

ЛЕКАРСТВА

НЕДОРОГИЕ И ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ДЛЯ ДОМАШНЕЙ АПТЕЧКИ



- ✓ Соответствие стандарту РФ
- ✓ Наиболее полное издание
- ✓ Разделы по заболеваниям
- ✓ Показания к применению

Annotation

Справочник содержит описание механизмов действия и свойств наиболее часто применяемых современных лекарственных средств, выпускаемых отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями. Для удобства пользования материал разбит на разделы по фармакологическим группам и заболеваниям. Указаны наименования препаратов, механизмы действия, показания к применению и нежелательные реакции при приеме препарата.

Издание предназначено для широкого круга читателей.

Приводимые в книге медицинские термины, в том числе наименования лекарственных препаратов, схемы их применения и дозировки носят исключительно справочный характер, и не могут быть использованы для самостоятельной постановки диагноза и назначения терапии. Издатель не несёт никакой ответственности за возможный вред здоровью читателя или любому другому пациенту в случае самостоятельного лечения на основе материалов данной книги, и предупреждает о необходимости диагностики и лечения заболеваний в специализированных медицинских учреждениях под контролем лечащего врача.

- [Ренад Николаевич Аляутдин](#)
 -
 - [Авторский коллектив](#)
 - [Введение](#)
 -
 - [Доклинические исследования](#)
 - [Клинические исследования](#)
 - [Ответственное самолечение](#)
 - [Раздел I. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы](#)
 -
 - [Глава 1. Лекарственные средства, применяемые для лечения сердечной недостаточности](#)
 - [Глава 2. Лекарственные средства, применяемые для лечения ишемической болезни сердца \(антиангинальные средства\)](#)
 - [Глава 3. Лекарственные средства, применяемые для лечения артериальной гипертензии \(антигипертензивные средства\)](#)

- [Глава 4. Лекарственные средства, применяемые для лечения аритмий сердца \(антиаритмические средства\)](#)
 - [Раздел II. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний органов пищеварения](#)
 -
 - [Глава 5. Лекарственные средства, влияющие на аппетит](#)
 - [Глава 6. Гастроцитопротекторы](#)
 - [Глава 7. Лекарственные средства, применяемые при нарушении экскреторной функции пищеварительных желез](#)
 - [Глава 8. Холелитолитические средства](#)
 - [Глава 9. Гепатопротекторы](#)
 - [Глава 10. Слабительные средства](#)
 - [Глава 11. Лекарственные средства, применяемые для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки](#)
 - [Раздел III. Лекарственные средства, влияющие на обмен веществ. Гормоны](#)
 -
 - [Глава 12. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные лекарственные средства](#)
 - [Глава 13. Препараты гормонов коры надпочечников](#)
 - [Глава 14. Препараты половых гормонов. Мужские половые гормоны \(андрогены\)](#)
 - [Раздел IV. Лекарственные средства, влияющие на иммунитет](#)
 -
 - [Глава 15. Иммуностимуляторы](#)
 - [Глава 16. Иммунодепрессанты](#)
 - [Глава 17. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний дыхательной системы](#)
 - [Глава 18. Противокашлевые средства](#)
 - [Глава 19. Отхаркивающие средства](#)
 - [Раздел VI. Лекарственные средства, применяемые для лечения бактериальных инфекций](#)
 -
 - [Глава 20. Антисептические и дезинфицирующие средства](#)
 - [Глава 21. Синтетические антибактериальные средства](#)
-
-

Ренад Николаевич Аляутдин
Лекарства. Недорогие и эффективные
препараты для домашней аптечки

© Р. Н. Аляутдин, 2017

© ООО «Издательство АСТ», 2017

* * *

Авторский коллектив

Аляутдин Ренад Николаевич д.м.н., профессор, директор Центра безопасности лекарственных средств НЦЭСМП

Переверзев Антон Павлович к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН

Бондарчук Наталия Геннадьевна ст. преподаватель кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Петров Валерий Евгеньевич к.м.н., доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шиловская Елена Владимировна к.б.н., доцент кафедры фармакологии КГМУ

Введение

Фармакология – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств. Фармакология включает два больших раздела: общую и частную фармакологию. В курсе общей фармакологии рассматриваются основные закономерности взаимодействия лекарственного препарата с организмом, описываемые фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Действие лекарственных средств (далее ЛС) на организм обозначают термином «фармакодинамика», включающим:

- фармакологические эффекты;
- механизмы действия;
- локализацию действия;
- виды действия лекарственного препарата.

Проще говоря, фармакодинамика – это то, что лекарство делает с организмом.

Влияние организма на лекарственные вещества относят к понятию «фармакокинетика», которое включает:

- всасывание;
- распределение;
- депонирование;
- превращение;
- выведение из организма лекарственных веществ.

Следовательно, фармакокинетика – это то, что организм делает с лекарством.

Доклинические исследования

Во время доклинических исследований (в опытах на животных, культурах тканей, клетках) изучается специфическая активность вещества, т. е. его способность оказывать определенное действие на организм. Затем, полученное вещество тестируют на острую и хроническую токсичность, определяют его эмбриотоксичность (токсическое влияние на плод), тератогенность (возможность вызывать развитие уродств у плода), канцерогенность (способность вызывать рак), мутагенность (возможное влияние на мутации), а также влияние на репродуктивные функции. Эти исследования (на животных) проводят в соответствии со стандартами Надлежащей лабораторной практики (GLP). Далее определяют **среднюю эффективную** (ЕД50 – доза, вызывающая фармакологический эффект у 50 % животных) и **среднюю летальную дозы** (ЛД50 – доза, вызывающая гибель 50 % животных).

Клинические исследования

Клинические исследования ЛС, в зависимости от фазы и дизайна, проводятся на добровольцах или пациентах, имеющих патологию, являющуюся показанием к назначению испытуемого ЛС, в соответствии с GCP (Good Clinical Practice). В Российской Федерации на основе правил GCP разработан стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний».

Правила GCP – свод положений, основа для планирования и выполнения клинических исследований, анализа и обобщения полученных результатов. В соответствии с этими правилами получают достоверные результаты, позволяющие избавить пациентов от необоснованного риска, соблюсти их права и конфиденциальность. Другими словами, GCP объясняет способы получения правильных научных данных, заботясь при этом о благополучии участников медицинских исследований.

Фазы клинических исследований

Первую фазу клинических исследований проводят на небольшом числе здоровых добровольцев (4–24 человека).

В ходе первой фазы получают предварительные данные о безопасности препарата, создают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

Параметры, изучаемые в ходе первой фазы:

- фармакодинамика и фармакокинетика одной дозы и нескольких доз препарата при разных путях введения;
- биодоступность;
- метаболизм активной субстанции;
- влияние возраста, пола, пищи, функций печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
- взаимодействие активного вещества с другими ЛС.

Вторая фаза клинических исследований проводится на 100–200 испытуемых для подбора оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения пациентов с профильным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими ЛС здоровых

добровольцев.

Третья фаза клинических исследований проводится для установления безопасности ЛС и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев. Как правило, проводят сравнение эффективности и безопасности разрабатываемого препарата с другими препаратами этой группы. В таких исследованиях обычно принимают участие от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (в среднем 1000–3000). При проведении третьей фазы определяют оптимальные схемы введения препаратов, изучают наиболее частые нежелательные реакции, клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих состояний и др. Данные, полученные в клинических испытаниях третьей фазы, – основа для создания инструкции по применению препарата.

На основании анализа результатов проведенных клинических исследований государственными регуляторными органами принимается решение о возможности регистрации и обращения ЛС на территории страны.

Однако, проведение трех фаз клинических исследований с участием 1000–3000 человек не позволяет выявить редкие нежелательные реакции, возникающие, например, с частотой 1:10000 случаев. Для их обнаружения, в ряде случаев, проводится четвертая фаза клинических исследований, когда препарат уже зарегистрирован и одобрен к применению в медицинской практике.

Ответственное самолечение

Ответственное самолечение – это выбор и использование населением безрецептурных, прошедших официальную процедуру регистрации лекарственных средств, безопасных и эффективных при условии надлежащего использования для лечения неосложненных наиболее распространенных легко самодиагностируемых заболеваний и отдельных симптомов.

Пионером в данной области следует считать США, где еще в 1930-х гг. был создан первый официальный список рецептурных препаратов, применяемых исключительно под контролем врача. Дальнейшее развитие концепция безрецептурного отпуска ЛС получила в 1951 году, когда было законодательно закреплено разделение лекарственных препаратов на рецептурные (Rx) и безрецептурные (OTC). Позже, в 1991 году Агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US FDA) создается отдел OTC-препаратов, разрабатывающий критерии надлежащего качества и применения безрецептурных ЛС.

В 1998 году был подготовлен доклад консультативной группы ВОЗ для фармацевтов «Роль фармацевтов в самоуходе и самолечении», а также «Руководство по регуляторной оценке медицинской продукции, используемой для самолечения» (WHO, Geneva, 2000).

Термин «ответственное самолечение» был введен в 1994 г. по инициативе Европейской ассоциации производителей безрецептурных препаратов и подразумевает, что все применяемые пациентом препараты обладают доказанной безопасностью, качеством и эффективностью, применяются строго по показаниям и в дозах, рекомендуемых официально утвержденной инструкцией по медицинскому применению с учетом возможных лекарственных взаимодействий.

По мнению специалистов, к препаратам, которые могут быть использованы в соответствии с принципами ответственного самолечения, непременно должна прилагаться информация, написания доступным для пациента языком, разъясняющая правила приема препарата, его фармакологические эффекты (в том числе возможные побочные эффекты), способы мониторинга эффективности, безопасности препарата, взаимодействие с другими ЛС, меры предосторожности и противопоказания к применению, длительность применения ЛС и в каких случаях требуется обратиться к специалисту здравоохранения.

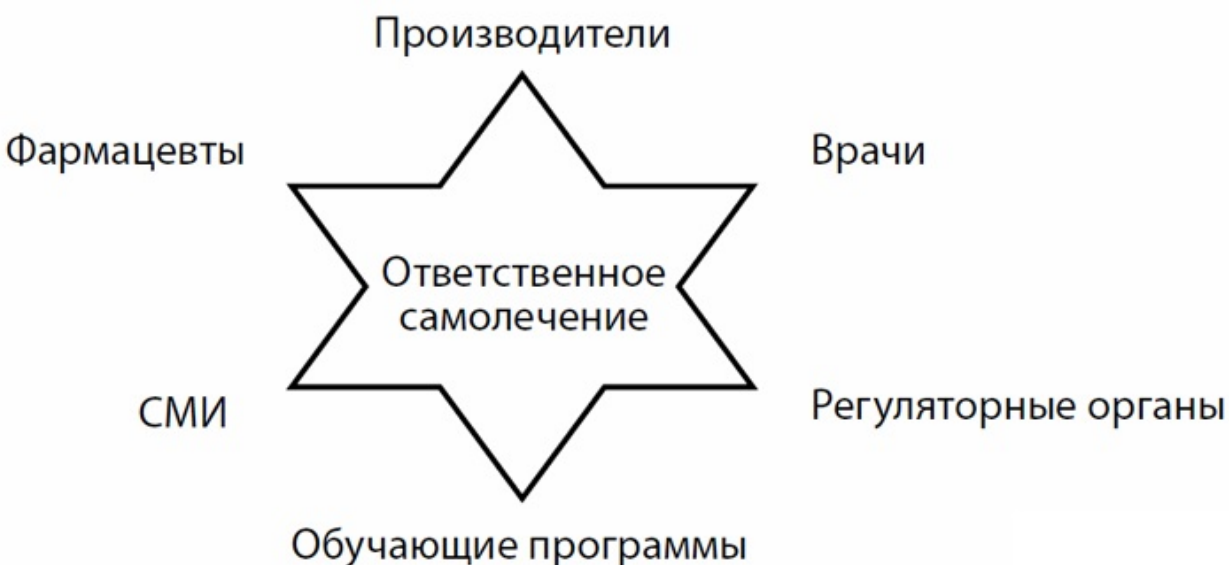


Рис. 1. Компоненты концепции ответственного самолечения

Концепция ответственного самолечения имеет как позитивные, так и негативные стороны. Так, ответственное самолечение подразумевает активное участие пациентов в формировании и сохранении собственного здоровья, постоянное повышение их информированности по вопросам охраны здоровья (способам отвыкания от курения, снижения массы тела при ожирении и т. д.), по вопросам комфорта, связанным с уменьшением числа обращений к врачу и определенной экономией ресурсов, например, финансовых, в случае, если прием специалиста осуществляется на платной основе. Преимуществами данной концепции являются также экономия ограниченных медицинских ресурсов, снижение стоимости социальных медицинских программ, уменьшение нагрузки на медицинский персонал, повышение доступности медицинской помощи для населения. К недостаткам ответственного самолечения следует отнести достаточно высокий риск развития осложнений, в том числе серьезных и угрожающих жизни, которые могут возникнуть в связи с некорректной диагностикой пациентом своего состояния, подбором неадекватной фармакотерапии, а также возможным применением препаратов вне инструкции (off-label), которые обусловлены отсутствием специальных знаний и навыков. Ненадлежащее применение ЛС может также привести к увеличению расходов на лечение осложнений лекарственной терапии.

Наиболее часто ответственное самолечение используется для лечения следующих патологических состояний: головная боль, мышечные и

суставные боли, боль в горле, кашель, неосложненные ОРВИ (симптоматическая терапия повышенной температуры тела, общего недомогания, насморка и заложенности носа и др.), расстройства ЖКТ (желудочно-кишечный тракт), например, изжога, расстройства со стороны ЦНС – центральной нервной системы (бессонница, тревожные состояния, стресс и др.), небольшие раны и ожоги легкой степени. Это связано с тем, что пациенты хорошо информированы о данных заболеваниях из средств массовой информации, вследствие чего редко обращаются к врачу в случае их возникновения. Однако, в процессе самолечения могут возникать случаи, требующие обязательной консультации врача, например, отсутствие улучшения состояния при использовании ЛС, развитие нежелательных реакций и др. Своевременная консультация врача позволяет избежать развития серьезных осложнений самолечения, поэтому важной задачей медицинских и фармацевтических работников является убеждение пациента в необходимости постоянного взаимодействия с врачом в процессе самолечения. В этом аспекте врачи должны быть подготовленными для оказания консультационной поддержки пациентов по вопросам самолечения и самопомощи: уметь обосновывать наличие или отсутствие возможности самолечения для каждого пациента, предоставлять пациенту максимально полную и объективную информацию об ОТС-препаратах, в том числе всех возможных рисках, подробно разъяснять возможные особенности применения безрецептурных ЛС и случаи, при которых требуется немедленное прекращение самолечения и обращение за медицинской помощью, ориентировать пациента на формирование здорового образа жизни, соблюдать этические и правовые нормы при оказании медицинской помощи пациентам. Фармацевтические работники должны мотивировать пациентов вести правильный образ жизни, а в случае получения информации о нежелательных реакциях при применения безрецептурных ЛС сообщить о них в регуляторный орган, ответственный за фармаконадзор (в Российской Федерации – Росздравнадзор), соблюдать этические и правовые нормы при оказании фармацевтических услуг пациентам.

Особая роль в аспекте ответственного самолечения отводится средствам массовой информации, которые обязаны строго соблюдать законодательство в области рекламы ЛС, предоставлять максимально объективные сведения о безопасности и эффективности рекламируемых безрецептурных лекарственных препаратов. Реклама способов применения и использования ЛС допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по

применению. Реклама лекарственных препаратов должна сопровождаться предупреждением о наличии противопоказаний к их применению и использованию, необходимости ознакомления с инструкцией по применению или получения консультации специалистов. СМИ необходимо также формировать у населения необходимость ведения здорового образа жизни и соблюдать этические и правовые нормы.

Производители безрецептурных ЛС в обязательном порядке должны соблюдать законодательство в сфере обращения ЛС, обеспечивать пациентов необходимой и достоверной информацией, изложенной в инструкции по медицинскому применению препарата, соблюдать этические нормы.

Раздел I. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистая система – система органов (сердце, артерии, вены), обеспечивающих циркуляцию крови в организме человека и животных, что обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ к другим органам и тканям, а также элиминацию продуктов метаболизма.

Выделяют большой и малый круг кровообращения.

Большой круг кровообращения начинается в левом желудочке и заканчивается в правом предсердии. Большой круг кровообращения обеспечивает кровью все органы и ткани.

Малый круг кровообращения начинается в правом желудочке и заканчивается в левом предсердии. В малом круге кровообращения происходит циркуляция крови между легкими и сердцем, что обеспечивает обогащение крови кислородом и выведение углекислого газа.

Эффективность работы сердца характеризуется рядом показателей, в том числе пред- и постнагрузкой. Преднагрузка – сила растяжения миокарда левого желудочка, возникающее вследствие венозного возврата крови. Преднагрузка зависит преимущественно от объема циркулирующей крови и тонуса венозных сосудов. Постнагрузка – это сопротивление, зависящее преимущественно от общего периферического сопротивления артериальных сосудов (ОПСС), которое необходимо преодолеть сердцу для дальнейшего изгнания крови.

Глава 1. Лекарственные средства, применяемые для лечения сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность – патологическое состояние, проявляющееся недостаточным кровоснабжением периферических органов и тканей, возникающее в результате уменьшения насосной функции сердца. Снижение насосной функции сердца может возникать в результате систолической дисфункции (первичным является уменьшения сократительной активности кардиомиоцитов вследствие коронарогенных поражений миокарда, миокардиодистрофий и т. п.) или диастолической дисфункции (вторичная перегрузка миокарда вследствие гипертензии, клапанных пороков сердца и т. п.). По клиническому течению выделяют хроническую и острую сердечную недостаточность, а по преимущественному поражению отделов сердца выделяют левожелудочковую, правожелудочковую и бивентрикулярную недостаточность. Снижение сократительной активности кардиомиоцитов приводит к уменьшению способности сердца перекачивать достаточное количество крови. В результате возникают застойные явления, симптомами которых являются цианоз, отёки, одышка, плевральный выпот и др.

Без лекарственной терапии сердечная недостаточность имеет постоянно прогрессирующее течение. В прогрессировании сердечной недостаточности ведущую роль играют ренин-ангиотензин-альдостероновая система и симпато-адреналовая система. Современные подходы к фармакотерапии хронической сердечной недостаточности предполагают не столько стимуляцию сократительной активности миокарда, сколько комплексную терапию с применением веществ, препятствующих прогрессированию заболевания:

- 1) ингибиторов АПФ;
- 2) блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- 3) диуретиков;
- 4) β -адреноблокаторов;
- 5) кардиотонических ЛС.

Ингибиторы АПФ

Этот класс лекарств, в который входят такие препараты, как

каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, периндоприл и др., относится к первой линии в лечении ХСН (хроническая сердечная недостаточность).

Механизм действия

Одним из основных звеньев патогенеза ХСН является повышение активности ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС). Предупреждая образование ангиотензина II, блокируя деградацию брадикинина, улучшая эндотелиальную функцию, ингибиторы АПФ способствуют защите сердца и замедляют прогрессирование ХСН.

Показания

Артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность.

Каптоприл, принятый под язык (сублингвальный путь введения) является также одним из препаратов выбора для купирования гипертонического криза.

Нежелательные реакции

Сухой кашель (из-за накопления в лёгких брадикинина, простагландинов и вещества P), ангионевротический отёк, гемодинамические расстройства (гипотензия, тахикардия, головокружение) и др.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, ирбесартан)

Механизм действия

Аналогичен ингибиторам АПФ (препятствие активации РААС, защита сердца и замедление прогрессирования ХСН).

Показания к применению

Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Нежелательные реакции

Кашель, аллергические реакции, запор, нарушение функции печени, астения, мигрень и др.

Диуретики

Классификация

1. Калий несберегающие диуретики.

1.1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: **гидрохлоротиазид,**

индапамид, хлорталидон и др.

1.2. Петлевые диуретики: **фуросемид, торасемид и др.**

1.3. Ингибиторы карбоангидразы: **ацетазоламид.**

2. Калий сберегающие диуретики.

2.1. Ингибиторы натриевых каналов эпителия почек: **триамтерен.**

2.2. Антагонисты альдостерона: **спиронолактон, эплеренон.**

Механизм действия

Диуретики, способствуя выведению жидкости из организма, помогают уменьшить отечный синдром – один из основных признаков СН.

Показания

Артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, отеки различной локализации.

Нежелательные реакции

Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия и др.), подагра, аллергические реакции и др.

Бета-адреноблокаторы

Классификация

1. I поколение (неселективные): **пропранолол, тимолол и др.**

2. II поколение (селективные): **метопролол, атенолол, бисопролол и др.**

3. III поколение (дополнительный вазодилатирующий эффект): **карведилол, небиволол.**

Механизм действия

Механизм эффективности β -адреноблокаторов при ХСН объясняется способностью данных препаратов блокировать патологическую активность симпато-адреналовой системы, а также снижать секрецию ренина почками, тем самым уменьшая прессорное действие данных систем, защищая сердце и замедляя прогрессирование ХСН.

Показания

ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; аритмии, в том числе наджелудочковая экстрасистолия, снижение ЧСС (частота сердечных сокращений) при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах.

Нежелательные реакции

Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия,

бронхоспазм и др.

Кардиотонические лекарственные средства

Кардиотонические лекарственные средства – это вещества, стимулирующие работу сердца.

Классификация

- 1) лекарственные средства гликозидной структуры (сердечные гликозиды);
- 2) лекарственные средства негликозидной структуры.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды – лекарственные средства растительного происхождения, обладающие выраженным кардиотоническим действием. Введены в медицинскую практику в 1785 году Уильямом Уитерингом в качестве антиотёчных средств. Сердечные гликозиды содержатся во многих растениях: наперстянке, строфанте, ландыше, горицвете, олеандре, боярышнике и др.

Классификация

Сердечные гликозиды традиционно классифицируют по источникам получения:

- гликозиды наперстянки: **дигоксин**;
- гликозиды строфанта: **оубаин, строфантин К**;
- гликозиды ландыша: **коргликон**;
- препараты горицвета весеннего: **адонизид**.

Механизм действия

Молекула сердечного гликозида состоит из гликона (сахаристой части) и агликона, или генина (несахаристой части). Гликон состоит из моносахаридов (от 1 до 4 у разных гликозидов). При попадании в организм происходит последовательное отщепление сахаров от гликона и образование вторичных гликозидов, также обладающих фармакологической активностью. Агликон имеет стероидную структуру и способен легко преодолевать гистогематические барьеры (в том числе – гематоэнцефалический барьер), вызывая различные фармакологические эффекты.

При действии на сердце сердечные гликозиды вызывают

положительный инотропный эффект (увеличение силы сердечных сокращений, кардиотоническое действие), отрицательный хронотропный эффект (уменьшение частоты сердечных сокращений, брадикардия), отрицательный дромотропный эффект (снижение атриовентрикулярной проводимости), а также положительный батмотропный эффект (повышение возбудимости при применении в высоких дозах).

В основе механизма положительного инотропного действия лежит способность сердечных гликозидов ингибировать транспортный фермент магнийзависимую $K^+ - Na^+ - ATФазу$. В норме этот фермент выводит Na^+ из кардиомиоцитов, в обмен на ионы K^+ . Сердечные гликозиды связываются с тиоловыми группами $K^+ - Na^+ - ATФазы$, нарушая ее транспортную функцию. K^+ перестает доставляться в кардиомиоциты и его концентрация в клетке снижается, Na^+ перестает выводиться из кардиомиоцитов и его концентрация увеличивается. Накопление Na^+ в кардиомиоцитах приводит к тому, что в результате работы $Na^+ - Ca^{2+}$ -транспортера, Ca^{2+} накапливается в цитоплазме кардиомиоцитов. Накопление внеклеточного кальция стимулирует выделение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и ингибирование тропонина С – белка, который препятствует взаимодействию актина и миозина. В результате увеличивается взаимодействие актина и миозина, что приводит к повышению силы сердечных сокращений. Систола становится более интенсивной и короткой, что приводит к увеличению сердечного выброса и восстановлению насосной функции сердца.

Кардиотоническое действие проявляется одновременно с отрицательным хронотропным эффектом. Брадикардия является маркером действия сердечных гликозидов. Урежение ритма сердца приводит к удлинению диастолы, что способствует увеличению времени коронарного кровотока. Таким образом, комбинация положительного инотропного и отрицательного хронотропного эффектов устанавливает более экономный режим работы сердца с минимальным увеличением потребности миокарда в кислороде. Отрицательный хронотропный, а также отрицательный дромотропный эффекты объясняются способностью сердечных гликозидов тонизировать блуждающий нерв (ваготоническим действием). Оно имеет как центральный (сердечные гликозиды проникают в ЦНС и прямо стимулируют ядро блуждающего нерва), так и рефлекторный механизм. Рефлекторный механизм ваготонического действия развивается в результате кардиокардиального и барорецепторного депрессорного рефлексов (повышенный сердечный выброс стимулирует барорецепторы дуги аорты и каротидных клубочков, что приводит к увеличению афферентной

импульсации в продолговатый мозг и возбуждению ядра блуждающего нерва). Волокна блуждающего нерва иннервируют синусовый и атриовентрикулярный узлы сердца. При возбуждении блуждающего нерва (ваготоническое действие) уменьшается автоматизм синусового узла (что приводит к брадикардии) и проводимость атриовентрикулярного узла, то есть возникает отрицательный дромотропный эффект.

