление ядами – метгемоглобинообразователями( нитраты, нитриты, сульфаниламидные).

Основной антидот – метиленовая синь в дозе – 0,1мг/кг. Метиленовая синь может быть окислителем или восстановителем в зависимости от дозы. В данной ситуации метиленовая синь выступает в качестве восстановителя, то есть способствует переходу железа трехвалентного в двухвалентное.

При отравлении нитратами развивается два вида гипоксии – циркуляторная и гемическая. Для устранения циркуляторной используют норадреналин или мезатон внутривенно.

К специфическим антидотам в целом относят препараты, принцип действия которых основан на физиологическом конкурентном или неконкурентном антагонизме. Примеры( яд - антидот):

* морфин – налоксон
* атропин – прозерин
* пилокарпин – атропин
* транквилизаторы – флумазенил
* ФОВ – атропин( в больших дозах, вводят ориентируясь по зрачку – вводят пока зрачок не начнет расширяться)
* ФОВ – реактиваторы холинэстеразы( дипироксим, изонитразин – реактиватор холинэстеразы в ЦНС)
* Ганглиоблокаторы, деполяризующие миорелаксанты – прозерин

Средства, ускоряющие выведение яда из организма.

* 1. гемодиализ
  2. гемосорбция
  3. перитонеальный диализ
  4. форсированный диурез

Форсированный диурез пригоден только для тех ядов, которые выводятся в неизменном виде почками. Для этой цели используют маннит и фуросемид. Маннит задерживает реабсорбцию и подщелачивает мочу, что улучшает выведение кислот.

Проводят форсированный диурез на фоне водной нагрузки. Чаще всего – это раствор натрия гидрокарбоната, который еще и устраняет ацидоз. Также вводят плазмозаменители и раствор глюкозы – 5%.

При отравлении кислотами необходимо введение натрия гидрокарбоната для подщелачивания мочи, а при отравлении щелочами необходимо подкислять мочу большими дозами витамина С.

Симптоматическая терапия.

1. судороги – купировать сибазоном, ГОМК – внутривенно, MgSO4 – парентерально.
2. гипертензивные средства. Если это шок, то есть отравление ядами, вызывающими паралич сосудов и выход жидкости в ткани( мышьяк, ртуть), то вводят препараты, восполняющие ОЦК – полиглюкин, реополиглюкин.

При отравлении ганглиоблокаторами, аминазином и т. д. вводят симпатомиметики – норадреналин, мезатон.

1. отек легких – пеногасители, ганглиоблокаторы( снижают венозный возврат, таким образом снижая давление в малом круге кровообращения), сердечные гликозиды, мочегонные( фуросемид)
2. бронхоспазм – М – холиноблокаторы, миотропные спазмолитики
3. колики – М – холиноблокаторы, миотропные спазмолитики.

**Лекция №28.**

Комбинированное применение лекарственных средств.

Полипрогмазия – назначение нескольких лекарственных препаратов без учета их взаимодействия.

Несовместимость возникает, если между препаратами возникают нежелательные взаимодействия. Несовместимость может быть относительная и абсолютная. Абсолютная – антагонизм в отношении лечебного действия, а относительная – когда ее можно устранить либо дозой, либо расстановкой приема препаратов во времени. Относительная несовместимость основана на явлениях синергизма или синергоантагонизма.

Несовместимость также делится на:

1. фармацевтическая – взаимодействие до введения в организм, то есть использовать эти лекарственные средства в одном шприце нельзя
2. фармакологическая – основана на эффектах препарата.

В свою очередь фармакологическая несовместимость делится на:

* + взаимодействие лекарственных препаратов на уровне фармакокинетики
  + взаимодействие лекарственных препаратов на уровне фармакодинамики

Взаимодействие лекарственных препаратов на уровне фармакокинетики.

Может реализовываться на всех этапах:

* всасывание
* распределение
* биотрансформация
* выделение

Взаимодействие на этапе всасывания

Имеет значение полнота всасывания, скорость. Скорость всасывания имеет значение, когда необходимо оказание неотложной помощи, а полнота всасывания – всегда( определяет концентрацию препарата в крови).