Снижение атриовентрикулярной проводимости лежит в основе противоаритмического действия сердечных гликозидов при тахисистолической форме мерцательной аритмии.

Сердечные гликозиды повышают автоматизм желудочков, что может приводить к формированию эктопических очагов и возникновению желудочковых экстрасистол.

Важным экстракардиальным эффектом сердечных гликозидов является диуретическое действие. Оно обусловлено ингибированием K^+-Na^+ -АТФазы базальных мембран эпителиоцитов почечных канальцев. В результате снижается реабсорбция ионов натрия и эквивалентных количеств воды.

В целом, применение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности положительно отражается на гемодинамике: снижается застой в периферических тканях, уменьшаются периферические отеки, преднагрузка на сердце и одышка.

Показания

Сердечная недостаточность; тахисистолическая форма мерцательной аритмии.

Нежелательные реакции

Желудочковые экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, тошнота, рвота, диарея, расстройства зрения (в том числе ксантопсия – изменение цветоощущения в желтом и зеленом спектре); расстройства психики (возбуждение, галлюцинации), нарушения сна, головные боли.

Вследствие выраженной способности сердечных гликозидов к материальной кумуляции и небольшой широты их терапевтического действия, при применении этой группы кардиотоников высок риск интоксикации. Она проявляется нарушением ритма сердца: желудочковой экстрасистолией и/или атриовентрикулярной блокадой. Желудочковые экстрасистолы могут протекать по принципу бигеминии (экстрасистола после каждого нормального сердечного сокращения) или тригеминии (экстрасистола после каждых двух нормальных сокращений сердца). Риск возникновения экстрасистол увеличивается при гипокалиемии и гипوماгнемии, которую может вызвать применение петлевых и тиазидных

диуретиков. Атриовентрикулярная блокада (частичная или полная) – результат отрицательного дромотропного действия, обусловленного усилением вагусных влияний на сердце. Наиболее частая причина смерти при интоксикации сердечными гликозидами – фибрилляция желудочков (беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон с частотой 450–600 в минуту, быстро приводящие к асистолии – остановке сердца).

При передозировке сердечных гликозидов препарат отменяют, назначают сорбенты (активированный уголь) с целью уменьшения всасывания уже принятого гликозида, назначают донаторы тиоловых групп (димеркаптопропансульфонат натрия), компенсируют гипокалиемию (калия хлорид, аспаркам). В случае атриовентрикулярного блока назначают атропиноподобные средства, в случае желудочковых экстрасистол назначают фенитоин или лидокаин (противоаритмические средства класса Ib). Наиболее специфичными средствами при интоксикации гликозидами наперстянки являются Дигиталис-антидот БМ (лиофилизированный антитоксин наперстянки) и дигибинд (Fab-фрагменты иммуноглобулинов к дигоксину).

Негликозидные кардиотонические средства

Препараты разных химических групп, обладающие кардиотоническим действием. Основная сфера применения негликозидных кардиотоников – острая сердечная недостаточность.

Механизмы кардиотонического действия препаратов неодинаковы, на чём и основана их **классификация**:

- 1) агонисты β_1 -адренорецепторов: **добутамин, допамин**;
- 2) средства, повышающие чувствительность миофибрилл к кальцию: **левосимендан**.

Агонисты β_1 -адренорецепторов (добутамин, допамин)

Механизм действия

Стимулируя β_1 -адренорецепторы миокарда, данные препараты увеличивают силу сердечных сокращений (при этом частота сокращений, автоматизм и проводимость увеличиваются в меньшей степени), улучшают коронарный кровоток, повышая доставку кислорода к миокарду, а также

снижают ОПСС и сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения, не понижая существенно системное АД (артериальное давление), за исключением дофамина, который в отличие от добутамина, мало влияющего на тонус периферических сосудов, в небольших дозах расширяет сосуды почек и брыжейки (за счет стимуляции дофаминовых рецепторов), а в высоких дозах повышает тонус периферических сосудов, оказывая прессорное действие (стимуляция α -адренорецепторов).

Показания к применению

Острая сердечная недостаточность или острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Нежелательные реакции

Тахикардия, аритмии (как желудочковая, так и наджелудочковая) и др.

| |
|---|
| <p><i>Средства, повышающие чувствительность миофибрилл к кальцию (сенситайзеры; левосимендан)</i></p> |
|---|

Механизм действия

Левосимендан связывается с N-концевой частью тропонина С, повышая его аффинитет к ионам Ca^{2+} . При этом ингибирование тропонина С и увеличение сократительной активности миофиламентов происходят без увеличения концентрации кальция в кардиомиоцитах (этим может объясняться более низкая, по сравнению с ранее описанными препаратами, проаритмическая активность левосимендана). Активирует АТФ-зависимые калиевые каналы ангиомиоцитов, в связи с чем расширяет кровеносные сосуды, снижая пред- и постнагрузку на сердце.

Показания

Острая левожелудочковая недостаточность при остром инфаркте миокарда.

Нежелательные реакции

Головная боль, экстрасистолия, снижение артериального давления, аритмии и др.

Глава 2. Лекарственные средства, применяемые для лечения ишемической болезни сердца (антиангинальные средства)

Сердце (как и любой другой орган) для нормального функционирования нуждается в достаточном кровоснабжении. Кровоснабжение миокарда (сердечной мышцы) осуществляется через систему венечных (коронарных) артерий. Их устья залегают в аорте над створками аортального клапана. В период систолы коронарные сосуды сжаты сокращённым миокардом, а их устья закрыты створками аортального клапана. В период диастолы миокард расслабляется, что приводит к увеличению просвета коронарных сосудов, а створки аортального клапана опускаются, открывая беспрепятственный доступ крови в коронарное русло. Таким образом, коронарное кровообращение и, соответственно, питание миокарда осуществляется преимущественно в период диастолы.

Патологическое состояние, при котором наблюдается дефицит коронарного кровотока, обозначают термином «коронарная недостаточность» или «ишемическая болезнь сердца» (ИБС), которая по клиническому течению **классифицируется** на:

- 1) хроническую ИБС: стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия;
- 2) острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.

Антиангинальные средства – средства, применяемые для лечения стенокардии – хронического заболевания, представляющего собой одну из форм ишемической болезни сердца, и характеризующегося периодическими приступами загрудинных болей. Приступ стенокардии возникает в результате дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к миокарду. Потребность миокарда в кислороде постоянно варьируется в зависимости от интенсивности работы сердца (чем сердце активнее работает, тем больший приток крови ему необходим). Здоровые коронарные сосуды всегда расширяются адекватно увеличению потребности миокарда в кислороде за счет регуляторных систем.

При атеросклерозе коронарных сосудов их просвет сужен

атеросклеротическими бляшками, а эластичность стенки снижается. В результате, при увеличении потребности миокарда в кислороде, например, при физической нагрузке или эмоциональном стрессе, коронарные сосуды не могут обеспечить достаточную доставку кислорода к сердцу, и возникает приступ загрудинных болей. Такая стенокардия была впервые описана Геберденом в 1772 году и обозначается терминами «стабильная стенокардия», или «стенокардия напряжения». При ней целесообразно назначать лекарственные препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде.

Примерно у 2-3% пациентов приступы стенокардии связаны не с атеросклерозом, а с внезапно возникающим спазмом коронарных сосудов. В этом случае приступы не связаны с физической нагрузкой и могут возникать в покое и даже во сне. Такая стенокардия впервые описана Принцметалом в 1959 году и обозначается терминами «вазоспастическая стенокардия», «вариантная стенокардия» или «стенокардия Принцметала».

В соответствии с механизмом действия антиангинальные средства делятся на 3 основные группы:

1. ЛС, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода к миокарду (нитраты, нитратоподобные средства, блокаторы кальциевых каналов, другие средства).
2. ЛС, понижающие потребность миокарда в кислороде (β -адреноблокаторы и др. средства).
3. Другие антиангинальные ЛС.

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода к миокарду

Нитраты

Нитраты – группа органических соединений, представляющих собой эфиры многоатомных спиртов и азотной кислоты. Родоначальником препаратов этой группы считают **нитроглицерин**, который был внедрен в медицинскую практику в 1879 году и с тех пор не утратил своей актуальности в лечении ишемической болезни сердца.

Классификация

- 1) короткого действия: **нитроглицерин**;
- 2) длительного действия: **изосорбида мононитрат, изосорбида**

динитрат.

Механизм действия

Обусловлен способностью нитратов расширять кровеносные сосуды (в первую очередь вены, в несколько меньшей степени – артерии) за счет выделения оксида азота (NO), который способствует расширению сосудов большого круга кровообращения. Нитраты угнетают внутриклеточный фермент – гуанилатциклазу, что способствует увеличению цГМФ в гладких мышцах сосудистой стенки. В результате нарушается взаимодействие актина и миозина, что расслабляет гладкие мышцы стенок сосудов. Расширение вен приводит к снижению венозного возврата и, таким образом, к уменьшению преднагрузки на сердце. Расширение артерий приводит к снижению ОПСС и постнагрузки на сердце. В результате снижения нагрузки на сердце уменьшается его работа и, соответственно, потребность в кислороде. В то же время, происходит расширение коронарных сосудов, в результате чего увеличивается доставка кислорода к миокарду. Под действием нитратов происходит расширение крупных и коллатеральных коронарных сосудов, но при этом почти не расширяются мелкие коронарные сосуды. В результате коронарный кровоток перераспределяется в сторону ишемизированного миокарда.

Показания

Стенокардия (препараты короткой продолжительности действия применяются для купирования приступа, длительного – для профилактики), острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность.

Нежелательные реакции

Гипотензия (вплоть до коллапса), рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, покраснение лица, ощущение жара, метгемоглобинемия.

Нитратоподобные средства (молсидомин)

Молсидомин – производное сиднонимина. По химическому строению не является нитратом, однако, оказывает схожее с ними действие, и поэтому, относится к группе нитратоподобных средств.

Механизм действия

При попадании в организм молсидомин метаболизируется в печени, превращаясь в активное производное – SIN-1. Последний, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), и от него отщепляется NO-группа, воздействующая

на процесс активации гуанилатциклазы. В результате ГТФ превращается в цГМФ, что приводит к расслаблению клеток мышечной оболочки сосудов и вазодилатации.

Показания

Профилактика приступов стенокардии.

Нежелательные реакции

Головная боль, головокружение, заторможенность, понижение артериального давления, коллапс, покраснение кожи лица и др.

Блокаторы кальциевых каналов (синоним: антагонисты кальция)

Кальциевые каналы – семейство ионных каналов, избирательно проницаемых для ионов кальция Ca^{2+} , которые располагаются в различных органах, в том числе – миокарде и гладких мышцах сосудов.

Блокаторы кальциевых каналов – неоднородная группа ЛС, которые по химической структуре **классифицируются на:**

- дигидропиридины: **нифедипин, амлодипин;**
- недигидропиридины: **верапамил, дилтиазем.**

Механизм действия

Все препараты из группы антагонистов кальция одновременно уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду, то есть эффективны как при стабильной, так и при вазоспастической стенокардии. Химическое строение определяет локализацию и механизм антиангинального действия данных препаратов. Так, производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин и др.), блокируя только кальциевые каналы сосудов, расширяют их и увеличивают доставку кислорода к миокарду; также, расширение сосудов большого круга кровообращения приводит к снижению ОПСС и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Таким образом, данные препараты преимущественно увеличивают доставку кислорода и в меньшей степени снижают потребность миокарда в кислороде.

Дилтиазем (блокирует кальциевые каналы в равной степени и в сердце и в сосудах) и верапамил (действует преимущественно на сердце и в меньшей степени на сосуды), в отличие от производных дигидропиридина, преимущественно снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения силы и частоты сердечных сокращений, и в меньшей степени – увеличивают доставку кислорода к миокарду за счет расширения коронарных сосудов.

Показания

Дигидропиридины: артериальная гипертензия; **нифедипин** в модифицированной лекарственной форме (длительного действия) является также одним из препаратов выбора для купирования гипертонического криза; стенокардия, особенно вазоспастическая форма (препараты выбора).

Недигидропиридины: аритмии; стенокардия напряжения.

Нежелательные реакции

Недигидропиридиновые антагонисты кальция: атриовентрикулярная блокада, синусовая брадикардия, чрезмерное снижение силы сердечных сокращений, артериальная гипотензия, периферические отёки.

Производные дигидропиридина: рефлекторная тахикардия, отёки (особенно лодыжек и стоп), ощущение прилива крови к коже лица, реже – чрезмерная гипотензия.

Другие лекарственные средства

Никорандил

Препарат был впервые синтезирован и запатентован в 1976 году в Японии.

Механизм действия обусловлен сочетанием свойств донатора NO и активатора калиевых каналов. Никорандил способствует расслаблению гладких мышц сосудов, увеличению их просвета, не влияя при этом на сократимость миокарда и почти не снижая ЧСС.

Показания

Купирование и профилактика приступов стабильной стенокардии.

Нежелательные реакции

Ортостатическая гипотензия, головная боль, головокружение.

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы расцениваются как средства выбора для лечения стабильной стенокардии. При вазоспастической стенокардии они противопоказаны, поскольку могут повышать тонус коронарных сосудов.

Механизм действия

Механизм антиангинального действия обусловлен блокадой β1-адренорецепторов сердца, что приводит к снижению силы и частоты

сердечных сокращений и уменьшению потребности миокарда в кислороде.

Показания

ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; аритмии, в том числе наджелудочковая экстрасистолия, снижение ЧСС при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах.

Нежелательные реакции

Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм и др.

Другие лекарственные средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

Ивабрадин

Назначают случае непереносимости или наличия противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов для профилактики приступов стабильной стенокардии.

Механизм действия

Ивабрадин блокирует If-каналы клеток синусового узла, что приводит к снижению его автоматизма и частоты сердечных сокращений, в результате чего снижается потребность миокарда в кислороде.

Показания

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии, хроническая сердечная недостаточность.

Нежелательные реакции

Фотопсии (вспышки света в зрительных полях), нечеткость зрения, брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия и др.

Другие антиангинальные ЛС

Триметазидин

Главным компонентом лечения ИБС являются препараты, улучшающие кровоток в сосудах или уменьшающие потребность миокарда в кислороде, однако, в ряде случаев, например, при их недостаточной

эффективности, с целью уменьшения частоты приступов стенокардии возникает необходимость воздействия на метаболические процессы в миокарде. Одним из ЛС, обладающих данными эффектами, является триметазидин.

Механизм действия

Основным источником энергии (АТФ) для клеток сердца являются жирные кислоты. Под действием триметазидина уменьшается окисление жирных кислот и стимулируется использование глюкозы, что в условиях дефицита кислорода приводит к синтезу большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, уменьшается дефицит АТФ и оптимизируется баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением.

Показания

Профилактика приступов стабильной стенокардии (в составе комплексной терапии). Также, данное ЛС может быть использовано в терапии кохлео-вестибулярных нарушений ишемической природы и хореоретинальной патологии с ишемическим компонентом.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, нарушения функции ЖКТ, тошнота, рвота, тремор, регидность, астения и др.

Ранолазин

Ранолазин – первый представитель антиангинальных препаратов, селективных ингибиторов позднего тока через натриевые каналы.

Механизм действия

Препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизированных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция, что, в свою очередь, способствует улучшению диастолического расслабления миокарда. За счет последнего улучшается коронарный кровоток, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастолу.

Показания

Стабильная стенокардия.

Нежелательные реакции

Галлюцинации, анорексия, бессонница, зрительные расстройства, снижения слуха и др.

Глава 3. Лекарственные средства, применяемые для лечения артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)

Артериальное давление (АД) – один из главных параметров, характеризующих работу сердечно-сосудистой системы. Верхнее значение – систолическое артериальное давление (сАД), это давление в артериях в момент систолы. Оно определяется в основном сердечным выбросом. Нижнее значение – диастолическое артериальное давление (дАД), это давление в артериях в момент диастолы. Оно определяется в основном общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС). Таким образом, уровень артериального давления поддерживается тремя основными системными факторами: работой сердца (сАД), тонусом кровеносных сосудов (дАД) и объемом циркулирующей крови.

Регуляция уровня артериального давления и работы сердца осуществляется симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Система ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) является ключевой системой гуморальной регуляции тонуса сосудов и объёма циркулирующей крови. Юкстагломерулярные клетки почек продуцируют ренин, фермент, который, выделяясь в кровоток, преобразует ангиотензиноген, который вырабатывается в печени в ангиотензин I. Затем, под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), из ангиотензина I образуется ангиотензин II, который оказывает выраженное влияние на тонус сосудов. Это вещество стимулирует специфические AT₁ рецепторы в стенке сосудов, что приводит к их сужению, а также в коре надпочечников, что вызывает увеличение продукции минералокортикоида альдостерона, который задерживает в организме натрий и воду. Эти факторы в сумме способствуют повышению артериального давления.

Нарушение регуляции артериального давления вследствие патологических процессов приводит к развитию артериальной гипертензии – стойкого повышения АД более 140/90 мм рт.ст. Артериальная гипертензия – одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и наблюдается у 20-30 % взрослого населения. По происхождению различают: эссенциальную гипертензию (гипертоническую болезнь) (более 90 % случаев) и симптоматическую

гипертензию.

Для лечения артериальной гипертензии применяют 5 основных групп антигипертензивных (синоним: гипотензивные) средств, которые по механизму действия **классифицируются на:**

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы АПФ).
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.
3. Бета-адреноблокаторы.
4. Антагонисты кальция.
5. Диуретики.

Отдельно в данной главе будут рассмотрены другие ЛС, обладающие гипотензивным действием, но реже применяемые в клинической практике ввиду их фармакологических особенностей.

Ингибиторы АПФ

В настоящее время ингибиторы АПФ (иАПФ) расцениваются как ведущая группа средств в фармакотерапии артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Группа многочисленна и включает в себя как относительно коротко действующее вещество **каптоприл** (продолжительность действия 4-8 ч), так и длительно действующие вещества (24 ч и более): **эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, периндоприл** и др.

Механизм действия

Ингибиторы АПФ угнетают активность ангиотензинпревращающего фермента, в результате чего не происходит биосинтез ангиотензина II и снижается его сосудосуживающее (вазоконстрикторное) действие, и, как следствие, расширяются кровеносные сосуды, снижается АД и ОПСС. Кроме того, снижается стимулирующее действие ангиотензина II на выделение альдостерона.

Показания

Артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность.

Каптоприл, принятый под язык (сублингвальный путь введения) является также одним из препаратов выбора для купирования гипертонического криза.

Нежелательные реакции

Сухой кашель (из-за накопления в лёгких брадикинина, простагландинов и вещества Р), ангионевротический отёк,

гемодинамические расстройства (гипотензия, тахикардия, головокружение) и др.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ1-рецепторов)

К препаратам этой группы относятся **лозартан, валсартан, ирбесартан** и др.

Механизм действия

Блокада специфических АТ1-рецепторов ангиотензина II в гладких мышцах сосудов и коре надпочечников приводит к устранению вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II. Данные препараты значительно реже вызывают сухой кашель и могут быть рассмотрены в качестве альтернативы при непереносимости иАПФ.

Показания

Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Нежелательные реакции

Кашель, аллергические реакции, запор, нарушение функции печени, астения, мигрень и др.

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)

В качестве антигипертензивных средств применяют преимущественно блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов (**нифедипин, амлодипин, фелодипин** и др.), хотя антигипертензивный эффект имеется и у недигидропиридиновых антагонистов кальция (**верапамил, дилтиазем**).

Механизм действия

Дигидропиридиновые антагонисты кальция избирательно блокируют кальциевые каналы гладких мышц сосудов, препятствуя входу в них ионов кальция. Гладкомышечные элементы сосудистой стенки расслабляются, сосуды расширяются, снижается ОПСС и АД.

Показания

Артериальная гипертензия, стенокардия (как стабильная, так и вазоспастическая). Нифедипин длительного действия, для приема внутрь (per os), является одним из препаратов выбора для купирования гипертонического криза.

Нежелательные реакции

Рефлекторная тахикардия, отёки, ощущение приливов крови к лицу и

др.

Бета-адреноблокаторы

В качестве антигипертензивных средств показаны как селективные, так и неселективные β -адреноблокаторы.

Неселективные β -адреноблокаторы ингибируют рецепторы не только в сердце (преимущественно β_1 -рецепторы), но и в бронхах (β_2 -адренорецепторы), что может привести к возникновению бронхоспазма.

Механизм действия

Антигипертензивное действие β -адреноблокаторов складывается из трёх основных компонентов:

1. Блокада β_1 -адренорецепторов сердца приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений, уменьшению сердечного выброса и снижению САД.

2. Блокада β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек приводит к уменьшению выделения ренина и снижению активности РААС; вследствие чего, уменьшается образование ангиотензина II и расширяются кровеносные сосуды. Это действие в полной мере проявляется не ранее, чем на 5 сутки от начала регулярного приёма препарата, поскольку в плазме крови имеется ранее синтезированный ангиотензин.

3. При применении β -адреноблокаторов восстанавливается чувствительность барорецепторов аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД).

Также, при применении неселективных β -адреноблокаторов происходит блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов, что приводит к уменьшению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических волокон и уменьшению адренергической иннервации кровеносных сосудов. Кроме того, некоторые представители данной группы ЛС, такие как **небиволол** (за счет стимуляции выделения NO эндотелием сосудов) и **корведилол** (за счет блокады α_1 -адренорецепторов) обладают сосудорасширяющим действием.

Показания

ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии; артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; аритмии, в том числе наджелудочковая экстрасистолия, снижение ЧСС при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах.

Нежелательные реакции

Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм и др.

Диуретики (мочегонные средства)

Входят во все схемы фармакотерапии артериальной гипертензии. Это обусловлено, во-первых, наличием у диуретиков антигипертензивного эффекта, во-вторых, способностью нормализовать водно-электролитный баланс и тем самым компенсировать задержку электролитов и воды, вызываемых другими группами антигипертензивных средств.

Механизм действия

Антигипертензивный эффект диуретиков обусловлен преимущественно уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). Это обусловлено способностью диуретиков увеличивать выведение ионов натрия из организма. Все приведенные диуретики блокируют в эпителии почечных канальцев различные транспортные системы, реабсорбирующие ионы натрия из мочи в кровь. Концентрация ионов натрия в моче повышается и это приводит к увеличению объема мочи.

Показания

Артериальная гипертензия; сердечная недостаточность; отеки различной локализации.

Нежелательные реакции

Электролитные нарушения, обусловленные увеличением выведения ионов калия и магния (гипокалиемия, гипомагниемия и др.), обострение подагры (возникает за счет уменьшения объема циркулирующей крови и соответствующего увеличения концентрации мочевой кислоты), аллергические реакции и др.

Другие ЛС, обладающие гипотензивным действием

Гипотензивные ЛС центрального действия

Классификация

1) α_2 -адреномиметики: **клонидин, гуанфацин, метилдопа.**

2) агонисты имидазолиновых рецепторов (I_1 -рецепторы): **моксонидин.**

Механизм действия

Гипотензивные ЛС центрального действия стимулируют постсинаптические рецепторы ядра солитарного тракта, повышая его тонус, в результате чего снижается тонус сосудодвигательного центра, что в свою очередь приводит к уменьшению влияния симпатической системы на сердце и сосуды. Сердечный выброс снижается и уменьшается систолическое давление (сАД), тонус сосудов (ОПСС) уменьшается и снижается диастолическое давление (дАД). Кроме того, возбуждение ядра солитарного тракта приводит к стимуляции ядра блуждающего нерва, что также приводит к брадикардии.

Показания

Артериальная гипертензия.

Метилдопа является одним из препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии у беременных женщин.

Нежелательные реакции

Седативное действие, депрессия, сонливость, головокружение, задержка натрия, жидкости, появление отеков, запоры и др.

α -адреноблокаторы

В качестве антигипертензивных средств применяют селективные (**доксазозин, теразозин, празозин**) блокаторы α_1 -адренорецепторов и неселективные (**фентоламин**) блокаторы α_1 -, α_2 - адренорецепторов.

Механизм действия

Препараты из данной группы блокируют постсинаптические α -адренорецепторы кровеносных сосудов и устраняют стимулирующее влияние симпатической нервной системы на их тонус. Расширение сосудов приводит к снижению ОПСС и АД. Помимо антигипертензивного действия, α_1 -адреноблокаторы облегчают мочевыведение при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Показания к применению

Артериальная гипертензия, симптоматическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Фентоламин является препаратом выбора для лечения злокачественной (плохо поддающейся фармакотерапии гипотензивными средствами из других

групп) артериальной гипертензии, вызванной феохромоцитомой (гормонпродуцирующая опухоль коры надпочечников).

Нежелательные реакции

Тахикардия, увеличение секреции ренина, ортостатическая гипотензия и др.

Донаторы оксида азота (NO)

Натрия нитропруссид является сосудорасширяющим препаратом с преимущественным влиянием на вены.

Механизм действия

Обусловлен выделением в системный кровоток оксида азота (NO), который в гладких мышцах сосудистой стенки активирует гуанилатциклазу, способствует накоплению цГМФ, снижению концентрации кальция в клетках, что в конечном итоге приводит к расширению сосудов и снижению АД.

Показания к применению

Купирование гипертонических кризов, управляемая артериальная гипотензия при хирургических вмешательствах, острая сердечная недостаточность (для снижения нагрузки на сердце), острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких.

Нежелательные реакции

Ортостатическая гипотензия (из-за расширения вен), шум в ушах, головокружение, рефлекторная тахикардия. При передозировке может вызывать метгемоглобинемию.

Ганглиоблокаторы

В настоящее время ганглиоблокаторы (азаметоний), применяются в клинической практике очень редко ввиду негативного отношения польза/риск.

Механизм действия

Антигипертензивное действие ганглиоблокаторов связано с блокадой NN-холинорецепторов симпатических ганглиев. Это приводит к симпатической денервации сердца и сосудов. Снижение тонуса артериальных сосудов приводит к уменьшению ОПСС и дАД. Снижение тонуса вен приводит к снижению венозного давления и может обусловить

ортостатический коллапс и рефлекторную тахикардию.

Показания к применению

Гипертонический криз, спазмы сосудов и кишечника, управляемая гипотензия, почечная колика, отек мозга, отек легких, бронхиальная астма (купирование приступов).

Нежелательные реакции

Паралич аккомодации, сухость во рту, атония кишечника и мочевого пузыря, тахикардия и др.

Симпатолитики

С появлением на рынке высокоэффективных и безопасных гипотензивных ЛС (иАПФ, β -адреноблокаторы и др.) симпатолитики, например, **резерпин**, также как и ганглиоблокаторы, утратили свое клиническое значение для лечения артериальной гипертензии.

Механизм действия

Антигипертензивное действие симпатолитиков обусловлено истощением запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон, что приводит к симпатической денервации сердца и сосудов. Снижение сердечного выброса и ОПСС приводит к понижению АД.

Нежелательные реакции

Усиление секреции желез и моторики ЖКТ, что может проявляться диареей, обострением язвенной болезни и т. д. Кроме того, симпатолитики могут вызывать заложенность носа, коллапс, сонливость, паркинсонизм, депрессию и др. осложнения.

Прямые ингибиторы ренина

Ренин представляет собой фермент первого этапа преобразования ангиотензиногена в АТII, и, по этой причине, представляет собой значимую фармакологическую мишень. Поиск фармакологических веществ – прямых ингибиторов ренина проводился с 1970-х гг., однако, только в 2002 г. FDA одобрило первый препарат из данного класса – **алискирен**.

Механизм действия

Алискирен, ингибируя ренин, препятствует синтезу ангиотензина II и, тем самым, предотвращает его вазоконстрикторное действие.

Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Нежелательные реакции

Острая почечная недостаточность, диарея, гиперкалиемия, тяжелые формы аллергических реакций, синдром Стивенса-Джонсона, периферические отеки, выраженная артериальная гипотензия и др.

Глава 4. Лекарственные средства, применяемые для лечения аритмий сердца (антиаритмические средства)

Мышечные клетки сердца (кардиомиоциты) в ответ на действие раздражителей (электрической или гуморальной природы) способны отвечать возбуждением, проявляющимся генерацией потенциала действия на поверхности их мембраны. В потенциале действия различают следующие фазы:

Фаза 0 – деполяризация за счет активации быстрых натриевых каналов и входа ионов Na^+ в клетку.

Фаза 1 – быстрая начальная реполяризация, связана с активацией медленных натриевых и кальциевых каналов.

Фаза 2 – медленная реполяризация (плато), характеризующаяся дальнейшим повышением входа в клетку ионов кальция (Ca^{2+}). В период плато натриевые каналы инактивируются, и клетка находится в состоянии абсолютной невозбудимости или рефрактерности.

Фаза 3 – быстрая конечная реполяризация обусловлена активацией калиевых каналов. В период фазы 3 закрываются кальциевые каналы, за счет чего падает кальциевый ток, дополнительно деполяризующий мембрану. Это ускоряет процесс реполяризации.

Фаза 4 – потенциал покоя, в период которого за счет работы калий-натриевого насоса полностью восстанавливается градиент концентраций Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны. Калий-натриевый насос представляет собой белок, встроенный в мембрану, который работает таким образом, что выкачивает из клетки 3 иона Na^+ и закачивает обратно 2 иона K^+ .

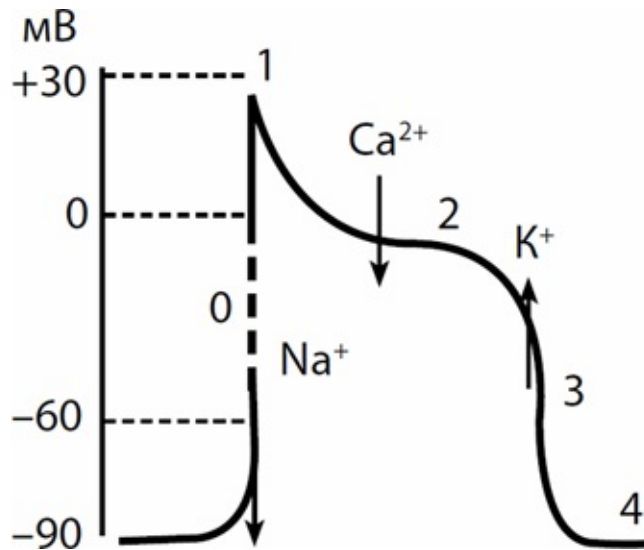


Рис. 2. Схематичное изображение фаз потенциала действия

С момента возникновения потенциала действия, который длится около 0,3 сек, и до конца его мембрана кардиомиоцитов становится невосприимчивой к действию других раздражителей, т. е. находится в абсолютной рефрактерности. Различают период абсолютной рефрактерности (полная невозбудимость); период относительной рефрактерности, во время которого сердечная мышца может отвечать сокращением лишь на очень сильные раздражения; период супернормальной возбудимости, когда сердечная мышца может отвечать сокращением на подпороговые раздражения.

Сокращение (систола) миокарда по времени приблизительно совпадает с длительностью общей рефрактерности, представляющей собой сумму абсолютной и относительной рефрактерности. Следовательно, в периоде сокращения сердце не способно реагировать на другие раздражители.

Если нанести внеочередное раздражение на миокард в период расслабления (диастолы), когда его возбудимость частично или полностью восстановлена, сердечная мышца отвечает экстрасистолой, после которой всегда следует удлинённый период покоя. Компенсаторная длительная пауза наступает из-за потери физиологической систолы генерируемой синусно-предсердным узлом.

Динамика изменения возбудимости миокарда соответствует фазам сердечного цикла, который представляет собой многократно повторяющуюся последовательность сокращения (систола) и расслабления (диастолы) сердца с последующим наполнением предсердий и желудочков кровью, и ее последующем выбросом в аорту и легочную артерию.

Сердечный цикл состоит из трех основных повторяющихся этапов: систолы предсердий, систолы желудочков, общей паузы и наряду с сердечным выбросом, характеризуется ритмом сердечных сокращений. Нормальный сердечный ритм составляет 60-90 сокращений в минуту и является результатом скоординированной работы атипичных и сократительных кардиомиоцитов. Атипичные кардиомиоциты образуют т. н. проводящую систему сердца. Она состоит из синоатриального и атриовентрикулярного узлов (оба находятся в предсердиях), пучка Гиса (атриовентрикулярного пучка, идущего в межжелудочковой перегородке), делящегося на две ножки, заканчивающиеся волокнами Пуркинье (контактируют с сократительными кардиомиоцитами).

Сердечный ритм является результатом способности кардиомиоцитов самопроизвольно генерировать импульс (автоматизм) и проводить его к сократительным кардиомиоцитам (проводимость). Функции автоматизма и проводимости имеются как у типичных, так и у сократительных кардиомиоцитов, однако выражены в неодинаковой степени. Максимальным автоматизмом обладают кардиомиоциты синоатриального узла (60-90 импульсов в минуту). Каждый следующий (более дистально расположенный) отдел проводящей системы обладает более низким автоматизмом. Такие физиологические особенности приводят к тому, что дистальные отделы проводящей системы в норме просто не «успевают» сгенерировать свой собственный импульс, а лишь «поддерживают» ритм, задаваемый более высоким автоматизмом синоатриального узла, проводя его к более дистальным участкам проводящей системы, а затем к сократительным кардиомиоцитам.

Под термином «сердечные аритмии» понимают любое отклонение сердечного ритма от нормального синусового. По локализации различают желудочковые (вентрикулярные) и наджелудочковые (суправентрикулярные) аритмии; по изменению частоты сердечного ритма различают брадисистолические и тахисистолические формы (со снижением и увеличением частоты соответственно). По механизму возникновения различают блокады проводящей системы, а также экстрасистолию и тахиаритмии. Противоаритмические средства по применению подразделяют на средства, применяемые при экстрасистолии и тахиаритмиях, и средства, применяемые при блокадах.

Лекарственные средства, применяемые при экстрасистолии и тахиаритмиях

В основе возникновения экстрасистолии и тахиаритмий лежат нарушение автоматизма, проводимости или их комбинация.

Если в каком-то участке миокарда (например, в очаге ишемии) у группы кардиомиоцитов повышается автоматизм, то этот очаг (т. н. эктопический очаг) начинает генерировать внеочередные импульсы, не совпадающие с нормальным синусовым ритмом. Внеочередной импульс эктопического очага распространяется на сократительные кардиомиоциты и приводит к их внеочередному сокращению – экстрасистоле.

Если в какой-то зоне (ишемических или дистрофических изменений) миокарда возникает неравномерное нарушение проводимости, то в ней может сформироваться участок с неполным односторонне направленным блоком проведения импульсов. Такой участок перестаёт проводить очередные (ортодромные) импульсы от водителей ритма. В то же время, если с противоположной стороны к участку неполного блока приходит возвращающийся импульс, он может провестись в обратном направлении (ретродромно) и повторно войти в участок с ненарушенной проводимостью. Такой импульс достигает рабочих кардиомиоцитов с задержкой, и, таким образом, сокращение, которое он вызывает, оказывается внеочередным (экстрасистола). Описанный механизм развития аритмии называется механизмом повторного входа (reentry).

Фармакотерапевтически целесообразными мероприятиями при экстрасистолии и тахиаритмиях являются: (1) снижение автоматизма (приводит к подавлению эктопических очагов); (2) снижение проводимости (переводит односторонний блок в двухсторонний и тем самым прерывает механизм повторного входа); (3) повышение рефрактерности (невозбудимости) кардиомиоцитов (приводит к уменьшению ответной реакции клеток сердца на внеочередные импульсы, откуда бы они ни приходили).

Снижение автоматизма достигается пролонгированием (удлинением) спонтанной диастолической деполяризации (фаза 4 потенциала действия кардиомиоцитов); снижение проводимости достигается пролонгированием быстрой деполяризации (фаза 0 потенциала действия кардиомиоцитов); повышение рефрактерности достигается пролонгированием реполяризации (фаза 3 потенциала действия кардиомиоцитов).

Лекарственные средства, применяемые при экстрасистолии и тахиаритмиях, делятся на 4 класса (по классификации Вильямса) и ряд других групп веществ, эффективных при отдельных видах аритмий:

1. I класс: блокаторы натриевых каналов.
2. II класс: β -адреноблокаторы.

3. III класс: блокаторы калиевых каналов.
4. IV класс: блокаторы кальциевых каналов.
5. Другие антиаритмические средства.

I класс. Блокаторы натриевых каналов

Другое название класса – мембраностабилизирующие средства. Этот класс противоаритмических средств, в свою очередь, подразделяется на три подкласса: IA, IB и IC. Между ними существует ряд различий в механизме действия, и применении.

Класс IA

Антиаритмические средства IA класса (**прокаинамид**) отличаются тем, что способны удлинять потенциал действия.

Механизм действия

Препараты данной группы за счёт блокады натриевых и калиевых каналов, а также пролонгирования медленной диастолической деполяризации, снижают автоматизм, проводимость и увеличивают эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов. Препараты оказывают влияние на все отделы сердца (водители ритма и желудочки).

Показания

Желудочковые и наджелудочковые экстрасистолии и тахиаритмии.

Нежелательные реакции

Понижение артериального давления, проаритмическое действие (могут вызвать аритмию типа «пируэт», «torsade de pointes»), ваголитический эффект.

Класс IB

Антиаритмические средства IB класса (**лидокаин, фенитоин**) отличаются тем, что способны удлинять потенциал действия.

Механизм действия

Понижение автоматизма и снижение проводимости кардиомиоцитов. Особенностью класса является селективность в отношении натриевых каналов.

В связи с этим, препараты не пролонгируют реполяризацию (не увеличивают эффективный рефрактерный период), не оказывают тормозного влияния на водители ритма, не угнетают атриовентрикулярную проводимость и не снижают сократимость миокарда.

Показания

Желудочковая экстрасистолия.

Фенитоин является средством выбора при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов (так как устраняет желудочковые экстрасистолы, не уменьшая при этом кардиотоническое действие).

Нежелательные реакции

Головокружение, тремор, атаксия, гипертрофия слизистой оболочки дёсен и др.

Класс IC

Препараты IC класса (**пропафенон, лапаконитин**) не оказывают существенного влияния на длительность потенциала действия.

Механизм действия

Как и препараты класса IA, эти вещества действуют и на желудочки, и на водители ритма. Однако большинство представителей класса IC обладают высокой проаритмической активностью и сильно угнетают сократимость и атриовентрикулярную проводимость.

Показания

Желудочковые аритмии, угрожающие жизни, и резистентные (устойчивые) к другим противоаритмическим средствам.

Нежелательные реакции

Аритмии, головная боль, головокружение, диплопия и др.

II класс. β -адреноблокаторы

Механизм действия

Симпатическая нервная система стимулирует все функции сердца (автоматизм, проводимость, частоту и сократимость) за счет стимуляции β_1 -адренорецепторов, которые локализованы в водителях ритма и рабочих кардиомиоцитах желудочков. При их блокаде снижаются проводимость, автоматизм, возбудимость и увеличивается эффективный рефрактерный период во всех отделах сердца.

Показания

Желудочковые и наджелудочковые тахиаритмии тахикардия.

Нежелательные реакции

Атриовентрикулярная блокада, снижение сократимости миокарда, брадикардия, бронхоспазм, спазм периферических сосудов и др.

III класс. Блокаторы калиевых каналов

Отличительной особенностью препаратов этого класса (**соталол, амиодарон**) является способность блокировать как калиевые каналы, так и другие типы ионных каналов или рецепторы, что вносит свой вклад в их эффективность и токсичность. Так, соталол блокирует β -адренорецепторы, амиодарон блокирует натриевые каналы, кальциевые каналы и вызывает блокаду альфа- и бета-адренорецепторов, обладая, таким образом, свойствами всех 4 классов.

Механизм действия

Блокируя калиевые каналы кардиомиоцитов, антиаритмики III группы пролонгируют реполяризации и, тем самым, увеличивают эффективный рефрактерный период.

Показания

Амиодарон – универсальный антиаритмический препарат, эффективный при любых видах аритмий. Помимо противоаритмического действия обладает антиангинальным действием.

Соталол эффективен при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях. Обладает также антиангинальным и антигипертензивным эффектами.

Нежелательные реакции

Для амиодарона характерны: брадикардия, атриовентрикулярная блокада и снижение сократимости миокарда, нарушение функции щитовидной железы, фиброзный пневмонит, отложение кристаллов липофуцина в роговице и коже и др.

Соталол вызывает нежелательные реакции, свойственные всем β -адреноблокаторам: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм и др.

IV класс. Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

В качестве антигипертензивных средств применяют преимущественно блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (**верапамил, дилтиазем**), хотя антиангинальное и антигипертензивное действие для них также характерно.

Механизм действия

Блокируя кальциевые каналы, недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают автоматизм синусового и проводимость атриовентрикулярного узлов.

Показания

Наджелудочковые тахиаритмии.

Нежелательные реакции

Снижение сократимости миокарда, атриовентрикулярная блокада, брадикардия и гипотензия и др.

Другие антиаритмические средства

Сердечные гликозиды (дигоксин)

Механизм действия

Сердечные гликозиды вызывают атриовентрикулярную блокаду. Если блокада неполная, то из предсердий к желудочкам поступает только каждый второй или каждый четвёртый импульс, что приводит к нормализации ритма желудочков. Если блокада полная, то желудочки начинают сокращаться автономно от синоатриального и атриовентрикулярного узлов, поскольку в них (в пучке Гиса) формируется идиовентрикулярный водитель ритма.

Показания

Тахисистолическая форма мерцательной аритмии (одна из разновидностей суправентрикулярных тахиаритмий).

Нежелательные реакции

Боль в эпигастрии, тошнота, рвота, брадикардия, тахиаритмия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, боль в сердце, нарушение цветового зрения – ксантопсия, макропсия, микропсия и др.

Нуклеозиды (аденозин)

Механизм действия

Аденозин угнетает A₁-пуриновые рецепторы, что приводит к открытию холинзависимых калиевых каналов в кардиомиоцитах предсердий, синусового узла и AV-узла, что вызывает укорочение потенциала действия, гиперполяризацию, снижение автоматизма синусового узла и скорости проведения в AV-узле. Кроме того, аденозин увеличивает рефрактерность AV-узла и подавляет позднюю последеполяризацию, возникающую в ответ на адренергические воздействия. Последние эффекты обусловлены подавлением

электорофизиологического действия внутриклеточного цАМФ, уровень которого повышается при адренергической стимуляции, и уменьшением входа ионов кальция в клетку.

Описанные механизмы приводят к торможению проведения через AV-узел, перерыву в механизме реентри в AV-узле и восстановлению синусового ритма при пароксизмах наджелудочковой тахикардии, в том числе при синдроме WPW.

Показания

Купирование наджелудочковой пароксизмальной тахикардии.

Нежелательные реакции

Обморок, артериальная гипотензия, брадикардия, угнетение активности синусового узла и автоматизма желудочков, диспноэ, гипервентиляция, бронхоспазм и др.

Препараты калия

К препаратам калия, обладающим антиаритмической активностью, относятся **калия хлорид, калия и магния аспарагинат.**

Механизм действия

Ионы калия вызывают снижение проводимости и возбудимости миокарда, а в высоких дозах – угнетение сократительной активности миокарда и автоматизма.

Показания

Тахиаритмии и экстрасистолии, обусловленные сниженной концентрацией калия в крови.

Нежелательные реакции

Парестезии конечностей, замедление AV проводимости, парадоксальное увеличение экстрасистол, снижение АД, паралич мускулатуры, остановка сердца и др.

Лекарственные средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца

Клиническое значение имеет атриовентрикулярная (поперечная) блокада, возникающая в результате снижения проводимости по волокнам атриовентрикулярного соединения. Проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел регулируется симпатической и

парасимпатической системами (симпатическая система облегчает проводимость, а парасимпатическая – затрудняет). Для увеличения проводимости парасимпатическую систему надо угнетать, а симпатическую стимулировать. С целью фармакотерапии блокад проводящей системы чаще всего применяют **атропин**.

Механизм действия

Блокада мускариновых M2-холинорецепторов атипичных кардиомиоцитов уменьшает тормозное влияние парасимпатической системы на атриовентрикулярное соединение, и проводимость восстанавливается.

Показания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазм, холелитиаз, холецистит, острый панкреатит, гиперсаливация, синдром раздраженной толстой кишки, кишечная колика, желчная колика, почечная колика, симптоматическая брадикардия (синусовая, синоатриальная блокада, проксимальная AV блокада, электрическая активность желудочков без пульса, асистолия), для предоперационной премедикации; отравление м-холиностимуляторами и антихолинэстеразными ЛС (обратимого и необратимого действия), в т. ч. фосфорорганическими соединениями; при рентгенологических исследованиях ЖКТ (при необходимости уменьшения тонуса желудка и кишечника), бронхиальная астма, бронхит с гиперпродукцией слизи, бронхоспазм, ларингоспазм (профилактика).

В офтальмологии – с целью расширения зрачка и достижения паралича аккомодации (определение истинной рефракции глаза, исследование глазного дна), создания функционального покоя при воспалительных заболеваниях и травмах глаза (ирит, иридоциклит, хориоидит, кератит, тромбоэмболия и спазм центральной артерии сетчатки).

Нежелательные реакции

Сухость слизистых и кожи, атония кишечника, нарушение зрения, головная боль, головокружение, бессонница, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, мидриаз, паралич аккомодации, нарушение тактильного восприятия и др.

В случаях, когда блокада сердца приводит к асистолии, в качестве средства неотложной помощи показано применение **эпинефрина (адреналина)**.

Механизм действия

Облегчение проводимости путём стимуляции β_1 -адренорецептров атипичных кардиомиоцитов.

Показания

Аллергические реакции немедленного типа (в т. ч. крапивница, ангионевротический шок, анафилактический шок), развивающиеся при применении ЛС, сывороток, переливании крови, употреблении пищевых продуктов, укусах насекомых или введении др. аллергенов; бронхиальная астма (купирование приступа, не поддающегося лечению агонистами β_2 -адренорецепторов), тяжелые формы бронхоспазма; асистолия (в т. ч. на фоне остро развившейся АВ блокады III ст.); кровотечение из поверхностных сосудов кожи и слизистых оболочек (в т. ч. из десен), для удлинения действия местных анестетиков; открытоугольная глаукома, для расширения зрачка, внутриглазная гипертензия; приапизм.

Нежелательные реакции

Головная боль, тревожное состояние, тремор, головокружение, нервозность, усталость, психоневротические расстройства (психомоторное возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, агрессивное или паническое поведение, шизофреноподобные расстройства, паранойя), чрезмерное повышение АД, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, нарушения ритма (в т. ч. фибрилляция предсердий и желудочков) и др.

Раздел II. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний органов пищеварения

Пищеварение – процесс механической и химической обработки пищи в органах желудочно-кишечного тракта (прежде всего ротовой полости, желудке, кишечнике), при котором происходит расщепление сложных молекул пищи на более простые и мелкие с помощью ферментов слюны и поджелудочной железы, а также желчи, выделяемой и печенью, после чего вещества через кишечную стенку всасываются в кровь и лимфу и далее разносятся по организму.

Регуляция субъективного ощущения необходимости начала (аппетита) или прекращения (насыщения) приема пищи осуществляется центрами голода и насыщения, расположенными в гипоталамусе, при этом стимуляция адренорецепторов в ЦНС приводит к угнетению центра голода, а стимуляция серотонинергической передачи в головном мозге активирует центр насыщения.

Глава 5. Лекарственные средства, влияющие на аппетит

Лекарственные средства, влияющие на аппетит, применяются при различных расстройствах пищевого поведения и соответствующей мотивации, к которым относятся, например, анорексия (патологическое отсутствие аппетита) и булимия (патологическое стремление к перееданию, обжорству).

Классификация

Исходя из показаний к применению и конечных целей лечения препараты, влияющие на чувство голода, можно классифицировать на:

1. лекарственные средства, усиливающие аппетит;
2. лекарственные средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства).

Средства, стимулирующие аппетит

К лекарственным средствам, стимулирующим аппетит, относятся горечи и препараты, обладающие иным механизмом стимуляции центра голода в ЦНС.

Горечи

Горечи – лекарственные препараты, обладающие горьким вкусом, к которым относятся настойка полыни горькой, **настойка корневищ аира болотного, одуванчика лекарственного корень и др.**

Механизм действия

Механизм действия горечей преимущественно обусловлен стимуляцией рецепторов слизистой оболочки рта и желудка, усилением желудочной секреции, что в конечном итоге приводит к рефлекторному возбуждению центра голода. Эффект данных препаратов развивается только на фоне приема пищи, поэтому применять их рекомендуется непосредственно перед приемом пищи (за 15-20 минут) или во время еды.

Показания

Патологическое снижение аппетита, анорексия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, непереносимость компонентов препарата.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Другие лекарственные препараты, обладающие стимулирующим влиянием на аппетит

Ципрогептадин

Механизм действия ципрогептадина обусловлен блокадой H1-гистаминовых, M-холино- и серотониновых рецепторов, при этом анорексигенный эффект препарата достигается угнетением центра насыщения в гипоталамусе.

Показания

Аллергические заболевания (дерматиты, крапивница и др.), головные боли различной этиологии, анорексия.

Противопоказания

Ципрогептадин противопоказан пациентам с закрытоугольной глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, задержкой мочеиспускания, предрасположенным к отекам, принимающим ингибиторы MAO, а также детям до 2 лет, беременным и лактирующим женщинам.

Нежелательные реакции

Сухость во рту, тревожность, спутанность сознания, атаксия, галлюцинации, тошнота, рвота и др.

Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства применяют при избыточной массе тела и патологических состояниях, сопровождающихся повышенным аппетитом.

Классификация

1. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина: **сIBUTРАМИН**.
2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: **ФЛУОКСЕТИН**.
3. Другие вещества, обладающие анорексигенным действием.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина

Лекарственные средства – ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (например, **сIBUTРАМИН**) преимущественно используются в клинической практике как антидепрессанты, однако, некоторые из них, обладая выраженным анорексигенным действием, в комплексе с обязательными физическими упражнениями и изменением образа жизни могут быть использованы для снижения массы тела у лиц, страдающих ожирением или нервной булимией.

Механизм действия данной группы препаратов обусловлен увеличением концентрации норадреналина и серотонина в ЦНС, что приводит к стимуляции адренергической и серотонинергической систем, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению чувства голода.