1. один препарат взаимодействует с другим в просвете ЖКТ химически либо физически( например, активированный уголь сорбирует любые препараты). Введение двух или трехвалентных ионов( кальций, магний, железо, алюминий) совместно с тетрациклином, ампициллином, левомицетином приводит к образованию нерастворимых комплексов. Эта несовместимость относительна, то есть можно разнести прием препаратов по времени. Холестирамид сорбирует желчные кислоты, но может сорбировать и другие вещества, например, липофильные соединения( витамин К, дигитоксин). Фторхинолоны и антациды также несовместимы.
2. изменение рН пищеварительного сока желудка:
   * вещества, повышающие кислотность желудочного сока – соляная кислота, желудочный сок, аскорбиновая и ацетилсалициловая кислота. То есть эти вещества должны усиливать всасывание лекарств, являющихся слабыми кислотами – барбитуратов, сульфаниламидов, антикоагулянтов непрямого действия. Соответственно будут снижать всасывание лекарств – слабых оснований – алкалоидов( папаверин, атропин), амидопирина, но – шпы, димедрола.
   * Вещества, снижающие кислотность желудочного сока – антациды, ингибиторы Н2 – рецепторов( рамитидин), омепразол. Усиливают всасывание лекарств, являющихся слабыми основаниями, соответственно, снижая всасывание лекарств – кислот.
3. изменение перистальтики ЖКТ

* вещества, усиливающие перистальтику – слабительные, антихолинэстеразные, М и МН – холиномиметики, прокинетики( цисаприд, церукал, метоклопромид). Эта группа снижает всасывание лекарственных препаратов, которые обладают липофильностью и длительно задерживаются в ЖКТ( дигитоксин, парацетамол, тетрациклин, целанид)
* вещества, угнетающие перистальтику – наркотические анальгетики, М – холиноблокаторы, ганглиоблокаторы. Эта группа будет усиливать действие липофильных лекарств и длительно задерживающихся в ЖКТ.

1. изменение кишечной микрофлоры. Например, противомикробные препараты широкого спектра действия губительны для микрофлоры, что потенцирует эффект непрямых антикоагулянтов, так как будет угнетаться синтез витамина К.

Взаимодействие лекарственных средств на уровне распределения.

Местные анестетики с адреналином дадут пролонгирование анестезирующего эффекта, а также снижение токсичности за счет сужения сосудов. Обезболивание при инфаркте миокарда уменьшит полноту всасывания дигоксима и дизопирамида.

1. состояние гемодинамики. Сердечные гликозиды, антигипертензивные, гипертензивные и мочегонные будут влиять на эффекты других препаратов, вводимых вместе с ними
2. состояние барьеров( слизистая ЖКТ, ГЭБ, стенка сосуда):
   * глюкокортикоиды снижают проницаемость сосудистой стенки и, тем самым, снижают поступление многих лекарственных препаратов к их рецепторам
   * инсулин увеличивает поступление в ткани глюкозы и калия
   * антиагреганты и ангиопротекторы снижают вязкость крови, улучшают капиллярный кровоток, расширяют область распределения других препаратов, которые вводятся с ними совместно
   * β2 – миметики расширяют бронхи, увеличивая область распределение таких препаратов, как – ипратропиум бромид( М - холиноблокатор), кромолин – натрий, глюкокортикоиды для ингаляционного применения
   * ксантины( кофеин, эуфиллин) повышают проницаемость ГЭБ для алкалоидов спорыньи, что используется для лечения мигрени( кофеин + эрготамин), или для лечения менингита антибиотики с ксантинами( эуфиллин + пенициллин)
3. конкуренция за связь с белками. Этот фактор актуален в том случае, если:

* у препаратов очень высока степень связывания с белками – 95 – 98%
* у препаратов очень малая широта терапевтического действия

К таким препаратам относят – дигитоксин( на 96 – 98% связан с белками), антикоагулянты непрямого действия( синкумар), сульфадиметоксин и другие сульфаниламиды, синтетические сахаропонижающие средства. Большим сродством к белкам плазмы обладают те препараты, которые более липофильны, например, НПВС вытесняют непрямые антикоагулянты из связи с белками, что приводит к кровотечениям. Например, хинидин совместно с сердечными гликозидами вытесняет гликозиды из связи с тканевыми белками, в результате чего резко возрастает их токсическое действие.

Взаимодействие на уровне биотрансформации

1. индукторы ферментов печени – фенобарбитал, зиксорин, рифампицин, гризеофульвин, дифенин, карбамазепин, транквилизаторы бензодиазепинового ряда, мужские половые гормоны
2. ингибиторы ферментов печени – циметидин( блокатор Н2 - рецепторов), антидепрессанты, левомицетин, цитостатики, тетурам, аллопуринол( противоподагрическое), женские половые гормоны.

Индукторы ферментов печени снижают эффект лекарственных препаратов. Наиболее важны следующие сочетания:

* + фенобарбитал снижает эффект антикоагулянтов непрямого действия( при отмене фенобарбитала развиваются кровотечения в 14% случаев)

Явление ингибиции повышает эффективность лекарственных препаратов. Иногда это используется целенаправленно, например, эксанол + тетурам, леводопа + карбидопа, антибиотики пенициллинового ряда, не устойчивые к β – лактамазам + ингибиторы β – лактамаз.