Показания

Снижение массы тела у лиц с алиментарным ожирением, имеющим ИМТ ≥ 30 кг/м², либо у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² и факторами риска, такими как сахарный диабет II типа, нарушениями обмена липидов и др (ИМТ – индекс массы тела).

Лекарственные взаимодействия

Важно помнить, что совместное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и препаратов из группы ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) **противопоказано** ввиду риска развития серотонинового синдрома.

Нежелательные реакции

Депрессия, отеки, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, судороги, нарушение функции печени, повышение АД и др.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, также как и неселективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, преимущественно применяются врачами для терапии депрессивных расстройств, однако некоторые из них, например, **флуоксетин**, могут быть также использованы для лечения патологических состояний, характеризующихся склонностью к неумеренному приему пищи.

Механизм действия

Снижение аппетита на фоне приема флуоксетина достигается за счет стимуляции серотониновых рецепторов и активации центра насыщения в

ЦНС.

Показания

Депрессии различной этиологии, обсессивно-компульсивное расстройство, нервная булимия.

Лекарственные взаимодействия

Важно помнить, что совместное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и препаратов из группы ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) **противопоказано** ввиду риска развития серотонинового синдрома.

Нежелательные реакции

Мания, усиление суицидальных тенденций, депрессия, тревога, раздражительность, снижение либидо и др.

Другие вещества, обладающие анорексигенным действием

Анорексигенным действием обладают многие вещества-**психостимуляторы**, часть из которых входит в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», например, **амфетамин, амфепрамон, фенилпропаноламин, эфедрин** и др. Отсутствие аппетита на фоне использования данной группы препаратов обусловлено угнетением центра голода вследствие усиления выделения норадреналина в ЦНС. Важно отметить, что прием психостимуляторов может вызывать психическую и физическую зависимость, а также стать причиной развития серьезных, в том числе с летальным исходом, **нежелательных реакций**, таких как резкий скачок артериального давления до высоких цифр (гипертонический криз), судороги, психозы, галлюцинации, истощение организма, тяжелая депрессия, суицид и др.

Глава 6. Гастроцитопротекторы

Основным механизмом защиты слизистой оболочки желудка в условиях кислой среды является продукция слизи, состоящей из гидрофильных гликопротеинов, и бикарбонатов, продуцируемых поверхностными клетками слизистой оболочки. Вместе они образуют слизистобикарбонатный барьер желудка, уменьшающий агрессивные свойства соляной кислоты и повышающий уровень pH слизи. В состав слизи входят иммуноглобулин А (IgA), лизоцим, лактоферрин и другие компоненты, обладающие антимикробной активностью. Продукция слизи требует интенсивного кровоснабжения и контролируется простагландинами E2 и I2, угнетающими секрецию соляной кислоты. Интенсивное кровоснабжение также обеспечивает удаление кислоты, проникающей через слой слизи.

Другим защитным фактором слизистой оболочки является эпителиальный барьер, клетки которого замещаются новыми примерно каждые 3 дня. В состав данного барьера входят глутатион- и тиолсодержащие протеины, обладающие антиоксидантной активностью, а также факторы врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивающие устойчивость эпителия желудка к внедрению патогенных бактерий, вирусов и токсинов.

Защитные свойства слизистой оболочки снижаются при инфицировании бактерией *Helicobacter pylori*, которая фиксируется на клетках эпителия желудка. Кислотоустойчивость *H. pylori* обеспечивается способностью продуцировать мочевины, нейтрализующую соляную кислоту вокруг бактерии. Образующийся при этом гидрохлорид аммония повреждает эпителий желудка. Для устранения инфицированности *H. pylori* применяют антибактериальные средства.

Для восстановления защитных свойств слизистой оболочки желудка используются гастроцитопротекторы.

Гастроцитопротекторы – это ЛС, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока.

Классификация

По механизму действия выделяют две группы гастроцитопротекторов:

1. лекарственные средства, повышающие секрецию слизи: **мизопростол**;

2. лекарственные средства, образующие защитную пленку: **сукралфат, висмута субнитрат, висмута трикалиядицитрат.**

Лекарственные средства, повышающие секрецию слизи

Мизопростол – синтетический аналог простагландина E1.

Механизм действия

Мизопростол стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов, снижает секрецию желудочного сока, увеличивает кровоток в стенке желудка.

Показания

Профилактика и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при назначении НПВС и препаратов-глюкокортикостероидов.

Противопоказания

Беременность.

Нежелательные реакции

Головная боль, тошнота, диарея.

Сукралфат

Сукралфат представляет собой основную алюминиевую соль сульфатированной сахарозы.

Механизм действия

При контакте с белками поврежденной слизистой оболочки препарат образует сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы, которая предотвращает воздействие негативных факторов (например, соляной кислоты) на поврежденную слизистую.

Показания

Комплексная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит.

Нежелательные реакции

Тошнота, запор.

Висмута субнитрат

Висмута субнитрат относится к группе вяжущих средств.

Механизм действия

Препарат коагулирует белки на поверхности слизистой ЖКТ с образованием защитной пленки из денатурированных белков, которая защищает слизистую от воздействия негативных факторов (например, соляной кислоты), подавляет рост и развитие *Helicobacter pylori*, способствует восстановлению дефектов слизистой.

Показания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от состояния кислотности желудочного сока.

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота, боли в животе, окрашивание кала в темно-зеленый или черный цвет.

Висмута трикалия дицитрат

По химической структуре данное лекарственное средство представляет собой коллоидный препарат висмута.

Механизм действия

Образование защитной пленки на поверхности эрозий и язв в кислой среде желудка. Повышает образование простагландина E₂, увеличивает выработку защитной слизи и гидрокарбонатов. Повышает устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к воздействию негативных факторов (например, соляной кислоты, ферментов и др.). Угнетает развитие *Helicobacter pylori*.

Показания

Комплексная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит.

Противопоказания

Беременность и лактация.

Висмута субнитрат + натрия гидрокарбонат + магния карбонат + кора крушины + рутин + келлин

Комбинированный препарат, оказывающий вяжущее, антацидное, спазмолитическое и мягкое слабительное действие.

Механизм действия

Магния карбонат и натрия гидрокарбонат снижают кислотность желудочного сока, уменьшают активность пепсина. Висмута субнитрат

образует защитную пленку на слизистой желудка, оказывая противовоспалительное, бактерицидное, репаративное действие. Входящие в состав аира корневища и келлин оказывают спазмолитическое действие, кора крушины – слабительное.

Показания

Комплексная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гиперацидном гастрите.

Противопоказания

Беременность и лактация.

Глава 7. Лекарственные средства, применяемые при нарушении экскреторной функции пищеварительных желез

После измельчения и первоначальной ферментной обработки в ротовой полости пища попадает в желудок и двенадцатиперстную кишку для последующей ферментации. По субстратной специфичности ферменты делятся на несколько основных групп:

- протеазы (пептидазы): расщепляют белки до коротких пептидовилиаминокислот (пепсин, трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, эластазы);
- липазы: расщепляютлипиды до жирных кислот и глицерина;
- карбогидразы: гидролизуют углеводы, например, крахмал или сахара, до простых сахаров, таких как глюкоза;
- нуклеазы: расщепляют нуклеиновые кислоты до нуклеотидов.

Основными пищеварительными железами, секретирующими ферменты, являются слюнные, желудочные и поджелудочные. Важную роль в процессе пищеварения играют также соляная кислота, выделяемая обкладочными клетками желудка, и желчь, продуцируемая печенью.

Нарушение экскреторной функции пищеварительных желез приводит к нарушению пищеварения (диспепсия) и всасывания пищи (мальабсорбции), что клинически может проявляться ощущением боли и тяжести в животе, отрыжкой, вздутием и урчанием в животе, диареей, стеатореей (наличие непереваренного жира в стуле), снижением массы тела, белковой и витаминной недостаточностью, обезвоживанием, нарушениями электролитного баланса.

Для коррекции расстройств пищеварения, вызванных недостаточностью ферментативной функции пищеварительных желез, применяют средства заместительной терапии, которые можно классифицировать на:

1. Монокомпонентные препараты, содержащие в своем составе только **панкреатин**.
2. Поликомпонентные препараты, в состав которых входят различные комбинации веществ, принимающих участие в процессе химической обработки пищи: **гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин**;

диметикон + панкреатин; трипсин + химотрипсин.

3. Ферменты растительного происхождения в различных комбинациях: **папаин + грибковая диастаза + симетикон; папаин + грибковая диастаза + симетикон + активированный уголь + никотинамид.**

Ферментные препараты выпускаются, как правило, в виде драже или таблеток диаметром 5 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, защищающей ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Однако, из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус (жидкая кашица, образующаяся вследствие перемешивания в полости желудка пищи и желудочного сока) отсутствует в двенадцатиперстной кишке.

В результате препараты не смешиваются с пищей и не участвуют в процессах пищеварения. Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания с пищевым химусом были созданы высокоактивные ферментные препараты в виде минимикросфер, которые равномерно перемешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. Когда минимикросферы достигают тонкой кишки (рН выше 5,5), кишечнорастворимая оболочка разрушается, происходит высвобождение ферментов с липолитической, амилалитической и протеолитической активностью, которые обеспечивают расщепление жиров, крахмалов и белков. Это позволяет максимально эмитировать физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Размельчение или разжевывание минимикросфер, а также добавление их к пище с рН выше 5,5 приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Существуют также лекарственные формы ферментов в виде капсул с микрогранулами или микротаблетками, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, обеспечивающих более быстрое и равномерное перемешивание пищеварительных ферментов с кишечным содержимым.

Панкреатин

Панкреатин – ферментный препарат, выделяемый из поджелудочной железы крупного рогатого скота.

Механизм действия

Панкреатин содержит экскреторные панкреатические ферменты: липазу, альфа-амилазу, трипсин, химотрипсин, которые способствуют расщеплению белков (до аминокислот), жиров (до глицерина и жирных кислот) и крахмала (до декстринов и моносахаров). Препарат снижает панкреатическую секрецию за счет разрушения регуляторного холецистокинин-рилизинг-фактора, в результате чего уменьшается давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы, достигается функциональный покой органа.

Желчные кислоты

Желчные кислоты, являющиеся одним из компонентов желчи – вещества, синтезируемые в печени из холестерина и выделяемые в двенадцатиперстную кишку, которые играют важную роль в процессах пищеварения.

Механизм действия

Желчные кислоты нейтрализуют кислую среду химуса, поступающего из желудка; эмульгируют жиры (превращают жир, поступающий с пищей, в мелкие капли); обеспечивают всасывание жирорастворимых витаминов (витамины А, D, К, Е); стимулируют перистальтику кишечника.

Гемицеллюлаза

Гемицеллюлаза – фермент, биологическая роль которого заключается в расщеплении целлюлозы – основной составной части растительной клеточной стенки. Гемицеллюлаза не продуцируется человеком, но синтезируется и секретруется бактериальной флорой кишечника.

Механизм действия

Данное вещество улучшает переваривание растительной пищи, снижает газообразование и вздутие живота.

Папаин

Протеолитический растительный фермент, который в значительных количествах содержится в дынном дереве – папайе, откуда и пошло его название.

Механизм действия

По характеру действия папаин называют «растительным пепсином», т. е. данный ферментат способствует расщеплению белков до аминокислот.

Грибковая диастаза

Грибковая диастаза – фермент, полученный из культуры *Aspergillus oryzae*. В отличие от панкреатической грибковая диастаза обладает повышенным спектром активности в более широком диапазоне pH.

Механизм действия

Данный фермент расщепляет полисахариды (крахмал, гликоген) на простые дисахариды (мальтозу и мальтотриозу). Под действием 1 г грибковой диастазы возможно расщепление до 800 г сухого крахмала.

Пеногасители (диметикон, симетикон)

Пеногасители (синоним: ветрогонные средства) не являются ферментными средствами, однако активно используются в комбинациях с ними, так как позволяют снизить дискомфорт в животе, вызванный повышенным газообразованием, вследствие нарушений переваривания пищи, избыточного роста микрофлоры кишечника, дисбактериоза и т. д.

Механизм действия

Пеногасители снижают поверхностное натяжение пузырьков газа в пищеварительном тракте, приводя к их разрыву; высвобождающиеся при этом газы поглощаются стенками кишечника или выводятся благодаря перистальтике, уменьшая их концентрацию в кишечнике.

Показания к применению препаратов заместительной терапии недостаточности ферментативной функции пищеварительных желез

Лекарственные препараты пищеварительных ферментов применяются при патологических состояниях, сопровождающихся недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз и пр.); хронических воспалительно-дистрофических заболеваниях желудка, кишечника, печени, желчного пузыря; состояниях после резекции или облучения этих органов, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи; улучшение переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании, а также при нарушениях жевательной функции, при малоподвижном образе жизни.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции. При длительном употреблении в высоких дозах возможны гиперурикемия и гиперурикурия.

Ингибиторы протеолитических ферментов (протеаз)

Ингибиторы протеаз (**апротинин**) – ЛС, подавляющие активность протеолитических ферментов поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин) и других протеаз крови и тканей (плазмин, калликреин и др.).

Подавление активности панкреатических ферментов необходимо при заболеваниях, сопровождающихся их активацией в тканях поджелудочной железы, которая может возникать вследствие нарушений проходимости протоков поджелудочной железы, например, остром панкреатите, обострении хронического панкреатита, травмах или раке поджелудочной железы, отеке стенки двенадцатиперстной кишки после приема алкоголя и т. д. В этих условиях активируется фермент цитокиназа, стимулирующая переход протеолитических ферментов из неактивной формы (трипсиноген) в активную (трипсин), не в просвете кишечника, а в самой железе, что приводит к «самоперевариванию» поджелудочной железы и окружающих тканей. Одновременно увеличивается образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), вызывающих нарушение микроциркуляции в железе, вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов, в результате которых развивается отек железы с очаговыми кровоизлияниями. По причине нарушения оттока в двенадцатиперстную кишку часть активных панкреатических ферментов (трипсин и липаза) попадает в кровь, и вызывает развитие коллапса, лейкоцитоза, анемии, геморрагии, поражение капилляров, нарушение свертываемости крови, а также жировые некрозы и плевриты. Из-за высокой интоксикации у таких пациентов возможен летальный исход.

Механизм действия

Ингибиторы протеаз инактивируют циркулирующие в крови трипсин, плазмин и другие протеазы, устраняют токсемию, блокируют свободные кинины и, тем самым, предупреждают прогрессирование деструктивного процесса в поджелудочной железе, некролизуемый фибринолиз и другие тяжелые осложнения. Блокада плазмينا, на фоне применения данных препаратов понижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз и приводит к повышению свертываемости крови.

Показания

Панкреатит (острый и обострение хронического), панкреонекроз, профилактика послеоперационного панкреатита; кровотечения, связанные с повышенным фибринолизом, коагулопатии (в настоящий момент

применение препарата по данному показанию ограничено в связи с высоким риском возникновения серьезных нежелательных реакций).

Нежелательные реакции

Повышение риска развития инфаркта миокарда (особенно при использовании высоких доз препарата), психотические реакции, галлюцинации, тромбозы, тромбозы, тромбозы, тромбозы и др.

Желчегонные средства

Желчегонные средства – это ЛС, усиливающие желчеобразование или способствующие выделению желчи в двенадцатиперстную кишку. Как уже отмечалось ранее, желчь играет важную роль для нормального функционирования ЖКТ и процесса пищеварения, в процессе которого она из желчного пузыря выделяется в двенадцатиперстную кишку. Выделение желчи регулируется холецистокинином, который при поступлении химуса в двенадцатиперстную кишку стимулирует сокращение желчного пузыря. По мере продвижения по кишечнику основная часть желчи всасывается через его стенки вместе с питательными веществами, остальная (около трети) – удаляется с фекалиями. В состав желчи входят желчные кислоты, фосфолипиды, иммуноглобулины, холестерин, билирубин.

Причиной нарушения образования или оттока желчи в двенадцатиперстную кишку могут быть заболевания печени, дискинезия желчевыводящих путей, повышение литогенности желчи (склонность желчи к образованию желчных камней) и пр.

Классификация

В зависимости от ведущего механизма действия выделяют:

1. холеретики;
2. холекинетики;
3. холелитики.

Это деление является достаточно условным, т. к. большинство желчегонных средств обладают одновременно эффектами нескольких групп.

Холеретики

Холеретики – лекарственные средства, усиливающие образование желчи и желчных кислот.

Классификация

1. Препараты, содержащие желчные кислоты и желчь в комбинации с другими веществами (**активированный уголь + желчь + крапивы двудомной листья + чеснока посевного луковицы, желчь + поджелудочной железы порошок + слизистой тонкой кишки порошок, гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин**).

2. Синтетические холеретики (**гимекромон**).

3. Холеретики растительного происхождения (**бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов, кукурузные рыльца, пижма обыкновенная, шиповника плодов экстракт, корень куркумы, листья артишока, гибискуса цветки и др.**).

Механизм действия

Желчесодержащие холеретики (активированный уголь + желчь + крапивы двудомной листья + чеснока посевного луковицы, желчь + поджелудочной железы порошок + слизистой тонкой кишки порошок, гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин) повышают секрецию желчи за счет стимуляции секреторной функции паренхимы печени. Кроме того, они стимулируют рецепторы слизистой оболочки тонкого кишечника, что рефлекторно усиливает образование желчи, повышают осмотическую фильтрацию в желчные протоки воды и электролитов, усиливают ток желчи по желчным путям, повышают содержание в желчи холатов (солей желчных кислот), что снижает риск образования холестериновых камней, усиливают переваривающую и двигательную активность тонкого кишечника.

В этой группе препараты, являющиеся желчными кислотами, в большей мере увеличивают объем желчи, а препараты, содержащие желчь животных, в большей мере повышают содержание холатов.

Препараты, содержащие желчные кислоты и желчь, являются средствами заместительной терапии при эндогенной недостаточности желчных кислот.

Синтетические холеретики

Синтетические холеретики (**гимекромон**) – искусственно созданные лекарственные средства, увеличивающие образование желчи в печени и улучшающие ее отток.

Механизм действия

Усиливают образование и выделение желчи. Расслабляют гладкую

мускулатуру желчевыводящих путей и сфинктера Одди. Уменьшают застой желчи, предупреждают кристаллизацию холестерина и образование желчных камней. Не снижают перистальтику ЖКТ и АД.

Холеретики растительного происхождения

Препараты этой группы повышают секрецию желчи, содержание в ней холатов, уменьшают вязкость желчи. Большинство фитопрепаратов повышают тонус желчного пузыря с одновременным расслаблением гладкой мускулатуры желчных путей и сфинктеров желчевыводящих путей, а также нормализуют и стимулируют секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышают ферментативную активность желудочного сока, усиливают перистальтику кишечника.

Показания

Дискенизии желчевыводящих путей, холелитиаз, патологические состояния, характеризующиеся гипосекрецией желчи.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, метеоризм, диарея, боли в животе, изъязвление слизистой ЖКТ и др.

Холекинетики

Холекинетики (сорбитол, ксилит, карловарская соль) раздражают рецепторы слизистой оболочки кишечника, что вызывает выделение холецистокинина, способствующего сокращению желчного пузыря и расслаблению желчевыводящих путей (расслабляют сфинктер Одди). Большинство препаратов обладают также холесекреторной и противовоспалительной активностью.

Показания

Гипотония желчного пузыря с застоем желчи, дискинезии желчевыводящих путей.

Нежелательные реакции

Диарея, боли в животе, аллергические реакции и др.

Холелитики

Холелитики – это ЛС, снижающие тонус желчных путей. Эти препараты оказывают спазмолитическое действие в отношении различных отделов ЖКТ, в том числе ослабляют спастические явления в

желчевыводящих путях и облегчают отхождение желчи.

Классификация

1. нейротропные спазмолитики (**платифиллин**);
2. миотропные спазмолитики (**дротаверин**).

Нейротропные спазмолитики

Нейротропные спазмолитики (**платифиллин**) действуют на этапе передачи нервного импульса с окончаний парасимпатических волокон, блокируя холинергические рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране гладких мышц внутренних органов и сосудов.

Механизм действия

Платифиллин – неселективный М-холиноблокатор, расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов и сосудов, в том числе сфинктера Одди и желчевыводящих путей, облегчая отток желчи.

Нежелательные реакции

Сухость во рту, нарушение зрения, атония кишечника, головокружение, тахикардия, затруднение мочеиспускания.

Миотропные спазмолитики

Миотропные спазмолитики, в отличие от нейротропных, воздействуют непосредственно на гладкомышечные клетки, изменяя ионный баланс в клеточной мембране. В результате запускаются сложные биохимические реакции, приводящие к уменьшению сократительной деятельности клеток и расслаблению гладких мышц: снимается спазм, расширяются желчные протоки (холеспазмолитическое действие), мочеточники, снижается тонус кровеносных сосудов.

Классификация

1. неселективные (**дротаверин, папаверин**);
2. селективные (**мебеверина гидрохлорид**).

Механизм действия неселективных миотропных спазмолитиков обусловлен ингибированием фермента – фосфодиэстеразы; в результате в клетке происходит накопление цАМФ, вследствие чего снижается поступление ионизированного кальция в гладкомышечные клетки, что, в свою очередь, ведет к снижению тонуса и расслаблению гладких мышц внутренних органов и сосудов.

Механизм действия селективных миотропных спазмолитиков (мебеверина гидрохлорид) связан с блокадой быстрых Na^+ -каналов клеточной мембраны миоцита, что приводит к нарушению входа ионов Na^+

в клетку, блокаде входа ионов Ca^{2+} и препятствует сокращению мышечных волокон. Действует только на гладкую мускулатуру ЖКТ и билиарного тракта, в 20-40 раз эффективнее папаверина по способности расслаблять сфинктер Одди. Устраняет спазм, не угнетая перистальтику кишечника. Не оказывает холиноблокирующего действия.

Показания

Данная группа препаратов применяется при спазмах органов ЖКТ, в том числе желчевыводящих путей, кишечной и желчной колике, синдроме раздраженного кишечника.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, резкое снижение АД, сердцебиение и др.

Глава 8. Холелитолитические средства

Холелитолитические средства содержат в своем составе **хенодезоксихолевую или урсодезоксихолевую кислоты**, которые способны растворять образующиеся в желчном пузыре холестериновые камни.

Механизм действия

Обусловлен способностью данных препаратов понижать содержание холестерина в желчи за счет нарушения его всасывания в кишечнике и подавления синтеза в печени (вследствие угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), что препятствует образованию новых камней. Кроме того, препараты образуют с холестерином жидкие кристаллы, что способствует растворению желчных камней.

Показания

Растворение холестериновых камней желчного пузыря, билиарный рефлюкс-гастрит, хронические заболевания печени (в составе комплексной терапии) и др.

Нежелательные реакции

Диарея, нарушения функции печени, боли в эпигастрии, тошнота и др.

Глава 9. Гепатопротекторы

Печень выполняет около 500 жизненно важных функций в организме: нейтрализует токсины внутреннего и внешнего происхождения (в том числе лекарства, алкоголь), синтезирует белки крови, вырабатывает желчь и т. д. Функциональная активность печени снижается с возрастом, в то же время погрешности в питании, вредные привычки, стрессы, применение лекарств приводят к перегрузкам в ее работе. На печень отрицательно влияют многие заболевания, например, сердечно-сосудистые, изменяющие кровоснабжение тканей. Длительное воздействие таких перегрузок приводит к нарушению жизнедеятельности клеток печени (гепатоцитов), снижению их функций, развитию хронических заболеваний печени. Важным фактором развития хронических заболеваний печени является метаболический синдром (синдром резистентности к инсулину), который приводит к дисбалансу липидного обмена. При этом усиливается расщепление триглицеридов в жировой ткани, и в печень попадает избыточное количество свободных жирных кислот (их количество увеличивается в 20-30 раз по сравнению с нормой). Поскольку ферментная система печени не в состоянии метаболизировать избыток жирных кислот, в митохондриях гепатоцитов блокируется их β -окисление в цикле Кребса, и в гепатоцитах формируются липидные вакуоли – развивается стеатоз (жировая дистрофия) печени. На фоне стеатоза запускаются процессы перекисного окисления липидов, нарушающие строение клеточных мембран, и развивается воспалительный процесс (стеатогепатит) с возможным формированием фиброза (некроз гепатоцитов и замена их соединительной тканью) и цирроза (нарушение всех функций) печени. В результате нарушаются процессы обмена веществ и регенерация гепатоцитов, снижается детоксикационная функция печени.

Для защиты гепатоцитов от повреждений различными химическими веществами применяются гепатопротекторы.

Гепатопротекторы – это ЛС, повышающие устойчивость гепатоцитов к воздействию повреждающих факторов и способствующие восстановлению их функций.

При использовании гепатопротекторов необходимо помнить, что их применение позволяет лишь частично убрать симптомы поражения печени и стимулировать регенерацию ее клеток. Для полного выздоровления необходимо воздействовать на причину заболевания, поэтому при выборе

гепатопротектора необходимо проконсультироваться с врачом.

Классификация

Не существует общепринятой классификации этих препаратов. В России выделяют:

1. Лекарственные средства, содержащие **фосфолипиды**.
2. Средства, содержащие **аминокислоты**.
3. Средства, содержащие естественные или полусинтетические **флавоноиды расторопши**.
4. Средства, содержащие витамины и антиоксиданты (**тиоктовая кислота**).
5. Другие ЛС, обладающие гепатопротекторным действием.

Средства, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Эссенциальные (необходимые) фосфолипиды (ЭФ) – это сложные вещества природного происхождения, представляющие собой диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты (фосфатидилхолин) и ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая). Фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран и органелл (митохондрий), участвуют в процессах молекулярного транспорта, в делении и дифференцировке клеток, стимулируют активность ферментных систем.

Механизм действия ЭФ связан с заместительным эффектом. ЭФ по химической структуре соответствуют эндогенным (внутренним) фосфолипидам и, встраиваясь в клеточные мембраны и митохондрии поврежденных гепатоцитов, восстанавливают их структурно – функциональную целостность, способствуют регенерации. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение фосфолипидов в мембране, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется проницаемость. Препараты ЭФ при курсовом лечении нормализуют метаболизм и процессы микроциркуляции в печени, восстанавливают ее детоксикационную функцию, снижают жировую дистрофию и некроз гепатоцитов, что проявляется улучшением биохимических показателей (снижением уровня сывороточных трансаминаз АЛТ и АСТ), а также проявляют гиполипидемический (нормализуют липидный состав) и гипогликемический (повышают чувствительность инсулиновых

рецепторов) эффекты.

Показания

Комплексная терапия заболеваний, сопровождающихся массивной гибелью клеток печени: при аутоиммунном гепатите, хроническом вирусном гепатите В и С, лекарственных и алкогольных поражениях печени, отравлениях, жировой дистрофии и циррозе печени, печеночной недостаточности, операциях в гепатобилиарной области, а также при токсикозе беременности, лучевой болезни, псориазе и др. При острых гепатитах их применение требует осторожности, либо отказа от использования, поскольку может способствовать усилению активности процесса и усилению холестаза (нарушение выработки, оттока и секреции желчи в 12-перстную кишку).

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Нежелательные реакции

Дискомфорт в области живота, нарушения стула по типу диареи и др.

***Экстракт соевых фосфолипидов + фосфоглицериды (липовая кислота)
+ альфа-токоферол***

Комплексный гепатопротектор, восстанавливающий структуру и функции гепатоцитов.

Механизм действия

Препарат ускоряет процесс регенерации клеток печени, стабилизирует клеточные мембраны, тормозит процесс окисления липидов, подавляет синтез колагена в печени, нормализует обмен липидов и уменьшает уровень холестерина.

Показания

Хронические гепатиты, гепатозы различной этиологии, жировая дегенерация печени, циррозы и токсические поражения печени, в составе комплексной терапии при гиперлипидемии, атеросклерозе и других заболеваниях сердца и сосудов, а также псориаза, нейродермита, экземы, радиационного синдрома.

Противопоказания

Антифосфолипидный синдром, гиперчувствительность.

Нежелательные реакции

Диарея, петехиальная сыпь, маточные кровотечения в межменструальном периоде.

Фосфолипиды (фосфатидилхолин) + натрия глициризинат (глицират)

Комбинированный гепатопротекторный препарат с противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Механизм действия

Фосфолипиды восстанавливают структуру и функционирование гепатоцитов. Глицират обладает противовоспалительным действием, подавляет размножение вирусов, стимулирует выработку интерферонов, естественных лимфоцитов (киллеров и фагоцитов), а также за счет детергентных свойств обеспечивает эмульгирование фосфатидилхолина в кишечнике.

Показания

Нарушения функции печени, жировой гепатоз, интоксикации и др.

Противопоказания

Беременность, лактация, детский возраст до 12 лет.

Нежелательные реакции

Кожная сыпь, аллергические реакции и др.

Эссенциальные фосфолипиды (фосфатидилхолин) + фосфатидилэтаноламин + фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол + витамины (B1, B2, B6, B12, B3, E)

Комбинированный препарат, содержащий ЭФ и витамины. Оказывает гепатопротекторное, гипогликемическое и гиполипидемическое действие.

Механизм действия

Препарат восстанавливает мембраны гепатоцитов путем структурной регенерации и методом конкурентного ингибирования перекисных процессов. Ненасыщенные жирные кислоты, встраиваясь в мембраны клеток печени, защищают их от токсического повреждения и оптимизируют биологические функции.

Показания

Жировая дистрофия печени, токсические поражения печени и др.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Нежелательные реакции

Чувство дискомфорта в животе, аллергические реакции и др.

Эссенциальные фосфолипиды + метионин

Комбинированный гепатопротекторный препарат, влияющий на все виды обмена веществ (жировой, белковый, углеводный).

Механизм действия

Метионин является донатором метильных групп, необходимых для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Метионин также необходим для обезвреживания ксенобиотиков. При атеросклерозе снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови.

Метионин и ЭФ, входящие в состав препарата, усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный эффект. Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В12, С, фолиевой кислоты), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования.

Показания

Жировая дистрофия печени, нарушения функции печени; также данное средство может быть использовано в составе комплексной терапии для лечения псориаза, атеросклероза и сахарного диабета.

Противопоказания

Гиперчувствительность, детский возраст до 3-х лет, тяжелая печеночная недостаточность и др.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Средства, содержащие аминокислоты

Основными гепатопротекторными аминокислотами являются метионин, орнитин и адеметионин.

Метионин – донатор метильной группы, участвует в процессах метилирования, обладает липотропным влиянием, нормализует синтез фосфолипидов и холина.

Показания

Комплексное лечение заболеваний печени: токсический гепатит, гепатоз (в т. ч. алкогольный), цирроз, интоксикации и т. д.; комбинированная терапия дефицита белка различного происхождения, атеросклероза.

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота.

L-орнитин-L-аспартат

В течение 15-25 минут после приема препарат диссоциирует на естественные для организма человека аминокислоты орнитин и аспартат.

Механизм действия

Действие препарата связано с его участием в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (образование мочевины из аммиака). Орнитин активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени орнитинкарбамоилтрансферазы и карбамоилфосфатсинтетазы, а также является основой для синтеза мочевины. Аспартат стимулирует фермент глутаматсинтетазу, который также принимает участие в обезвреживании свободного аммиака, превращая его в нетоксичную форму – глутамин. Кроме этого, аспартат оказывает дополнительное гепатопротекторное действие за счет превращения в аланин, который снижает выделение энзимов из гепатоцитов и снижает активность печеночных трансаминаз.

Препарат способствует снижению высокого уровня аммиака, используется при нарушениях функций головного мозга, ассоциированных с нарушением функции печени, а также при жировой дистрофии и токсическом гепатите.

Усиливает выработку инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания. Способствует уменьшению астенического, диспептического и болевого синдромов, а также нормализации повышенной массы тела (при стеатозе и стеатогепатите).

Показания

Гепатиты различной этиологии, неалкогольный стеатогепатит, особенно – при печеночной энцефалопатии и циррозе печени.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Адеметионин

Гепатопротекторный препарат с антидепрессивной активностью. Дополнительно проявляет детоксикационный, нейропротекторный, антиоксидантный, регенерирующий и антифиброзирующий эффекты.

Механизм действия

Адеметионин участвует в реакциях трансметилирования, транссульфатирования, трансаминирования. В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником физиологических тиоловых соединений – цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки). Участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, стимулируя процессы регенерации и пролиферации гепатоцитов.

Гепатопротекторный эффект адеметионина связан с активацией синтеза мембранных фосфолипидов и восстановлением клеточных мембран, а также с образованием из цистеина (метаболит адеметионина) глутатиона, сульфатов и таурина, обладающих детоксицирующими свойствами. Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоцитах, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцитов. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцитов и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазах).

Антидепрессивное действие, связанное с активацией обмена моноаминов в головном мозге, развивается в первую неделю и стабилизируется в течение второй недели лечения. Проявляет эффективность при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях,

резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии.

Показания

Заболевания, сопровождающиеся развитием внутripеченочного холестаза с прецирротической или цирротической перестройкой гепатоцитов: жировая дегенерация печени, токсические поражения печени (алкогольный гепатоз, вирусный или лекарственный гепатит), хронические гепатиты различной этиологии, цирроз или фиброз печени, а также при выраженной интоксикации наркотическими средствами, спиртными напитками, продуктами питания или ЛС.

Противопоказания

Детский и подростковый возраст до 18 лет.

Нежелательные реакции

Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции (содержит серу в составе остатка метионина), возможна гипогликемия (понижение уровня сахара в крови).

Средства, содержащие флавоноиды расторопши

Эти гепатопротекторные препараты содержат в своем составе смесь изомерных флавоноидов (фенилхроманонов) плодов растения расторопши пятнистой и остропестрой (*Silybum marianum L.*) семейства сложноцветных. Свойства расторопши пятнистой (молочного чертополоха) известны более 2000 лет. Еще в Древнем Риме ее использовали для лечения различных отравлений. Основным компонентом экстракта плодов этого растения является силимарин, который представляет собой смесь трех изомерных соединений – силибинина, силикрстина и силидианина в соотношении 3:1:1, среди которых силибинин является основным компонентом и определяет фармакологические свойства содержащих его препаратов: мембранопротекторные, антиоксидантные и метаболические (усиление синтеза белка, нормализация обмена фосфолипидов). Флавоноид силибинин оказывает гепатопротекторное и антиоксидантное действие. За счет фенольной структуры силибинин способен связывать свободные радикалы и прекращать процесс перекисного окисления липидов и, тем самым, дальнейшее разрушение клеточных структур. Метаболическое действие силибинина проявляется в стимуляции синтеза РНК (рибонуклеиновая кислота) и фосфолипидов в клетках печени, нормализации ее липотропной функции. Стимуляция синтеза белка

способствует регенерации ткани печени. Тормозит проникновение в клетки некоторых гепатотоксических веществ (ядов гриба бледной поганки).

Механизм действия

Обусловлен воздействием на метаболизм гепатоцитов. Активирует синтез белков и ферментов в гепатоцитах, оказывает стабилизирующее воздействие на мембрану гепатоцитов, ингибирует дистрофические и потенцирует регенеративные процессы в печени.

Показания

Токсические повреждения печени, хроническом гепатите невирусной этиологии, циррозе печени (в составе комплексной терапии), после перенесенного гепатита, хронических интоксикациях (в т. ч. профессиональных), длительном приеме лекарств и алкоголя.

Нежелательные реакции

Диарея, аллергические реакции.

| |
|---|
| <p><i>Экстракт плодов расторопши пятнистой + экстракт дымянки лекарственной</i></p> |
|---|

Комбинированный растительный препарат, сочетающий в себе гепатопротекторные желчегонные и спазмолитические эффекты.

Механизм действия

Флавоноиды экстракта плодов расторопши стабилизируют клеточные мембраны, восстанавливают межклеточные связи, стимулируют процессы биосинтеза белка в гепатоцитах, препятствуют накоплению токсичных продуктов перекисного окисления липидов в гепатоцитах, связывают свободные радикалы. Действующее вещество дымянки лекарственной – алкалоид протопин (фумарин), являющийся производным фумаровой кислоты, регулирует выработку и отток желчи. Протопин снимает спазм сфинктера Одди, нормализует двигательную функцию желчевыводящих путей при дискинезии как по гиперкинетическому, так и по гипокинетическому типу, а также восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование камней в желчном пузыре. Уменьшается степень жировой дистрофии печени, улучшаются показатели иммунологической реактивности организма.

Показания

Профилактика и лечение заболеваний желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, хронического гепатита и токсических поражений

печени, а также постхолецистэктомический синдром.

Противопоказания

Острые воспалительные заболевания печени и желчных протоков, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Нежелательные реакции

Послабляющее действие, увеличение диуреза, аллергические реакции.

***Экстракт расторопши пятнистой + экстракты чистотела большого
+ турмерика яванского***

Комбинированный растительный препарат, обладающий гепатопротекторной, спазмолитической, желчегонной и антимикробной активностью.

Механизм действия

Флавоноид силибинин, содержащийся в расторопше, оказывает гепатопротекторное и антиоксидантное действие; стимулирует синтез белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах, стабилизирует мембраны клеток печени. Алкалоид хелидонин чистотела большого обладает анальгетическим, спазмолитическим (папавериноподобным) и желчегонным действием. Куркурин – активное вещество турмерика яванского (желтокорешковой), оказывает желчегонное и противовоспалительное действие; снижает содержание в желчи холестерина; обладает противомикробной активностью в отношении золотистого стафилококка, сальмонелл, микобактерий туберкулеза.

Показания

Хронический холецистит, холангит, диспепсический синдром после операции на желчевыводящих путях, дискинезия желчевыводящих путей, жировая дистрофия печени, острые и хронические гепатиты, цирроз печени.

Нежелательные реакции

Возможны аллергические реакции; при длительном применении – диспепсия, гастралгия, диарея, нарушения со стороны ЦНС.

***Пижмы обыкновенной цветков экстракт + расторопши пятнистой
плодов экстракт + зверобоя продырявленного травы экстракт + березы
экстракт***

Комбинированный растительный препарат, который оказывает гепатопротекторное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное, желчегонное действие.

Показания

Хронический персистирующий гепатит, хронический холецистит, гипомоторная дискинезия желчного пузыря, цирроз и жировая дистрофия печени алкогольного генеза в составе комплексной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, холелитиаз, детский возраст до 18 лет.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Средства, содержащие витамины и антиоксиданты

Гепатопротекторным действием обладают также многие другие ЛС, которые улучшают обменные процессы в организме, способные активировать ферментные системы печени стимулировать синтез белка, связывать свободные радикалы.

Тиоктовая кислота

Тиоктовая кислота является эндогенным антиоксидантом (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот.

Механизм действия

В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Оказывает гепатопротекторное, гипополипидемическое, гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие. Способствует снижению содержания глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени.

Показания

Жировая дистрофия печени, цирроз печени, хронический гепатит,

гепатит А, интоксикации (в т. ч. солями тяжелых металлов).

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота, боль в животе, диарея, аллергические реакции.

Другие ЛС, обладающие гепатопротекторным действием

Артишока листьев экстракт

Препарат обладает активным гепатопротекторным и желчегонным, а также умеренным диуретическим эффектами, снижающий азотемию крови, вследствие усиления выведения мочевины.

Механизм действия

Обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в состав листьев: циннарин в комплексе с фенолокислотами обладает желчегонным действием; витамины нормализуют обмен веществ.

Показания

Комплексное лечение хронического бескаменного холецистита, дискинезий желчевыводящих путей, хронических гепатитов различной этиологии, цирроза печени; при хронических интоксикациях, а также для терапии хронических нефритов и хронической почечной недостаточности.

Нежелательные реакции

Диарея, головная боль, кожный зуд.

Семена тыквы

Оказывают выраженное антиоксидантное действие, угнетающее процессы перекисного окисления липидов в биологических мембранах.

Механизм действия

Гепатопротекторное действие обусловлено мембраностабилизирующими свойствами и проявляется в восстановлении структуры и функций поврежденных мембран гепатоцитов, ЛС на основе семян тыквы замедляют процессы фиброзирования и ускоряют регенерацию паренхимы поврежденной печени, оказывают желчегонное действие, нормализуют нарушенное функциональное состояние желчного пузыря и химический состав желчи, снижают риск развития холелитиаза (наличие камней в желчном пузыре и желчных протоках).

Показания

Хронический гепатит, в комплексной терапии гепатита А, токсические поражения печени, жировая дистрофия и цирроз печени, холецистохолангит, дискинезия желчного пузыря и желчных путей.

Нежелательные реакции

Послабление стула.

Ропрен

Препарат содержит сумму специфических веществ – полипренолов, которые оказывают гепатопротекторное и гипополипидемическое действие.

Механизм действия

Препарат нормализует процессы окислительного фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма, восстанавливает мембраны гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных процессов. В печени метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Нормализует дезинтоксикационную функцию печени.

Показания

Жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатиты, цирроз печени, токсическое поражение печени (алкогольное, наркотическое, лекарственное).

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Ремаксол

Ремаксол представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, обладающий гепатопротекторным действием.

Механизм действия

Под действием препарата ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Ремаксол снижает цитолиз, что проявляется в снижении активности индикаторных ферментов (АСТ, АЛТ), способствует снижению уровня билирубина и его фракций,

улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь. Снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов, способствует окислению холестерина до желчных кислот.

Показания

Нарушения функции печени при ее остром или хроническом повреждении (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), в комплексной терапии вирусных гепатитов.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, тошнота, головная боль, головокружение.

Глава 10. Слабительные средства

Слабительные средства применяются для облегчения отхождения каловых масс (стула) у пациентов, страдающих острыми или хроническими запорами (синоним: констипация).

Частота дефекации у здоровых людей варьируется значительно, от трех раз в день до трех раз в неделю. Запор следует заподозрить, если между дефекациями проходит более трех дней или если возникают трудности или боль при дефекации.

Причинами развития запора могут быть: неправильное питание, недостаточное потребление воды, гиподинамия (недостаток физической активности), прием некоторых ЛС (спазмолитики, антидепрессанты, транквилизаторы, противосудорожные и противопаркинсонические препараты и др.), нарушения моторики ЖКТ, синдром раздраженного кишечника и другие патологические состояния.

Лечение запора симптоматическое. Пациентам рекомендуется увеличить потребление жидкости и продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, больше времени уделять физической активности, а также назначаются слабительные средства, которые можно **классифицировать на:**

1. Смягчающие слабительные.
2. Контактные слабительные.
3. Слабительные, увеличивающие объём кишечного содержимого.
4. Осмотические слабительные.
5. Слабительные препараты в клизмах.
6. Прочие слабительные.

Смягчающие препараты (парафин жидкий, докюзат натрия)

При длительном отсутствии опорожнения кишечника (как правило, дольше трех дней) кишечное содержимое может затвердеть и человек может столкнуться с трудностями или даже болью при дефекации.

Механизм действия

Полагают, что его действие связано главным образом со способностью повышать пенетрацию жидкости в каловые массы, что приводит к их размягчению и облегчает эвакуацию.

Показания

Запор.

Нежелательные реакции

Диарея, тошнота, абдоминальные судороги, кожная сыпь; при ректальном применении: жжение в прямой кишке и др. осложнения.

Контактные слабительные (бисакодил, касторовое масло, сеннозиды А и В, натрия пикосульфат, фенолфталеин и др.)

Механизм действия

Механизм действия данной группы препаратов обусловлен стимуляцией рецепторов, расположенных в толстом кишечнике, что приводит к усилению моторики и повышению продукции слизи.

Показания

Запор.

Нежелательные реакции

Спастические боли в животе, аллергические реакции, диарея, которая может сопровождаться обезвоживанием организма и нарушением водно-электролитного баланса (мышечная слабость, судороги, снижение АД), атония кишечника и др.

Слабительные, увеличивающие объём кишечного содержимого (ламинарии слоевища)

Механизм действия

Набухая в просвете кишечника и увеличиваясь в объеме, препарат стимулирует барорецепторы, тем самым улучшая отхождение каловых масс.

Показания

Запор.

Нежелательные реакции

Йодизм (насморк, крапивница, слюнотечение, слезотечение, угревая сыпь и др.), аллергические реакции и др.

Осмотические слабительные (магния сульфат, лактулоза, макрогол и др.)

Механизм действия

Увеличивая осмотическое давление в просвете кишечника, данные ЛС способствуют переходу жидкости из стенки кишечника в его просвет, тем самым разжижая каловые массы, стимулируя перистальтику и улучшая отхождение стула.

Показания

Запор.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, диспепсия и др.

Слабительные препараты в клизмах (лаурилла сульфат, глицерин)

Механизм действия

Данные ЛС разжижают и смягчают каловые массы, тем самым облегчая их отхождение.

Показания

Запор.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, диспепсия и др.

Прочие слабительные

Данная группа ЛС объединяет в себе препараты различной химической структуры и механизма действия, обладающие слабительным действием.

Метилналтрексона бромид

Данное лекарственное средство представляет собой антагонист периферических опиоидных рецепторов.

Механизм действия

Стимуляция опиоидных рецепторов в энтеральном нервном сплетении, например, вследствие использования опиатов (морфин, кодеин и др.) приводит к угнетению моторики и тем самым провоцирует развитие запора. Блокада данного типа рецепторов нормализует перистальтику кишечника. Таким образом, показанием к назначению данного ЛС является лечение запоров, вызванных приемом опиатов, при неэффективности других слабительных средств.

Нежелательные реакции

Боли в животе, гипергидроз, аллергические реакции и др.

Тегасерод

Тегасерод – частичный агонист 5-НТ4-рецепторов.

Механизм действия

Препарат стимулирует 5-НТ4-рецепторы, расположенные в стенках кишечника, что усиливает выделение ацетилхолина и, как следствие, усиливает моторику кишечника.

Показания

Терапия запора, вызванного синдромом раздраженного кишечника у женщин. Безопасность и эффективность использования данного средства в педиатрии и у мужчин не установлена.

Нежелательные реакции

Инфаркт, инсульт, аллергические реакции и др.

Глава 11. Лекарственные средства, применяемые для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – это хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, основным проявлением которых служит формирование язвенного дефекта в желудке и/или двенадцатиперстной кишке.

В основе патогенеза данной патологии лежит нарушение баланса между повреждающими (соляная кислота, бактерия *Helicobacter pylori* и др.) и защитными (например, слизь, выделяемая клетками желудка, простагландины E и др.) факторами. Следовательно, лечение ЯБЖ и ДПК направлено на устранение негативного воздействия повреждающих факторов, усиление защитных и восстановительных свойств этих органов.

Для эрадикации (ликвидации) *Helicobacter pylori* в клинической практике применяются антибактериальные ЛС различных групп: аминопенициллины, макролиды, тетрациклины, производные нитроимидазола.

Для уменьшения негативного воздействия соляной кислоты назначаются антисекреторные (снижающие выделение соляной кислоты) ЛС, такие как ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или M-холиноблокаторы.

Антациды (препараты, содержащие алюминия гидроксид, магния гидроксид и некоторые другие вещества, способные вступать в реакцию нейтрализации кислоты) также повышают рН в желудке, однако, из-за кратковременности своего действия используются преимущественно для симптоматической терапии изжоги, вызванной забросом кислого содержимого в пищевод. В составе комбинированной терапии язвенной болезни желудка и ДПК антациды применяются редко ввиду высокой эффективности современных антисекреторных средств.

Для защиты слизистой желудка и ускорения ее восстановления применяются лекарственные средства-гастропротекторы, такие как висмута трикалия дицитрат и мизопростол.

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол и др.)

Париетальные (обкладочные) клетки желудка производят и выделяют соляную кислоту. Основным регулятором секреции соляной кислоты является ионная транспортная система, которая называется H^+ -, K^+ -зависимая АТФ-аза (синонимы: протонный насос, протонная помпа).

Механизм действия

Ингибирование протонного насоса снижает секрецию соляной кислоты даже в случае воздействия факторов, стимулирующих ее секрецию (гистамин, гастрин, ацетилхолин и др.).

Показания

Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение рефлюкс-эзофагита, симптоматическая терапия Синдрома Золлингера-Эллисона.

Нежелательные реакции

Лихорадка, аллергические реакции, тромбоцитопения, лейкопения, уменьшение полей зрения, тошнота, рвота, нарушение пищеварения и др.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин, циметидин)

Механизм действия

Гистамин оказывает стимулирующее действие на секрецию соляной кислоты. Блокада H_2 -гистаминовых рецепторов, расположенных в желудке снижает ее выделение и тем самым способствует заживлению и профилактике язвенного поражения желудка и ДПК.

Показания

Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение рефлюкс-эзофагита, симптоматическая терапия Синдрома Золлингера-Эллисона.

Нежелательные реакции

Депрессии, галлюцинации, агранулоцитоз, нарушения пищеварения, импотенция, гинекомастия, галакторея и др.

Блокаторы M -холинорецепторов (атропин, пирензепин)

В настоящий момент данная группа препаратов не применяется для лечения ЯБЖ и ДПК в связи с высоким риском развития нежелательных реакций, и меньшей, в сравнении с ингибиторами протонной помпы,

эффективностью.

Классификация

1. неселективные М-холиноблокаторы: **атропин**;
2. селективные М1-холиноблокаторы: **пирензепин**.

Механизм действия

В желудочно-кишечном тракте локализуются преимущественно М1-холинорецепторы. Блокада данного типа рецепторов снижает секрецию соляной кислоты и тем самым способствует заживлению язв и эрозий желудка и ДПК.

Показания

Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нежелательные реакции

Сухость слизистых и кожи, запоры, нарушения зрения, тахикардия, задержка мочи и др.

Гастропротекторы (см. Главу 6)

Висмута трикалия дицитрат

Противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*.

Механизм действия

В присутствии соляной кислоты на поверхности язв и эрозий препарат образует защитную пленку, которая защищает поврежденную слизистую от негативных факторов.

Показания

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.

Нежелательные реакции

Потемнение кала, аллергические реакции, диспепсия и др.

Мизопростол

Синтетический аналог простагландина Е1.

Механизм действия

Простагландин Е1 усиливает защитные факторы желудка и ДПК, подавляет секрецию соляной кислоты.

Показания

Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нежелательные реакции

Диарея, боли в животе, диспепсия, спастические сокращения матки, метроррагии, вагинальные кровотечения и др.

Раздел III. Лекарственные средства, влияющие на обмен веществ. Гормоны

Гормоны – биологически активные вещества, продуцируемые железами внутренней секреции. Они регулируют обмен веществ и физиологические функции. Препаратами гормонов называют вещества, вводимые в организм извне с лечебной целью.