Но явление ингибиции может и отрицательно сказываться на действии лекарственного препарата, например, аллопуринол + азатиоприн, циметидин + варфарин( может привести к кровотечениям)

Взаимодействие на этапе выделения

Лекарственные препараты чаще всего выводятся фильтрацией и поэтому, препараты, выводимые в неизменном виде могут менять свою скорость выведения в зависимости от рН мочи.

Вещества, подкисляющие мочу – аскорбиновая кислота, хлорид аммония, ацетилсалициловая кислота. Вещества, подщелачивающие мочу – натрия гидрокарбонат, кальция хлорид, диакарб.

Если лекарство является слабой кислотой, то его выделение усилится при подщелачивании мочи, а если слабым основанием, то, соответственно, при подкислении мочи.

Но ряд лекарственных препаратов является сильными кислотами или основаниями, поэтому выделяется секрецией. К сильным кислотам относят – пениллиновые антибиотики, цефалоспорины, пробеницид, фуросемид, тиазидовые диуретики. Между собой эти препараты могут конкурировать за белок – переносчик.

Взаимодействие на уровне фармакодинамики

Эти взаимодействия реализуются на уровне рецепторов, медиаторов или физиологических систем.

Взаимодействие на уровне рецепторов

* + атропин + ацетилхолин или прозерин, будет проявляться Н – холиноэффект, то есть повышение артериального давления, тахикардия за счет возбуждения Н – холинорецепторов мозгового слоя надпочечников
  + адреналин + α – адреноблокаторы – извращение эффектов адреналина

Таким образом, можно извратить эффект препаратов, которые между собой находятся в состоянии физиологического антагонизма, и которые влияют на разные типы рецепторов

* атропин + мускарин – нет извращения, поскольку антагонизм односторонний
* налоксон( налтрексон) + морфин – конкурентный антагонизм
* транквилизаторы бензодиазепины + флумазенил
* витамин К + антикоагулянты непрямого типа действия

Все вышеперечисленные комбинации препаратов – антагонистов можно использовать при отравлениях.

Прозерин является синергистом миорелаксантов деполяризующего типа( дитилин), но антагонистом – антидеполяризующих миорелаксантов

Взаимодействие на уровне медиаторов

* резерпин + ингибиторы МАО – извращение эффекта антидепрессантов( тахикардия, повышение артериального давления, возбуждение). Поскольку резерпин вытесняет норадреналин из гранул и МАО при этом заблокирован, это естественно приведет к повышению артериального давления
* октадин( захватывается транспортными системами в нервное волокно) + трициклические антидепрессанты( ингибиторы обратного захвата норадреналина). В итоге снижается гипотензивное действие октадина, поскольку октадин не попадает в нервное волокно

Физиологическое взаимодействие

Может, как ослабить, так и усилить действие препаратов.

* Этанол + седативные транквилизаторы, нейролептики, наркотические анальгетики, клофелин – потенцируют угнетение ЦНС
* Антидеполяризующие миорелаксанты + аминогликозиды – потенцирование миорелаксирующего действия
* Антигипертензивные + мочегонные, седативные, транквилизаторы – потенцированный синергизм
* Инсулин, синтетические сахаропонижающие средства + β – адреноблокаторы приводят к гипогликемии( оба снижают секрецию инсулина)
* Антибиотики широкого спектра действия( левомицетин, тетрациклин) + антикоагулянты непрямого типа действия - приводит к потенцированию эффекта антикоагулянтов непрямого типа действия, поскольку антибиотики снижают синтез витамина К
* Оральные контрацептивы + антибиотики широкого спектра действия – нежелательная беременность

Оральные контрацептивы подвергаются в печени глюкуронированию, затем в виде глюкуронидов поступают в двенадцатиперстную кишку, где под действием β – глюкуронидазы, которая продуцируется микрофлорой кишечника, происходит отщепление глюкуроновой кислоты и контрацептивы вновь всасываются( то есть осуществляется энтеро – гепатическая циркуляция). На фоне приема антибиотиков микрофлора гибнет, β – глюкуронидаза не вырабатывается, нарушается энтерогепатическая циркуляция, что приводит к выведению оральных контрацептивов из организма. Такую беременность нужно прерывать.

* Атропин + трициклические антидепрессанты – потенцирование М – блокирующих эффектов( запоры, тахикардия)
* Этанол + нейролептики – ускорение фенотиазина
* Фуросемид + цефалотин – нефротоксичность
* Фторотан + норадреналин – аритмии, сенсибилизация рецепторов к катехоламинам
* Курареподобные + аминогликозиды – потенцирование миорелаксации
* Блокаторы кальциевых каналов + β – блокаторы – усиление отрицательного инотропного и отрицательного дромотропного действия, снижение проводимости и уменьшение сократимости
* Сульфаниламиды + триметоприм – усиление эффекта( бактерицидное действие)