Глава 12. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные лекарственные средства

Фолликулярные клетки щитовидной железы вырабатывают тиреоидные гормоны – тироксин и трийодтиронин, принимающие активное участие в регуляции основного обмена, росте тканей. Парафолликулярные клетки продуцируют кальцитонин, регулирующий обмен кальция.

Расстройства эндокринной функции щитовидной железы могут протекать с уменьшением продукции тиреоидных гормонов (гипотиреоз) и с увеличением (гипертиреоз).

Препараты гормонов щитовидной железы и их аналоги

Гипотиреоз может развиваться как при нарушении функций и регуляции щитовидной железы, так и при недостатке йода. У взрослых он проявляется микседемой, у детей – кретинизмом. При гипотиреозе применяют препараты гормонов щитовидной железы (по принципу заместительной терапии), а также препараты неорганического нерадиоактивного йода.

Левотироксин натрия – синтетический аналог левовращающего изомера тироксина.

Показания

Гипотиреоз (первичный или вторичный, обусловленный хирургическим удалением щитовидной железы).

Нежелательные реакции

Тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, бессонница, раздражительность, головная боль, аллергические реакции, подавление выделения тиреотропного гормона.

Лиотиронин – синтетический аналог левовращающего изомера трийодтиронина

Показания

Гипотиреоз (первичный или вторичный, обусловленный хирургическим удалением щитовидной железы).

Нежелательные реакции

Тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, бессонница, раздражительность, головная боль, аллергические реакции,

подавление выделения тиреотропного гормона.

Антитиреоидные средства

Наиболее радикальным методом лечения гипертиреоза является хирургическое вмешательство. Среди консервативных способов максимально эффективным является применение препаратов радиоактивного йода, разрушающего фолликулы щитовидной железы (проводится только в специализированных стационарах). Лекарственные препараты применяются в качестве дополнительных средств в комплексной терапии гипертиреоза.

Производные тиомочевины (тиамазол, пропилтиоурацил)

Механизм действия

Ингибируют тиропероксидазу, препятствуя йодированию тиронина, и тем самым подавляют образование тироксина и трийодтиронина.

Показания

Тиреотоксикоз; подготовка к хирургическому или радиоизотопному лечению щитовидной железы.

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Длительное применение может приводить к увеличению размеров щитовидной железы (нетоксический зоб формируется за счет увеличения продукции ТТГ (тиреотропный гормон) по принципу обратной отрицательной связи).

Препараты кальцитонина

Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы. Он регулирует обмен кальция (снижает концентрацию кальция в плазме крови за счёт снижения его всасывания в кишечнике, увеличения его выведения почками и повышения депонирования кальция в костной ткани). Физиологическим антагонистом кальцитонина является гормон паращитовидных желёз (паратгормон).

Механизм действия

Препарат препятствует резорбции костной ткани, угнетая функцию

остеокластов.

Показания

Заболевания, протекающие с декальцификацией костей: остеопороз, болезнь Педжета, а также для ускорения сращивания костей после переломов.

Нежелательные реакции

При инъекционном введении – повышение АД, отёки, приливы крови к лицу, боли в эпигастрии. При аэрозольном применении в полость носа – ринит, носовые кровотечения, а также сухость и эрозии слизистой оболочки.

Глава 13. Препараты гормонов коры надпочечников

Гуморальная регуляция функций органов и систем организма, осуществляется путем выделения в жидкие среды организма, например, в кровь, гормонов, которые по химической структуре можно разделить на пептидные (белковые) и синтезируемые из холестерина стероидные гормоны. К последним относят гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), а также женские (эстрогены, гестагены) и мужские (андрогены) половые гормоны.

Регуляция синтеза (продукции) и выделения (секреции) стероидных гормонов осуществляется гормонами передней доли гипофиза: адренокортикотропным (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), фолликулостимулирующим и лютеинизирующим (эстрогены, гестагены, андрогены).

Стероидные гормоны оказывают влияние на половую функцию, развитие вторичных половых признаков, обмен веществ, жидкости и многие другие жизненно необходимые процессы. Недостаточность стероидных гормонов в организме может привести к бесплодию, несахарному диабету, нарушениям сердечно-сосудистой системы (падение артериального давления), желудочно-кишечными расстройствами (неукротимая рвота, жидкий многократный стул) и нервно-психическими нарушениями (нарушения внимания, памяти, депрессивные состояния.).

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГКС) – стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников. Основным и наиболее активным естественным глюкокортикоидом человека является **кортизол**.

Классификация

Глюкокортикоиды по длительности действия классифицируются на:

1. ГКС короткого действия: **гидрокортизон, кортизон и др.**
2. ГКС средней продолжительности: **преднизолон, преднизон, метилпреднизолон и др.**
3. ГКС длительного действия: **триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и др.**

Механизм действия

Механизм действия ГКС преимущественно обусловлен регуляцией транскрипции генов. ГКС благодаря высокой липофильности проникают через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки. Затем ГКС связываются со специфическими внутриклеточными рецепторами; далее комплексы «глюкокортикоид + рецептор» транспортируются в ядро, где взаимодействуют со специфическими участками ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и регулируют процесс транскрипции генов, что в итоге приводит к стимуляции или супрессии образования м-РНК и изменению синтеза различных регуляторных белков и ферментов, опосредующих изменения в деятельности органов и систем, характерные для данной группы препаратов.

Фармакологические эффекты

Глюкокортикоиды обладают следующими фармакологическими эффектами на организм: противовоспалительным, иммуносупрессивным, противоаллергическим, противошоковым. Кроме того, эта группа веществ оказывает влияние на все виды обмена веществ (белковый, углеводный, жировой, минеральный), что клинически может проявляться атрофическими изменениями кожи и слизистых, повышением уровня сахара в крови, развитием стероидного сахарного диабета, перераспределением жировой ткани (избыточное накопление в верхней части тела и уменьшением отложения жировой ткани в конечностях). Также, ГКС обладают в разной степени выраженности минералкортикоидной активностью.

Показания

Глюкокортикоиды широко применяются в клинической практике и являются препаратами выбора для лечения большого числа заболеваний, в том числе тяжелых и жизнеугрожающих, таких как шоковые состояния, аутоиммунные заболевания, некоторые онкологические заболевания, трансплантация органов, тяжелые воспалительные заболевания, такие как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, тяжелые формы аллергических реакций, например, отек Квинке и др.

Нежелательные реакции

Длительное применение ГКС, особенно в больших дозах и внутрь или парентерально, может приводить к развитию таких серьезных нежелательных реакций, как надпочечниковая недостаточность, синдром Иценко-Кушинга, гипергликемия, сахарный диабет, замедление процессов регенерации тканей, изъязвление пищеварительного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), снижение

иммунитета, инфекции, тромбозы, лунообразное лицо, остеопороз и др.

Минералкортикоиды

Минералкортикоиды – стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников, но, в отличие от ГКС, обладающие действием преимущественно на водно-солевой обмен. У человека основным, наиболее физиологически важным и активным минералкортикоидом, является **альдостерон**, который, как и другой естественный минералкортикоид – **дезоксикортикостерон**, практически не обладает глюкокортикоидной активностью.

Синтетический аналог минералокортикоидных гормонов – **флудрокортизон** в отличие от естественных минералокортикоидов обладает глюкокортикоидной активностью, но при использовании в рекомендованных инструкцией по медицинскому применению дозах практически не оказывает глюкокортикоидного действия, не даёт характерных «глюкокортикоидных» побочных эффектов и проявляет исключительно минералкортикоидную активность.

Механизм действия минералкортикоидов обусловлен связыванием со специфическими минералокортикоидными рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней, в первую очередь в клетках конечной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. Минералокортикоиды усиливают реабсорбцию натрия в конечной части дистальных почечных канальцев и корковом отделе собирательных трубочек, в потовых и слюнных железах, слизистой оболочке ЖКТ.

Показания

Флудрокортизон применяется для лечения первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности (например, болезни Аддисона в состоянии после полного удаления надпочечников), адреногенитальном синдроме (врожденной гиперплазии надпочечников), гиповолемии и гипотензии, вызванных различными причинами.

Нежелательные реакции

Периферические отеки, гипертрофия левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения, аритмия, брадикардия, стероидная язва с возможным прободением и кровотечением, повышение внутричерепного давления с синдромом застойного соска зрительного нерва и др.

Глава 14. Препараты половых гормонов. Мужские половые гормоны (андрогены)

Андрогены – стероидные гормоны, производимые половыми железами и корой надпочечников, обладающие свойством вызывать андрогенез и развитие мужских вторичных половых признаков у обоих полов. У мальчиков под действием андрогенов во внутриутробном периоде формируются внутренние половые органы, а во время пубертатного периода стимулируется увеличение мышечной массы, формируется либидо и потенция. У женщин андрогены в характерных для мужчин концентрациях вызывают увеличение размеров клитора и половых губ и сближение половых губ, частичную атрофию молочных желез, матки и яичников, прекращение менструаций и овуляций, бесплодие. Андрогены оказывают также прямое влияние на психическую сферу, делая человека агрессивным, грубым, гиперсексуальным, стимулируют кроветворение, повышая количество эритроцитов (красных кровяных телец) и гемоглобин.

Основным природным андрогеном является тестостерон, но существуют и другие андрогены: **дигидротестостерон, андростерон, андростендион, андростендиол.**

Тестостерон синтезируется в организме из холестерина, но сам по себе биологически малоактивен и имеет слабый аффинитет к андрогенными рецепторами (является фактически прогормоном), однако, под действием фермента 5 α -редуктазы превращается в биологически активную форму – дигидротестостерон, который обладает большим сродством к андрогеновым рецепторам и более активен.

Механизм действия

Действие андрогенов обусловлено взаимодействием со специфическими внутриклеточными рецепторами, что в конечном итоге приводит к активации экспрессии определенных генов и развитию фармакологических эффектов.

Показания

Препараты тестостерона применяются при недостаточности данного гормона вследствие первичного или вторичного гипогонадизма у мужчин в качестве заместительной терапии.

Нежелательные реакции

Андрогены в высоких концентрациях в организме подавляют секрецию ЛГ (лютеинизирующий гормон) и ФСГ

(фолликулостимулирующий гормон), тем самым угнетая функции яичек, что приводит к снижению способности к оплодотворению (фертильности) и бесплодию.

Под действием фермента ароматазы тестостерон может превращаться в эстрогены (женские половые гормоны) и вызывать гинекомастию.

Другими нежелательными реакциями андрогенов являются: нарушение функции печени, увеличение количества эритроцитов, повышение уровня гемоглобина, появление угрей (акне), гипертензия, аллопеция и др.

Женские половые гормоны. Эстрогены

Эстрогены – стероидные половые гормоны, производимые, преимущественно, фолликулярным аппаратом яичников у женщин, но в небольших количествах эстрогены производятся также яичками у мужчин и корой надпочечников у обоих полов.

У человека основными эстрогенами являются **эстрадиол, эстриол и эстрон**, которые синтезируются из андрогенов (эстриол и эстрадиол – из тестостерона; эстрон – из андростендиона) под действием фермента ароматазы. Существуют также синтетические эстрогены, такие как этинилэстрадиол, местранол и др.

Механизм действия эстрогенов обусловлен взаимодействием со специфическими внутриклеточными рецепторами, перемещением рецепторного комплекса в ядро, его взаимодействием с эстроген-чувствительными элементами ДНК, в результате чего происходит активация процессов транскрипции генов и ускорение синтеза специфических белков, которые обуславливают развитие фармакологических эффектов эстрогенов.

Фармакологические эффекты

Эстрогены в женском организме обеспечивают половое созревание и развитие женских вторичных половых признаков: влагалища, матки, маточных труб, а также активируют рост протоков молочных желез, стромы; участвуют в регуляции овуляции и подготавливают половые органы к оплодотворению и имплантации.

Эстрогены увеличивают массу костной ткани, тормозят выведение кальция из костей и тем самым защищают кости от развития остеопороза. Также данная группа гормонов обладает антиатеросклеротическим действием, вследствие чего профилаксирует возникновение инфаркта

миокарда и других сердечно-сосудистых катастроф; повышает свертываемость крови и задерживает жидкость в организме.

Введение эстрогенов в организм, например, в составе ЛС, в пролиферативную фазу менструального цикла по принципу отрицательной обратной связи может приводить к угнетению выработки ФСГ гипофиза и замедлению роста и созревания фолликулов в яичниках.

Показания

Эстрогены применяются в клинической практике при состояниях после удаления яичников и других патологических состояниях в составе заместительной терапии.

Нежелательные реакции

Применение эстрогенов может быть ассоциировано с риском развития тромбозов и тромбоэмболий, рака эндометрия, молочных желез и других эстрогензависимых опухолей, отеков, увеличения массы тела, эмоциональной лабильности и др. осложнений.

Женские половые гормоны.

Гестагены (прогестины)

Гестагены – это стероидные гормоны, производимые в основном жёлтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой плода. Основной гестагенный гормон человека – **прогестерон**. На рынке также представлены синтетические аналоги гестагенов: **медроксипрогестерон, мегестрол, дидрогестерон, ципротерон, левоноргестрел, дезогестрел, норэтистерон, дроспиренон** и др.

Основная физиологическая роль гестагенов у женщин заключается в основном в обеспечении возможности наступления и затем в поддержании беременности (гестации).

Механизм действия обусловлен взаимодействием с гестагеновыми рецепторами и последующей активацией транскрипции специфических генов.

Фармакологические эффекты

Гестагены подавляют выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза по принципу отрицательной обратной связи, готовят эндометрий к имплантации и развитию оплодотворенной яйцеклетки, стимулируют рост, увеличение и созревание молочных желез, понижают

возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб, увеличивают вязкость цервикальной слизи.

Показания

Гестагены достаточно широко применяются в клинической практике с целью контрацепции, как в качестве монокомпонентных препаратов, так и в комбинации с эстрогенами. Также данная группа лекарственных средств может быть эффективна при невынашивании беременности, заместительной гормональной терапии и некоторых других гормонзависимых заболеваниях.

Нежелательные реакции

Использование гестагенных препаратов может приводить к развитию бессонницы, депрессии, нарушений менструального цикла, увеличению массы тела и другим осложнениям.

Гормональные контрацептивные препараты

Лекарственные средства, содержащие женские половые гормоны, можно подразделить на:

1. Комбинированные контрацептивы, содержащие эстрогеновый и гестагеновый компоненты.
2. Монокомпонентные препараты («мини-пили»), содержащие в своем составе только гестаген.
3. Посткоитальные контрацептивы, используемые с целью предотвращения беременности в первые 72 часа после незащищенного полового акта.

Комбинированные контрацептивы

В составе комбинированных контрацептивов гестагенные влияния значительно превышают эстрогенные, поэтому контрацептивное действие препаратов обусловлено преимущественно гестагенным компонентом. Роль эстрогенов заключается в потенцировании ингибирующего действия гестагенов на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

Выделяют три основных типа комбинированных контрацептивов в зависимости от изменений дозы гестагенов (доза эстрогенов в препарате на протяжении всего цикла приема остается одинаковой): монофазные, двухфазные и трехфазные.

Монофазные комбинированные контрацептивы (диане-35, жанин, ярина и др.) содержат постоянную на протяжении всего цикла дозу эстрагена и гестагена; в **двухфазных контрацептивах (антеовин и др.)** содержание эстрогена не изменяется, а доза гестагена увеличена во второй фазе цикла; в **трехфазных контрацептивах (триквилар, три-мерси и др.)** содержание эстрогена не изменяется, а доза гестагена увеличивается ступенчато.

Механизм контрацептивного эффекта данных препаратов связан со сгущением цервикального секрета (затруднение проникновения сперматозоидов в полость матки), подавлением овуляции, снижением перистальтики маточных труб, изменением структуры эндометрия (затруднение имплантации).

Показаниями к назначению данной группы препаратов, помимо контрацепции, в ряде случаев могут являться нарушения менструального цикла.

Нежелательные реакции

При применении комбинированных контрацептивов возможно развитие тромбозов различной локализации вследствие повышения концентрации факторов свертывания, вызванного действием эстрогенов. Риск тромбообразования возрастает при длительной иммобилизации, у курящих женщин или имеющих ожирение (ИМТ >30 кг/м²), артериальную гипертензию, заболевания клапанов сердца или фибрилляцию предсердий. Прием комбинированных контрацептивов может также вызывать отеки, повышение АД, увеличение массы тела, головные боли, тошноту, рвоту и другие осложнения.

Гестагенные контрацептивы

Данные препараты (**экслютон, чарозетта и др.**) содержат только гестагены и по механизму действия отличаются от комбинированных эстроген-гестагенных средств тем, что при их использовании овуляция сохраняется.

Механизм действия

Предотвращение наступления беременности при использовании минипилей связано с повышением вязкости шейной слизи, нарушением координированных сокращений маточных труб и процесса имплантации.

Показания

Данная группа ЛС в силу своих фармакодинамических особенностей

может быть рекомендована для послеродовой контрацепции у кормящих женщин, поскольку чистые гестагены не влияют на количество и качество материнского молока, а также на продолжительность лактации. Возможно также применять монокомпонентные гестагенные контрацептивы у женщин в позднем репродуктивном возрасте и у курящих женщин.

Нежелательные реакции

Нарушение менструального цикла, метроррагии (нерегулярные маточные кровотечения) и др.

Посткоитальные контрацептивы

Посткоитальные контрацептивы – это ЛС, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после незащищенного полового акта, однако из-за риска развития тяжелых осложнений данный вид контрацепции не может быть рекомендован в качестве способа постоянного предохранения от беременности даже в случае редких половых актов. Данные препараты можно использовать только в экстренных, исключительных случаях, не чаще, чем раз в полгода, и только под контролем врача. Самостоятельное и регулярное использование препаратов без наблюдения у врача может привести к тяжелым, в том числе жизнеугрожающим осложнениям.

Классификация

Для экстренной гормональной контрацепции применяют:

1. комбинированные эстроген-гестагенные препараты;
2. гестагены;
3. даназол;
4. мифепристон.

Механизм действия посткоитальных контрацептивов связан с подавлением или задержкой овуляции, нарушением процессов оплодотворения, транспорта и имплантации яйцеклетки. При этом эффективность данного способа напрямую зависит от времени, которое прошло от момента полового акта до приема препаратов – посткоитальные контрацептивы целесообразно использовать в первые 72 часа после полового контакта.

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота, головокружение, болезненность молочных желез, меноррагии, нарушение менструального цикла, обморок, гипотензия, боли внизу живота и др.

Антиандрогенные препараты

Антиандрогенные препараты – это ЛС, нарушающие образование андрогенных гормонов или блокирующие их связывание со специфическими рецепторами.

К препаратам, нарушающим образование андрогенов, относят **финастерид, дутастерид и др.**

Механизм действия данных препаратов связан с ингибирование фермента 5 α -редуктазы в простате, что приводит к снижению образования дигидротестостерона и, как следствие, уменьшению его стимулирующего влияния на деление клеток предстательной железы и к уменьшению ее размеров.

Показания

Ингибиторы 5 α -редуктазы назначают мужчинам при доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью симптоматической терапии.

Нежелательные реакции

Импотенция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия, аллергические реакции и др.

К препаратам, блокирующим андрогеновые рецепторы, относят **флутамид и бикалутамид, механизм действия** которых связан с антагонизмом к андрогеновым рецепторам, что предупреждает развитие биологических эффектов андрогенов в андрогенчувствительных органах, таких как предстательная железа у мужчин.

Показания

Данные препараты применяются для паллиативного лечения рака предстательной железы и дифференциальной диагностики гипогонадизма у мужчин.

Нежелательные реакции

Гинекомастия и/или болезненность в области грудных желез, галакторея, задержка жидкости, снижение либидо, импотенция, тошнота, рвота, диарея или запор, повышение или отсутствие аппетита, нарушение функции печени и/или почек и др.

Антиандрогенной активностью обладает также гестаген **ципротерон, механизм действия** которого связан с подавлением секреции гонадотропных гормонов гипофиза и уменьшает эффекты андрогенов в периферических тканях.

Показания

У мужчин ципротерон применяется для снижения гиперсексуальности, а также при раке предстательной железы, а у женщин – при выраженных явлениях андрогенизации, таких как тяжелый гирсутизм, андрогенозависимая алопеция, тяжелые формы акне и себореи и др.

Нежелательные реакции

Повышенная утомляемость, сухость кожи, беспокойство или депрессия, усталость, снижение способности концентрации внимания, задержка жидкости в организме, изменение массы тела, аллергические реакции и др.

Антиэстрогенные препараты

К препаратам, обладающим антиэстрогеновой активностью, относятся модуляторы эстрогеновых рецепторов (**кломифен, тамоксифен, торемифен, ралоксифен**) и ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов (**форместан, экземестан, анастрозол, летрозол**).

Механизм действия модуляторов эстрогеновых рецепторов обусловлен тем, что в одних тканях, где данные препараты оказывают положительные эффекты (кости, печень) они взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами как агонисты, а в других, где ростстимулирующее действие эстрогенов нежелательно, например, молочная железа и эндометрий – как антагонисты.

Показания

Эстрогенчувствительные опухоли, рак молочной железы и эндометрия.

Нежелательные реакции

Тромбофлебит, тромбоэмболия, утомляемость, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и др.

Механизм действия ингибиторов синтеза эстрогенных гормонов обусловлен ингибированием фермента ароматазы и препятствием образованию эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона в периферических тканях. Дефицит эстрогенов приводит к подавлению деления эстрогензависимых тканей.

Выделяют стероидные (**форместан, экземестан**) и нестероидные (**анастрозол, летрозол**) ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов.

Показания

Рак молочной железы.

Нежелательные реакции

Анемия, гипертензия, тромбофлебит, тромбоэмболия, сухость влагалища, вагинальное кровотечение, миалгия, артралгия, боль в груди, боль в спине, уменьшение подвижности суставов и др.

Антигестагены

К антигестагенным препаратам относят **мифепристон** (производное 19-норэтистерона), механизм действия которого связан с конкурентным блокированием прогестероновых рецепторов, что приводит к увеличению сократительной активности миометрия, стимуляции сокращений матки, десквамации децидуальной оболочки и изгнанию плодного яйца.

Показания

Медикаментозное прерывание маточной беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи), подтвержденной тестом на беременность; подготовка и индукция родов при доношенной беременности; экстренная (посткоитальная) контрацепция в течение 72 часа после незащищенного полового акта; лечение лейомиомы матки.

Нежелательные реакции

Кровянистые выделения из половых путей, нарушения менструального цикла, диспепсия, бессонница, астения, боль в ноге, беспокойство, анемия и др.

Раздел IV. Лекарственные средства, влияющие на иммунитет

Иммунитет – это способность организма избавляться от генетически чужеродных ему объектов.

Иммунитет подразделяют на естественный и искусственный. К естественному иммунитету относятся врожденный иммунитет и приобретенный активный (после перенесённого заболевания), а также пассивный при передаче антител ребёнку от матери. Искусственный иммунитет включает в себя приобретенный активный (после введения вакцины) и приобретенный пассивный (после использования сыворотки).

Иммунитет возможно также подразделить на клеточный и гуморальный. Клеточный иммунитет опосредован иммунокомпетентными клетками, такими как макрофаги, лейкоциты и лимфоциты, которые распознают и уничтожают генетически чужеродные объекты; гуморальный – специфическими белками, например, интерферонами, интерлейкинами, антителами, фактором некроза опухоли – альфа (ФНО- α) и др.

Выделяют центральные и периферические органы иммунной системы. К центральным органам относят красный костный мозг и тимус, а к периферическим – селезёнку, лимфатические узлы, и ряд других органов.

Лекарственные средства, воздействующие на те или иные звенья иммунитета, называются иммуотропными. В литературе данную группу препаратов называют также иммуномодуляторы. В зависимости от типа действия иммуномодуляторы подразделяются на иммуностимуляторы и иммунодепрессанты.

Глава 15. Иммуностимуляторы

Иммуностимуляторы – это вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие иммунитет или его отдельные компоненты.

Классификация

1. Колониестимулирующие факторы (**молграмостим, филграстим, ленограстим**).
2. Интерфероны (**интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, пэгинтерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b, цепэгинтерферон альфа-2b**).
3. Индукторы интерферона (**тилорон, меглюмина акридонацетат**).
4. Интерлейкины (**алдеслейкин, беталейкин, опрелвекин**).
5. Полипептиды и их аналоги (**тималин, имунофан**).
6. Синтетические препараты (**левамизол, азоксимера бромид**).
7. Препараты микробного происхождения (**бронхомунал, рибомунил, продигиозан**).
8. Прочие иммуностимуляторы (**иммунал, галавит, эрбисол, эстифан**).

Колониестимулирующие факторы – это ЛС, механизм иммуностимулирующего действия которых связан с увеличением количества нейтрофилов и макрофагов в периферической крови, а так же потенцированием их противoinфекционных эффектов. Иными словами – стимулирование клеточного звена иммунитета.

Показания

Данная группа препаратов применяется при патологических состояниях, характеризующихся снижением количества лейкоцитов в крови, а также с целью уменьшения нежелательных реакций со стороны костного мозга, вызванных применением противовирусных препаратов при лечении цитомегаловирусной инфекции у больных СПИДом.

Нежелательные реакции

Повышение температуры тела, анорексия, диспептические явления, боли в животе, одышка, слабость, потливость, миалгия, судорожный синдром, головные боли, головокружения, обмороки, парезы, повышение внутричерепного давления, нарушение мозгового кровообращения, гипотония, аритмия, острая сердечная недостаточность и др.

Интерфероны

Интерфероны – белковые молекулы, выделяемые клетками организма (цитокины) в ответ на вирусную инфекцию. Механизм действия обусловлен связыванием интерферона со специфическими клеточными рецепторами, с последующим запуском сложного механизма последовательных внутриклеточных реакций, включающих индукцию определенных ферментов, которые делают клетки маловосприимчивыми к вирусам.

Показания

Интерфероны – универсальный противовирусный препарат, широко используемый в терапии ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатитов и других вирусных инфекций.

Нежелательные реакции

Тромбоцитопения, анемия, сахарный диабет, депрессия, беспокойство, бессонница, изменения настроения, агрессивность, нервозность, снижение либидо; нечасто – суицидальные мысли, галлюцинации; редко – суицид, психические расстройства.

Индукторы интерферона

Индукторы интерферона – ЛС, механизм действия которых связан со стимуляцией выработки макрофагами, Т- и В-лимфоцитами эндогенного интерферона.

Показания

ОРВИ, ГРИПП.

Нежелательные реакции

Диспептические явления, озноб, аллергические реакции и др.

Интерлейкины – цитокины, синтезируемые преимущественно лейкоцитами.

Механизм действия

Интерлейкины обладают разнообразными функциями, но большинство их стимулирует другие клетки для деления или дифференцировки, при этом каждый из них действует на отдельную, ограниченную группу клеток, экспрессирующих специфические для данного интерлейкина рецепторы. Так, например, данная группа веществ способствует пролиферации и дифференцировке стимулированных Т- и В-лимфоцитов, усиливает

продукцию иммуноглобулинов и т. д.

Показания

Иммунодефицитные и токсические состояния в составе комплексной терапии.

Нежелательные реакции

Реакции гиперчувствительности.

Синтетические препараты

К ним относят левамизол, азоксимера бромид. Они повышают резистентность организма к инфекциям путем воздействия на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляцией антителообразования.

Показания

Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии) в составе комплексной терапии.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции и др.

Препараты микробного происхождения, к которым относят **бронхомунал, рибомунил** и др., содержат в своем составе антигены возбудителей инфекций и, тем самым, способствуют выработке организмом антител к ним.

Показания

Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний в составе комплексной терапии.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции и др.

Прочие иммуностимуляторы (иммунал, галавит, эрбисол, эстифан и др.) не могут быть отнесены ни к одной из вышеперечисленных групп и содержат в своем составе вещества растительного, животного или синтетического происхождения.

Механизм действия данных препаратов различается, не до конца изучен и наиболее вероятно опосредован влиянием на макрофаги.

Показания

Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний в составе комплексной терапии.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции и др.

Глава 16. Иммунодепрессанты

Иммунодепрессанты – это вещества природного или синтетического происхождения, применяемые для искусственного угнетения иммунитета.

Классификация

1. Цитостатики (**азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид**).
2. Глюкокортикоиды (**преднизолон, дексаметазон и др.**).
3. Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов (**циклоспорин, такролимус, сиролимус**).
4. Препараты моноклональных антител:
 - 4.1. Антитела к ФНО- α (**этанерцепт, инфликсимаб**).
 - 4.2. Антитела к рецептору ИЛ-2 (**даклизумаб, базиликсимаб**).
 - 4.3. Другие моноклональные антитела (**иммуноглобулин антиtimoцитарный, алемтузумаб**).

Цитостатики

Цитостатики – группа ЛС, которые нарушают процессы роста, развития и деления клеток организма.

Механизм действия данной группы препаратов связан с нарушением митоза и подавлением пролиферации клеток в костном мозге. Угнетая лейкопоэз, цитостатики снижают количество Т- и В-лимфоцитов.

Показания

Аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования.

Нежелательные реакции

Тошнота, рвота, диарея, запор, лейкопения или лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение частоты инфекционных и септических осложнений; головная боль, инсомния, тремор, лихорадка, астения, люмбаго, гипертония, кашель, фарингит, одышка, периферические отеки, ротоглоточный кандидоз, гематурия, канальцевый некроз, импотенция, акне, гипер- или гипокалиемия, гипергликемия, гипофосфатемия, гиперхолестеринемия, аллергические реакции, сыпь, кожный зуд и др.

Механизм иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов, в отличие от цитостатиков, не связан с митостатическим действием, а обусловлен торможением миграции стволовых клеток костного мозга и В-

лимфоцитов, подавления активности Т- и В-лимфоцитов, а также угнетения высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона-гамма) из лейкоцитов и макрофагов, а также подавлением их функции (см. главу глюкокортикоиды).

Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов, такие как циклоспорин, такролимус, сиролимус предотвращают активацию Т-лимфоцитов и угнетают высвобождение интерлейкинов.

Показаниями к применению данной группы препаратов является профилактика отторжения трансплантатов органов (печени, почек, сердца и др.)

Нежелательные реакции

Тахикардия, аритмии, нарушения проводимости, тромбоэмболия, ишемия, стенокардия, заболевания сосудов; не часто – изменения на ЭКГ, инфаркт, СН, шок, гипертрофия миокарда, остановка сердца, желтуха, нарушение функции желчных путей и желчного пузыря; асцит, кишечная непроходимость, гепатотоксичность, панкреатит, печеночная недостаточность, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, геморрагия, лейкоцитоз, нарушения свертывания крови, судороги, миастения, артрит и др.

Антитела к ФНО- α

Фактор некроза опухоли альфа – один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов, представляет собой белок, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, биологическая роль которого заключается в стимуляции продукции интерлейкинов, интерферона-гамма, активации лейкоцитов.

Показания

Лечение псориаза.

Нежелательные реакции

Головная боль, депрессия, агитация, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, спутанность сознания, сердцебиение, аритмия, брадикардия, приливы, снижение или повышение АД, спазм сосудов, ишемия периферических тканей, тромбофлебит, обморок, анемия, лейко-, лимфо-, нейтро-, тромбоцитопения, лимфоцитоз, лимфаденопатия, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, отек легких, плеврит, носовое кровотечение,

перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, стеноз кишечника, гепатит, панкреатит, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит, повреждение гепатоцитов, анафилактические реакции, инфекционные и паразитарные заболевания.

Антитела к рецептору ИЛ-2 (интерлейкин-2)

Механизм действия препаратов данной группы связан с угнетением опосредованной интерлейкином-2 активации лимфоцитов и торможением иммунной реакции отторжения трансплантата.

Показания

Профилактика отторжения трансплантатов органов.

Нежелательные реакции

Судороги, депрессия, тревога, нарушение зрения, артериальная гипертензия или гипотензия, тахикардия, кровотечение или тромбоз, кашель, одышка, отек легких, поражение почек, гидронефроз, почечная недостаточность, задержка жидкости, обезвоживание, гематурия, задержка мочи и др.

Другие моноклональные антитела (иммуноглобулин антитимоцитарный, алемтузумаб), взаимодействуют с различными антителами на поверхности лимфоцитов, что в итоге после ряда биохимических и физиологических изменений приводит к их лизису.

Показания

Профилактика реакции отторжения трансплантата; лечение лимфолейкоза.

Нежелательные реакции

Лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, нарушения глотания, тошнота, рвота, миалгия, инфекции, злокачественные опухоли, гипотензия и др.

Глава 17. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний дыхательной системы

Бронхиальная астма – заболевание дыхательных путей аллергической природы, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в стенке бронхов и проявляющееся бронхообструкцией и периодически возникающими приступами бронхоспазма. Обструкция бронхов развивается как результат воспалительного процесса с участием эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, макрофагов и др. Приступы бронхоспазма являются результатом гиперреактивности бронхов и могут возникать при контакте с провоцирующими факторами (холодный воздух, бытовая пыль, пыльца растений), а также при повторном контакте с аллергеном. При первичном контакте с аллергеном, В-лимфоциты продуцируют к нему антитела (иммуноглобулины Е, IgE). У здоровых людей они свободно циркулируют в системном кровотоке, и при повторном попадании того же аллергена в организм, они его комплементарно связывают и выводят. У пациентов с аллергией немедленного типа такие антитела адсорбируются на тучных клетках (за счет экспрессии в мембранах тучных клеток рецепторов к С-фрагментам антител) и, таким образом, связывание антигена с антителом происходит на поверхности тучных клеток. Это приводит к дегрануляции тучных клеток, и из них выделяются цистеиниловые лейкотриены. Они стимулируют специфические Cys-LT-рецепторы бронхов и вызывают бронхоспазм.

Средства, применяемые при бронхиальной астме, делятся на две большие группы – средства симптоматической терапии, предназначенные для купирования и профилактики бронхоспазма (бронхолитические средства), а также средства базовой терапии, воздействующие на разные звенья патогенеза заболевания (средства с противоаллергическим, противовоспалительным и иммуносупрессорным действием).

Классификация

1. Бронхолитические (бронхорасширяющие) средства, применяемые для купирования (снятия) бронхоспазма.
 - 1.1. Средства, стимулирующие β 2-адренорецепторы.
 - 1.2. Средства, блокирующие М-холинорецепторы.
 - 1.3. Спазмолитики миотропного действия (метилксантины).
2. Средства базовой терапии, применяемые для профилактики бронхоспазма.

- 2.1. Препараты глюкокортикоидов для ингаляционного применения.
- 2.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток.
- 2.3. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.
- 2.4. Препараты моноклональных антител к IgE.

Бронхолитические средства

Средства, стимулирующие β 2-адренорецепторы

Классификация

1. Короткого действия: **сальбутамол, фенотерол, гексопреналин.**
2. Длительного действия: **формотерол, салметерол, кленбутерол.**

Бронхи не имеют симпатической иннервации, но содержат внесинаптические β 2-адренорецепторы. Плотность этих рецепторов тем выше, чем меньше диаметр бронха. Бронхолитическим эффектом обладают как неселективные адреномиметики (**эпинефрин, изопреналин**), так и селективные агонисты β 2-адренорецепторов. Именно эти препараты максимально часто применяют в качестве бронхолитиков. Преимуществами селективных β 2-адреномиметиков являются: удобная форма применения (в виде дозированных аэрозолей); короткий латентный период (несколько минут); высокая эффективность (при их применении устраняется спазм даже мелких бронхов); возможность применения как для купирования, так и для профилактики приступов бронхоспазма). Кроме того, эти препараты улучшают мукоцилиарный транспорт (способствуют отделению мокроты за счёт увеличения объёма секреции), а также препятствуют дегрануляции тучных клеток. К типичным для β 2-адреномиметиков побочным эффектам относятся: мышечный тремор и умеренная тахикардия (реже – экстрасистолия и увеличение потребности миокарда в кислороде). Кроме бронхолитического эффекта, все β 2-адреномиметики оказывают также токолитическое действие (расслабляют мускулатуру беременной матки при угрозе выкидыша).

Механизм действия

Стимуляция внесинаптических β 2-адренорецепторов бронхов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, снижается тонус и сократительная активность миометрия, расширяются кровеносные сосуды.

Показания

Купирование бронхоспазма.

Нежелательные реакции

Беспокойство, напряженность, повышенная возбудимость,

головокружение, головная боль, нарушение сна, кратковременные судороги, сердцебиение, тахикардия (при беременности – у матери и плода), аритмия, расширение периферических сосудов, ишемия миокарда и т. д.

Средства, блокирующие

М-холинорецепторы

Парасимпатическая нервная система регулирует тонус бронхов через МЗ-холинорецепторы. Блокада мускариновых холинорецепторов приводит к расширению бронхов. Бронхолитическим действием обладают все атропиноподобные средства. Однако, не обладая селективностью, они вызывают множество других эффектов, зачастую нежелательные, в связи с этим их применение в качестве бронхолитиков не всегда целесообразно.

Ипратропия бромид

Неселективный антагонист М-холинорецепторов.

Механизм действия

Блокада мускариновых холинорецепторов приводит к расширению бронхов. Как бронхолитик уступает адrenomиметикам, поскольку расширяет преимущественно крупные и средние бронхи, а также снижает секрецию бронхиальной слизи.

Нежелательные реакции

Тахикардия, сердцебиение, нарушение аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики ЖКТ, задержка мочи и др.

Спазмолитики миотропного действия (метилксантины)

Ослабляют тонус гладких мышц бронхов за счет неизбирательного ингибирования фосфодиэстераз и блокады аденозиновых рецепторов. Помимо расширения бронхов расширяют также сосуды головного мозга и почек (последнее приводит к диуретическому эффекту), а также увеличивают силу и частоту сердечных сокращений (может приводить к

увеличению потребности миокарда в кислороде). Легко проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая беспокойство, нарушения сознания и расстройства зрения. В виду указанного набора свойств, препараты следует с осторожностью назначать лицам пожилого возраста.

Аминофиллин, теофиллин

Данные препараты по своему химическому строению относятся к группе метилксантинов.

Механизм действия

Ингибируют фосфодиэстеразу и стабилизируют цАМФ, снижают концентрацию интрацеллюлярного кальция. Кроме этого, блокируют аденозиновые рецепторы, подавляют эффекты ПГ на гладкие мышцы, снижают выброс гистамина и лейкотриенов из тучных клеток.

Показания

В комплексной терапии хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и астматического статуса.

Нежелательные реакции

Гастроэзофагеальный рефлюкс (изжога, рвота), боль в груди, сердцебиение, гипотензия, головокружение, тахипноэ, ощущение приливов крови к лицу, головная боль, аллергические реакции и др.

Средства базовой терапии, применяемые для профилактики бронхоспазма

Препараты глюкокортикоидов для ингаляционного применения (более подробно о глюкокортикоидах см. Главу «Препараты гормонов коры надпочечников»).

Препараты глюкокортикоидов для резорбтивного применения (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и т. д.) обладают высокой лечебной эффективностью при бронхиальной астме. Однако их регулярное применение сопровождается большим количеством нежелательных реакций (лекарственный кушингоидизм, стероидный диабет, задержка воды и электролитов в организме, гипертензия, остеопороз, кожные атрофии, вторичная атрофия коры надпочечников). Более целесообразным является ингаляционное применение препаратов глюкокортикоидов, таких как беклометазон, флунизолид, флутиказон, будесонид. Такие препараты мало

всасываются в системный кровоток и имеют высокие показатели пресистемной элиминации, вследствие чего удается избежать большинства осложнений фармакотерапии. Нежелательные реакции при ингаляционном применении не столь серьёзны, как при системном, и проявляются чаще всего изменением тембра голоса (дисфонией), кашлем и грибковым поражением ротовой полости и глотки (с целью профилактики кандидоза рекомендуется полоскать рот и горло после каждой ингаляции). В виду иммуносупрессорного действия ингаляционные глюкокортикоиды противопоказаны при инфекционных заболеваниях респираторной системы, в частности, при активной форме туберкулёза.

Механизм действия препаратов глюкокортикоидов при бронхиальной астме сложен и в нём можно выделить несколько компонентов: противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный, бронхолитический. Препараты глюкокортикостероидов угнетают продукцию интерлейкинов, регулирующих дифференцировку иммунокомпетентных клеток, в связи с этим уменьшается количество лимфоцитов и продуцируемых ими антител (IgE), снижается количество и сенсibilизация тучных клеток и эозинофилов. Кроме того, препараты глюкокортикостероидов понижают продукцию простагландинов и молекул межклеточной адгезии, уменьшая воспалительную реакцию. Наряду с этим, препараты глюкокортикоидов тормозят образование цистеиниловых лейкотриенов и их выделение из тучных клеток. Терапевтический эффект ингаляционных глюкокортикоидов проявляется не сразу, а развивается постепенно, достигая максимума в течение от одной до нескольких недель. Систематическое применение препаратов глюкокортикоидов приводит к восстановлению чувствительности бронхов к бронхолитикам из группы β 2-адреномиметиков и позволяет снизить дозу последних.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Наиболее часто применяемыми препаратами этой группы являются кромоны: кромоглициевая кислота и недокромил, а также кетотифен.

Кромоглициевая кислота и недокромил

Механизм действия данных препаратов заключается в том, что они стабилизируют мембраны сенсibilизированных тучных клеток,

препятствуя их дегрануляции. В результате из тучных клеток высвобождаются биологически активные вещества, в том числе цистеиниловые лейкотриены и гистамин, вызывающие бронхоспазм. В виду такого механизма действия, эти препараты применяются только для профилактики, но не для купирования бронхоспазмов. При ингаляционном применении кромоны практически не всасываются в системный кровоток, в связи с чем резорбтивные побочные эффекты возникают крайне редко.

Показания

Профилактика бронхоспазма при бронхиальной астме.

Нежелательные реакции

Местнораздражающее действие (при ингаляции могут вызвать кашель и парадоксальный бронхоспазм).

Кетотифен (задитен, позитан) отличается от кромонов тем, что наряду со способностью стабилизировать мембраны тучных клеток, он обладает также антигистаминным действием.

Нежелательные реакции

Угнетение ЦНС (седативное действие, сонливость, снижение внимания и скорости психомоторных реакций), в связи с чем следует с осторожностью назначать водителям транспортных средств и лицам, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания или требует быстрых моторных реакций и высокой координации движений. При длительном применении возможна тромбоцитопения.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст)

Механизм действия этих препаратов состоит в том, что они селективно блокируют рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (CysLT1-рецепторы) в бронхиолах. Тем самым они препятствуют бронхоконстрикторному действию лейкотриенов LTC₄, LTD₄ и LTE₄ (ранее называвшиеся медленно реагирующим веществом анафилаксии).

Показания

Профилактика бронхоспазма при бронхиальной астме.

Нежелательные реакции

При применении данных ЛС отмечаются следующие осложнения фармакотерапии: головная боль, боли в области живота, понос, диспептические явления и бессонницу. тошнота и рвота; очень часто – инфекции верхних дыхательных путей; нечасто – нарушения сна и др.

Препараты моноклональных антител к IgE (омализумаб)

Препараты представляют собой гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК.

Механизм действия

Омализумаб связывает циркулирующие в плазме крови IgE, уменьшая их количество, тем самым он препятствует их адсорбции на поверхности тучных клеток. В результате уменьшается сенсibilизация тучных клеток и риск их дегрануляции.

Показания

Бронхиальная астма, плохо поддающаяся коррекции глюкокортикоидами.

Нежелательные реакции

Инфекции верхних дыхательных путей (в том числе вирусные) и осложнения в местах инъекций (покраснение, боль и зуд). Возможны также головная боль и аллергические реакции и др.

Глава 18. Противокашлевые средства

Кашель – защитный рефлекс, возникающий в ответ на раздражение слизистой оболочки дыхательных путей. При кашле из дыхательных путей удаляется раздражающий агент – мокрота (избыточный секрет бронхиальных желез) или инородное тело. Противокашлевые средства, действуя на разные звенья кашлевого рефлекса, уменьшают частоту и интенсивность кашля.

Кашлевой рефлекс инициируется с чувствительных рецепторов слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей. Аfferентная импульсация поступает в продолговатый мозг (от бронхов – по аfferентным волокнам блуждающего нерва, от гортани – по аfferентным волокнам языкоглоточного нерва). Увеличение аfferентации приводит к стимуляции центра кашлевого рефлекса. Эfferентная импульсация от центра кашлевого рефлекса достигает дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы) по соматическим двигательным волокнам и вызывает их сокращения, проявляющиеся форсированными выдохами.

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся повышенной секрецией бронхиальных желез (бронхит, трахеит), кашель способствует дренированию бронхов и ускоряет процесс выздоровления (продуктивный кашель).

В подобных случаях целесообразным представляется не подавление кашля противокашлевыми средствами, а назначение средств, облегчающих отделение мокроты (отхаркивающие средства). Однако, при некоторых заболеваниях (хронические воспалительные заболевания, плеврит, злокачественные новообразования) кашель не выполняет защитных функций (непродуктивный кашель) и изнуряет больного, возникая в ночное время. В таких случаях целесообразно назначение противокашлевых средств.

Классификация

1. Противокашлевые средства центрального действия.
 - 1.1. Средства с наркотическим действием: **кодеин**.
 - 1.2. Ненаркотические средства: **глауцин, бутамират**.
2. Противокашлевые средства периферического действия: **преноксдиазин**.

Наркотические противокашлевые средства центрального действия

Механизм действия

Кодеин снижает возбудимость центра кашлевого рефлекса и дыхательного центра за счет стимуляции опиоидных рецепторов в продолговатом мозге. При этом прямой корреляции между способностью препаратов угнетать дыхание и кашлевой центр не отмечают. Стимуляция опиоидных рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной системах мозга приводит к развитию эйфории и, как следствие, развитию лекарственной зависимости, в связи с чем отпуск кодеина и этилморфина ограничен.

Ненаркотические противокашлевые средства центрального действия

Глауцин – препарат растительного происхождения (алкалоид мачка желтого).

Механизм действия

Препарат блокирует центральные звенья кашлевого рефлекса.

Нежелательные реакции

Гипотензия, головокружение, тошнота и др.

Противокашлевые средства периферического действия

Механизм действия

Преноксдиазин обладает местноанестезирующей активностью на слизистую оболочку бронхов, тем самым блокирует афферентную импульсацию и препятствует возникновению кашлевого рефлекса. Препарат практически не оказывает действия на ЦНС.

Нежелательные реакции

Онемение языка, сухость ротовой полости, диарея и др.

Глава 19. Отхаркивающие средства

Данная группа веществ облегчает отделение секрета бронхиальных желез и назначается при кашле с трудноотделяемой мокротой. Интенсивность отделения мокроты зависит от ее реологических свойств (вязкости и адгезивности), от объема секреции бронхиальных желез, от функции мерцательного эпителия.

Классификация

1. **Муколитические средства** – препараты, уменьшающие вязкость и адгезивность мокроты за счет деполимеризации ее молекул.

2. **Секретомоторные средства** – препараты, увеличивающие секрецию мокроты, что делает ее менее вязкой, и стимулирующие подвижность мерцательного эпителия.

Муколитические средства (ацетилцистеин, амброксол, бромгексин, трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.)

Ацетилцистеин – производное аминокислоты цистеина.

Механизм действия

Ацетилцистеин снижает вязкость и адгезивность мокроты, стимулирует секрецию мукозных клеток, секрет которых лизирует фибрин, что также способствует разжижению мокроты. Ацетилцистеин увеличивает объем секреции мокроты, что приводит к уменьшению вязкости и облегчает ее отделение. Кроме того, препарат подавляет образование свободных радикалов, уменьшая воспалительную реакцию в бронхах. Ацетилцистеин стимулирует образование глутатиона, в связи с чем обладает детоксицирующим действием.

Амброксол

Механизм действия

Муколитическое действие развивается за счет изменения структуры мукополисахаридов мокроты и увеличения секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие). Кроме того, амброксол стимулирует двигательную активность мерцательного эпителия. Одна из особенностей

действия препарата – его способность стимулировать образование и уменьшать распад эндогенных сурфактантов, что, в свою очередь, изменяет реологические свойства мокроты и облегчает ее отделение.

Ферментные препараты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза)

Механизм действия

Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи в белковых молекулах. Рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза вызывают деполимеризацию молекул РНК и ДНК.

Лекарственные средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез

Классификация

1. Отхаркивающие средства рефлекторного действия:
 - 1.1. растительного происхождения (препараты **термопсиса, ипекакуаны, солодки, алтея**);
 - 1.2. синтетические средства (**терпингидрат**).
2. Отхаркивающие средства прямого действия (**калия йодид, натрия гидрокарбонат**).

Отхаркивающие средства рефлекторного действия (препараты термопсиса, ипекакуаны, солодки, алтея)

Механизм действия

Отхаркивающие средства рефлекторного действия при приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно повышают секрецию бронхиальных желез и подвижность мерцательного эпителия. В результате увеличения объема секрета становится более жидкой, менее вязкой и адгезивной. Увеличение активности мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхов способствует продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.

Отхаркивающие средства прямого действия (калия йодид, натрия гидрокарбонат)

Механизм действия

Препараты данной группы при приеме внутрь всасываются и затем выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, за счет этого стимулируют секрецию бронхиальных желез и повышают двигательную активность мерцательного эпителия. Калия йодид и натрия гидрокарбонат могут назначаться ингаляционно.

Раздел VI. Лекарственные средства, применяемые для лечения бактериальных инфекций

Противомикробные средства подавляют размножение и рост или вызывают гибель микроорганизмов. Их используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Классификация

1. Антисептические лекарственные средства.
2. Дезинфицирующие лекарственные средства.
3. Химиотерапевтические лекарственные средства.

Антисептические средства (от греч. *anti* – против и *sepsis* – гниение) – вещества неизбирательного действия, используемые для уничтожения микроорганизмов на поверхности живых тканей (кожа, слизистые оболочки, ожоговые и раневые поверхности). Некоторые антисептики используют при инфекциях мочевыводящих путей и ЖКТ.

Дезинфицирующие средства (от франц. *des* – приставка, означающая уничтожение, удаление, и лат. *infi cio* – заражаю) применяют для обеззараживания предметов и жидкостей вне живого организма (инструменты и оборудование, поверхности помещений и предметов, одежда, предметы ухода за больными, выделения больных).

Разница между антисептическими и дезинфицирующими средствами заключается в способах применения. В остальном между этими веществами нет принципиальных различий. Многие препараты в соответствующих концентрациях можно применять и как антисептические, и как дезинфицирующие. Средства активны в отношении большинства видов микроорганизмов, простейших и грибов, находящихся на разных стадиях развития, что свидетельствует о малой избирательности действия этих веществ на микрофлору. Большинство антисептиков и дезинфицирующих веществ действуют неизбирательно: не только на микроорганизмы, но и обладают высокой токсичностью для человека.

Химиотерапевтические противомикробные средства избирательно подавляют жизнедеятельность микроорганизмов, находящихся в организме человека, или используются для лечения злокачественных новообразований. Под избирательным действием понимают активность только в отношении возбудителей инфекции при сохранении

жизнеспособности клеток хозяина (макроорганизма), а также определенный спектр противомикробного, противопаразитарного действия.

Глава 20. Антисептические и дезинфицирующие средства

Классификация

1. Галогены и галогенсодержащие соединения (тозилхлорамид натрия, хлоргексидин, натрия гипохлорит, моналазон динатрия, йод, йодофоры).

2. Окислители (водорода пероксид, калия перманганат, бензоила пероксид, мочевины пероксид).

3. Кислоты и щелочи (кислота борная, кислота салициловая, натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат, яблочная кислота + бензойная кислота + салициловая кислота, аммиак, кальция гидроокись).

4. Соли тяжелых металлов (ртути дихлорид, ртути амидохлорид, ртути окись желтая, серебра нитрат, серебра протеинат, серебро коллоидное, меди сульфат, цинка сульфат, цинка оксид, висмута субгаллат, висмута трибромфенолят + висмута оксида комплекс).

5. Альдегиды и спирты (раствор формальдегида, гексаметилентетрамин, поликрезулен, этанол, камфорный спирт и муравьиный спирт, хоспизепт).

6. Соединения ароматического ряда (фенол, деготь березовый, ихтаммол, резорцинол, триклозан).

7. Красители (бриллиантовый зеленый, метилтиониния хлорид, этакридин).

8. Детергенты (дегмицид, диоцид, бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, церигель, бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат, этоний, деквалиния хлорид).

9. Производные нитрофурана (нитрофурал, хинифурил).

10. Антисептики из других групп: (амбазона моногидрат, ацетиламинонитропроксибензол, бензидамин, гексэтидин, пиклоксидин).

11. Препараты растительного происхождения (календулы лекарственной цветки, зверобоя продырявленного травы экстракт, эвкалипта листья, эвкалипта шарикового листьев экстракт, эвкалимин, ромазулан, сангвиритрин).

Галогены и галогенсодержащие соединения

Хлорсодержащие вещества

Механизм действия

В водных растворах соединения хлора образуют хлорноватистую кислоту (HClO), дальнейшие превращения которой зависят от pH среды. При кислой и нейтральной реакции среды хлорноватистая кислота распадается с освобождением атомарного хлора и кислорода, которые коагулируют белки микробной клетки. В щелочной среде хлорноватистая кислота диссоциирует с образованием гипохлоритного иона (ClO^-). Атомарный хлор снижает активность аминокрупп белков, препятствуя образованию полипептидных цепочек, а кислород и гипохлоритный ион окисляют и коагулируют белки болезнетворных агентов, что приводит к их гибели.

Тозилхлорамид натрия содержит 25-29 % активного хлора и обладает антисептическими и дезодорирующими свойствами.

Показания

Препарат применяют для обработки инфицированных ран и рук медперсонала, обеззараживания предметов ухода и выделений больных, для дезинфекции неметаллического инструментария.

Хлоргексидин – дихлорсодержащее производное бигуанида. Препарат, присоединяясь к мембранам бактерий, вызывает выход мелких молекул и осаждение цитоплазматических белков. Вызывает гибель бактерий (бледной трепонемы, хламидии, уреаплазмы, гонококка, гарднереллы, бактероидов, стрептококка, не действует на микобактерии туберкулеза); простейших (трихомонады); вируса герпеса. К препарату устойчивы другие вирусы, грибки и споры.

Показания

Препарат в виде раствора применяют для обработки операционного поля и рук хирурга, стерилизации хирургического инструментария, для дезинфекции съемных протезов, для полоскания полости рта при гингивитах, стоматитах, пародонтитах; таблетки вагинальные используют для профилактики венерических болезней – сифилиса, гонореи, трихомониаза, хламидиоза, уреаплазмоза, а также при гнойно-септических процессах (промывание операционных ран и ожоговых поверхностей, мочевого пузыря).

Нежелательные реакции

При использовании препарата для обработки рук хирурга возможны сухость и зуд кожи, дерматиты; при интравагинальном применении возможны аллергические реакции, зуд влагалища.

Натрия гипохлорит эффективен в отношении бактерий, патогенных грибков, вирусов, простейших. Противомикробное действие снижается в присутствии крови и белковых веществ.

Показания

Натрия гипохлорит в виде раствора применяют для обработки кожи, слизистых оболочек и ран, интраоперационной санации плевральной и брюшной полости при гнойных поражениях; закапывания в слуховой проход; полоскания носа и горла. Растворы препарата используют для стерилизации медицинского неметаллического инструментария, предметов ухода за больными, посуды и белья.

Монолазон динатрия – хлорсодержащий препарат, применяемый для обеззараживания воды, дезинфекции рук медперсонала, обработки ран и спринцеваний.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции.

Соединения йода

Йодсодержащие соединения применяют только в качестве антисептиков. Йод (раствор йода спиртовой 5 %) содержит активный йод. Препараты элементарного йода оказывают выраженное местнораздражающее действие на ткани, кроме того, в высоких концентрациях обладают прижигающим эффектом.

Механизм действия

Способность осаждать и свертывать тканевые белки с образованием йодаминов и окислительные свойства обуславливают противомикробное действие йода. По окислительной способности йод уступает другим галогенам – хлору и бром. Эффективен в отношении бактерий, вирусов, патогенных грибков и простейших. Раствор йода спиртовой применяют в качестве антисептика для обработки краев ран, при воспалительных и других заболеваниях кожи и слизистых оболочек, ссадинах, порезах, микротравмах, миозитах, невралгия; для дезинфекции кожи операционного поля, пальцев хирурга.

Выраженное раздражающее действие может привести к химическому ожогу кожи.

Раствор Люголя – раствор йода в водном растворе калия йодида.

Показания

В качестве антисептика применяют для смазывания слизистых оболочек при воспалительных и инфекционных поражениях зева, глотки и гортани.

Йодофоры – комплексные соединения йода с высокомолекулярными поверхностно-активными веществами (**Йод + [Калия йодид + Поливиниловый спирт]**, **Йод + [Калия йодид + Алкилсульфонат + Фосфорная кислота]**, **Повидон-йод**, **Повидон-Йод + [Калия йодид]**, **аллантаин + повидон-йод**). В качестве поверхностно-активных веществ используют поливиниловый спирт, повидон и другие. Преимущества йодофоров перед йодом в том, что они растворимы в воде, оказывают более продолжительное действие, не раздражают кожу и не оставляют следов окраски, являются мягкими антисептиками.

Йод + [Калия йодид + Поливиниловый спирт] – водный раствор, содержащий 0,1 % йода, 0,3 % калия йодида и 0,9 % поливинилового спирта. Основное действующее вещество – элементарный йод. Поливиниловый спирт – высокомолекулярное соединение, наличие которого замедляет выделение йода и удлиняет его взаимодействие с тканями организма, а также уменьшает раздражающее действие йода на ткани.

Показания

Применяют для обработки слизистых оболочек полости рта и носоглотки (смачивание, промывание, орошение) при хроническом тонзиллите, гнойном отите, при лечении инфицированных ран, гнойных хирургических заболеваний, трофических и варикозных язв, термических и химических ожогах (примочки).

Нежелательные реакции

При использовании могут наблюдаться явления йодизма (неинфекционное воспаление слизистых оболочек в местах выделения йода при передозировке или индивидуальной непереносимости препаратов йода).

Повидон-йод – 10 % раствор комплекса йода с поливинилпирролидоном. Эффективен в отношении бактерий (в том числе кишечной палочки, золотистого стафилококка), патогенных грибов, вирусов, простейших. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы.

Показания

Повидон-йод применяют для обработки рук хирурга и операционного поля. Раствор для наружного применения 10 % применяют для лечения и профилактики раневых инфекций в хирургии, травматологии, стоматологии. В виде 0,5-1% растворов используют для обработки ожогов, ссадин, резаных ран, изъязвлений кожи (в том числе трофических язв голени), пролежней, поверхностно-инфицированных дерматозов, для лечения инфекций носоглотки. В вагинальных суппозиториях препарат назначают при грибковых поражениях половых органов, трихомониазе, бактериальном вагините; в виде мази – для лечения инфекций кожи, ожогов, трофических язв, пролежней, инфекционных дерматитов, ссадин, ран.

Аллантоин + повидон-йод

Показания

Лечение ангины, вызванной стрептококками (при одновременном лечении антибиотиками), тонзиллита, воспаления гортани, языка; симптоматическая терапия гриппа.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, редко – ощущение жжения в месте аппликации.

Йод + [Калия йодид + Алкилсульфонат + Фосфорная кислота]

Показания

Применяют наружно для обработки рук хирурга и операционного поля, повторно обрабатывают края раны перед наложением швов.

Повидон-Йод + [Калия йодид] при местном применении вызывает гибель бактерий, в том числе антибиотикорезистентных штаммов кишечной палочки, золотистого стафилококка и протей, гибель грибков и оказывает противовоспалительное действие.

Показания

Наружно (местно) применяют раствор, мазь, аэрозоль для лечения инфекций кожи, ожогов, трофических язв, пролежней, инфекционных дерматитов, ссадин, ран, санации родовых путей. Раствор применяют для обеззараживания рук хирурга, операционного поля, хирургических перчаток и локтевых сгибов доноров.

Окислители

Механизм действия

При распаде окислителя выделяется молекулярный или атомарный кислород, который окисляет различные биологические молекулы, вызывая гибель микроорганизмов. Окислители, выделяющие атомарный кислород, обладают более высокой антисептической активностью.

Водорода пероксид

Механизм действия

При контакте с тканями под влиянием фермента каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода: $\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{O}_2$. Бактерицидная активность молекулярного кислорода незначительна. Бóльшее значение в данном случае имеет выделение пузырьков и образование пены, что способствует механическому очищению раны, язв. Перекись водорода действует и как местное кровоостанавливающее средство.

Показания

3 % раствор перекиси водорода применяют для полоскания полости рта при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек полости рта и глотки (ангина, стоматит), для первичной обработки загрязненных и гнойных ран. Также препарат используют для остановки кровотечений из поверхностных ран, капиллярных и носовых кровотечений.

Калия перманганат

Механизм действия

Применение калия перманганата основано на высокой окисляющей способности перманганат иона и отщепления атомарного кислорода, обладающего выраженным окислительным действием. Препарат оказывает выраженное противомикробное и дезодорирующее действие: $2\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{KOH} + 2\text{MnO}_2 + 3\text{O}$. Оксид марганца образует с белками тканей комплексные соединения (альбуминаты), в низких концентрациях оказывает вяжущее действие. В больших концентрациях калия перманганат оказывает раздражающее, дубящее и прижигающее действия.

Показания

Раствор применяют для промывания ран, полоскания полости рта и глотки, смазывания язвенных и ожоговых поверхностей, спринцеваний и промываний в гинекологической и урологической практике. Препарат используют в качестве рвотного средства, при отравлениях, вызванных алкалоидами (морфином, кодеином, никотином), фосфором.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции, при использовании концентрированных растворов – ожоги и раздражение.

Бензоила пероксид эффективен в отношении *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*.

Оказывает кератолитическое действие, улучшает оксигенацию тканей, подавляет продукцию кожного сала в сальных железах.

Механизм действия

При контакте с поврежденной кожей высвобождается активный кислород.

Показания

Применяется наружно в виде геля для лечения угревой сыпи.

Мочевины пероксид

Механизм действия

При контакте с поврежденной кожей или слизистыми оболочками взаимодействует с каталазой и пероксидазой, в результате реакции высвобождается активный кислород, проявляющий антисептическое, дезинфицирующее, дезодорирующее, гемостатическое действие. Происходит механическое очищение раны и инактивация органических веществ, временно уменьшается число микроорганизмов.

Показания

Раствор препарата используют местно при воспалительных поражениях слизистых оболочек и кожи (в т. ч. в гинекологической практике), гнойных ранах, капиллярном кровотечении из поверхностных ран, носовом кровотечении; стоматите, тонзиллите.

Кислоты и щелочи

Механизм действия

Обусловлен изменением рН среды, что ведет к денатурации белка

протоплазмы микробной клетки.

Кислота борная оказывает противобактериальное и противогрибковое (фунгистатическое) действия.

Показания

Применяется в виде растворов для промывания глаз при лечении конъюнктивитов, при некоторых кожных заболеваниях. Спиртовой раствор кислоты борной используют для лечения острого и хронического отита.

Кислота салициловая

В виде мази, пасты, присыпки и спиртового раствора для наружного применения используется как антисептическое, раздражающее, отвлекающее и кератолитическое средство (в больших концентрациях).

Показания

Препарат применяют для лечения инфицированных поражений кожи, при себорее, гипергидрозе, для удаления мозолей, при потливости ног.

Щелочи оказывают антибактериальное и противогрибковое действия. При нанесении на ткани взаимодействуют с белками с образованием альбуминатов. Слабые щелочи раздражают ткани, улучшают их трофику, размягчают эпидермис, растворяют вязкую слизь, воспалительный экссудат, муцин, способствуют удалению мицелия гриба, снижают местный ацидоз, уменьшают отек.

Натрия гидрокарбонат используют наружно в качестве слабого антисептика при поражениях слизистых оболочек носа, полости рта и глаз отравляющими и раздражающими веществами, при ринитах, стоматитах, конъюнктивитах, ангине (в виде промываний и ингаляций).

Натрия тетраборат – антисептическое средство, обладает бактериостатическим действием.

Механизм действия

Препарат удаляет мицелий гриба рода *Candida* со слизистых оболочек, нарушает процесс прикрепления гриба к слизистым оболочкам и тормозит его размножение.

Показания

Применяют в виде раствора для полосканий и смазывания кожи при грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта, глотки, верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей и половых органов; при образовании опрелости и пролежней.

Яблочная кислота + бензойная кислота + салициловая кислота

Препарат обладает кератолитическим, антисептическим, ранозаживляющим действием.

Показания

Раствор для наружного применения используют при поверхностном ожоге кожи; длительно незаживающих ранах; трофических язвах и пролежнях.

Аммиак

Препарат обладает антисептическим и раздражающим действиями.

Механизм действия

Аммиак вызывает коагуляцию белков, что обуславливает бактерицидное действие, стимулирует чувствительные нервные окончания верхних дыхательных путей.

Показания

В виде линимента и примочек препарат используют для лечения миозитов и невралгии, а также для нейтрализации кислых токсинов при укусе змей и насекомых. Ингаляционно, подносят к носу смоченный кусочек ваты для стимуляции дыхательного центра и сосудодвигательного центра при обмороках, отравлении алкоголем и другими веществами.

Кальция гидроокись

Препарат является сильным основанием, обладает выраженным антисептическим действием.

Механизм действия

Кальция гидроокись тормозит развитие воспалительного процесса в пульпе, активирует процессы регенерации и минерализации тканей зуба.

Показания

Используют для дезинфекции корневых каналов зубов.

Соли тяжелых металлов

Механизм действия

Соли тяжелых металлов (Zn, Bi, Ag, Hg) в низких концентрациях связывают сульфгидрильные группы ферментов микроорганизмов, необходимые для жизнедеятельности микроорганизмов, в результате бактерии погибают. Соли тяжелых металлов в высоких концентрациях способны реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки денатурируют и образуют с ионами металлов альбуминаты. В зависимости от характера металла, кислотного остатка, концентрации соли, степени диссоциации и растворимости местное действие металлов может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим.

Вяжущее действие – частичная денатурация белков только в самых поверхностных слоях тканей. При этом образуется пленка, ткани уплотняются, что приводит к уменьшению воспаления.

Раздражающее действие – при глубоком проникновении веществ идет раздражение клеток и нервных окончаний.

Прижигающее действие – происходит денатурация белков, которая охватывает значительную массу ткани и вызывает некроз.

По силе противомикробного и местного действия тяжелые металлы расположены в следующем порядке: Hg, Ag, Cu, Zn, Bi. Эффективность противомикробного действия этих соединений значительно уменьшается в средах с высоким содержанием белка (например, в присутствии гноя, крови и т. д.), поэтому эти вещества непригодны для обеззараживания выделений. В медицинской практике применяют препараты ртути, серебра, меди и цинка.

Препараты ртути

Ртути дихлорид легко диссоциирует и хорошо растворяется в воде. Соединение оказывает выраженное противомикробное и местное раздражающее действия.

Показания

Применяют для дезинфекции белья, одежды и предметов ухода за больными.

Нежелательные реакции

Ртути дихлорид обладает высокой токсичностью для человека, легко всасывается через кожу и слизистые оболочки, вызывая тяжелые отравления.

Ртутн амидохлорид, ртутн окись желтая

Данные соединения нерастворимы в воде, менее токсичны, в меньшей степени раздражают кожу.

Показания

Применяют в виде мази при гнойно-воспалительных поражениях кожи и инфекционных заболеваниях глаз (блефаритах, кератитах, конъюнктивитах).

Препараты серебра

Серебра нитрат обладает противомикробным, вяжущим (в концентрации до 2 %), прижигающим (в концентрации более 5 %) свойствами. При диссоциации нитрата серебра ионы серебра вызывают осаждение белков и обуславливают бактерицидное действие. Нитрат серебра взаимодействует с тканевыми белками, что приводит к образованию альбумината серебра. Затем из альбумината восстанавливается металлическое серебро, которое взаимодействует с активными группами ферментов, блокирует их, тем самым нарушая метаболические процессы в микробной клетке. В связи с этим нитрат серебра после кратковременного бактерицидного оказывает длительное бактериостатическое действие. При небольших концентрациях ионов серебра происходит только преципитация интерстициальных белков и проявляются вяжущее и противовоспалительное действия. В высоких концентрациях ионы серебра вызывают повреждение мембран клеток и внутриклеточных структур, оказывая прижигающее действие (образуются рыхлые альбуминаты).

Показания

Нитрат серебра применяют для лечения кожных язв, эрозий, трещин, при поражениях слизистых оболочек глаз (трахома, конъюнктивит). Концентрированные растворы используют для прижигания избыточных грануляций и бородавок.

Серебра протеинат и серебро коллоидное – обладают антисептическим, вяжущим и противовоспалительным свойствами. Диссоциируют с образованием ионов серебра. Ионы серебра связываются с ДНК бактерий, и препятствуют их размножению на слизистых оболочках в условиях местной аппликации.

Показания

Применяют местно для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей (1-5% раствор), для промывания мочеиспускательного

канала и мочевого пузыря (1-3% раствор), для промывания глаз (1-3% раствор) при гонорейном хроническом уретрите, конъюнктивите, блефарите, бленнорее; при гипертрофическом фарингите.

Препараты меди и цинка (меди сульфат и цинка сульфат)

Показания

Применяют в качестве антисептических и вяжущих средств в виде растворов при конъюнктивитах, ларингитах, вагинитах и уретритах.

Цинка оксид

Антисептическое, вяжущее, подсушивающее средство. Образует альбуминаты и денатурирует белки, поэтому при нанесении на пораженную поверхность кожи уменьшает выраженность экссудативных процессов, устраняет местные проявления воспаления и раздражения, образует защитное покрытие на коже; обладает адсорбирующим действием. Применяют наружно в виде присыпки, мази, пасты, линимента для лечения дерматитов, язв кожи, опрелостей.

Препараты висмута

Висмута субгаллат

Вяжущее, подсушивающее, противовоспалительное средство. В месте нанесения вызывает коагуляцию белков интерстициальной жидкости, слизи, экссудата, клеточных мембран, что приводит к образованию пленки.

Показания

Применяют в виде мази для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, сопровождающихся экссудацией (язвы, дерматиты, экзема), геморроя, остроконечных кондилом, диареи, язвенных колитов.

Висмута трибромфенолят и висмута оксида комплекс обладает вяжущим, противовоспалительным, подсушивающим и слабым антисептическим действиями.

Показания

Применяют наружно в виде порошка, присыпки, мази при заболеваниях кожи и слизистых оболочек. Входит в состав линимента

бальзамического по А.В. Вишневскому.

Альдегиды и спирты

Альдегиды и спирты обезвоживают микробные клетки, вызывая коагуляцию белка и гибель микроорганизмов.

Раствор формальдегида оказывает сильное противомикробное действие на вегетативные формы и споры. Эффективен в отношении бактерий, грибов и вирусов. Применяют в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего средства. При местном действии на кожу раствор производит дубящий эффект, в результате чего повреждаются потовые железы и уменьшается потливость кожи.

Показания

Раствор формальдегида применяют для дезинфекции инструментов, предметов ухода за больными, для спринцеваний в гинекологии, для обработки кожи ног; используют при повышенной потливости кожи.

Гексаметилентетрамин

Пролекарство, при попадании в кислую среду мочи (при воспалении среда подкисляется) высвобождает формальдегид, который оказывает антисептическое действие. В зависимости от концентрации препарата в моче оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие.

Показания

Гексаметилентетрамин применяют при инфекциях почек и мочевыводящих путей (мочевого пузыря, уретры, мочеточника). В настоящее время, в связи с наличием более эффективных средств, препарат широкого применения не имеет.

Поликрезулен

Представляет собой сополимер гидроксиметилбензолсульфокислоты с формальдегидом. Препарат обладает противомикробным (фунгицидным, бактерицидным, противопрозоидным), вяжущим, прижигающим, кератолитическим действиями.

Показания

Применяют местно в виде раствора при эрозии влагалища и шейки матки, эрозии или папилломе уретры у женщин, вульвовагините, язвах голеней, ожогах III степени, остроконечных кондиломах, трудно

заживающих ранах, воспалении полости рта, афтах, незначительных хирургических и стоматологических вмешательствах (для остановки кровотечения).

Этанол оказывает антисептическое, дезинфицирующее, местнораздражающее, выраженное противомикробное действия. Обладает дубящим действием на кожу и слизистые оболочки. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и вирусов.

Показания

Применяют для дезинфекции инструментов (90-95 % раствор), обработки операционного поля и рук хирурга (70 % раствор), а также как наружное антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов.

Камфорный спирт и муравьиный спирт

Комбинированный препарат, оказывает противовоспалительное местное, антисептическое и местнораздражающее действие. Возбуждает чувствительные рецепторы кожи, вызывает расширение сосудов, улучшает трофику тканей.

Показания

Раствор для наружного применения спиртовой применяют при миалгии, ревматизме, артрите, невралгии, люмбаго.

Соединения ароматического ряда

Фенол

Сильное противомикробное действие в отношении вегетативных форм микроорганизмов; на споры влияет слабо.

Показания

Применяют для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода, инструментов, белья, помещений. Фенол и близкие к нему соединения содержатся в дегте березовом и ихтаммоле.

Деготь березовый

Продукт перегонки коры березы, содержит фенол его производные.

Препарат обладает антимикробным, инсектицидным (противопедикулезным) и местнораздражающим действиями.

Показания

Применяют при кожных заболеваниях (экземе, псориазе, нейродермите); при поражении сально-волосяных фолликулов (фолликулит, фурункулез, угри, сикоз). Деготь березовый входит в состав мази Вилькинсона и линимента бальзамического по А.В. Вишневскому.

Ихтамол

Получают при перегонке сланцев. Обладает противомикробным, противовоспалительным, кератопластическим, антисептическим, местноанестезирующими свойствами.

Показания

Применяют в составе мазей и паст при ожогах и некоторых кожных заболеваниях (ожоги, рожистое воспаление, экзема и др.). При заболеваниях органов малого таза (хронических заболеваниях прямой кишки и воспалительных поражениях женских половых органов) ихтаммол используют ректально, интравагинально в виде суппозиториев.

Резорцинол

По структуре – мета-диоксибензол, вызывает коагуляцию белков, гибель вегетативных форм микроорганизмов.

Показания

Применяют в виде спиртового раствора при бактериальных и грибковых кожных заболеваниях (экзема, себорея, зуд).

Триклозан

Хлорсодержащее производное фенола, антисептик с выраженной антибактериальной активностью. Триклозан угнетает биосинтез липидов, вероятно, за счет действия на еноил-редуктазу, за синтез которой отвечает ген *fabI*. При мутации этого гена возможно развитие устойчивости к этому антисептику.

Показания

Применяют для обработки рук хирурга и кожи пациента перед операцией, при лечении ран. Используют в качестве антимикробного ингредиента при изготовлении зубных пасты, шампуней, используемых в медицине пластических материалов.

Красители

Красители занимают пограничное положение между антисептическими и химиотерапевтическими средствами, так как они действуют преимущественно на грамположительные бактерии и обладают низкой токсичностью. В присутствии органических веществ (гной, кровь) противомикробное действие красителей снижается.

Классификация

1. Производное трифенилметана – бриллиантовый зеленый.
2. Производное фенотиазина – метилтиониния хлорид.
3. Производное акридина – этакридина лактат.

Бриллиантовый зеленый

Высокоактивный антисептик, эффективен в отношении грамположительных бактерий (бактерицидное действие), патогенных грибков (фунгицидное действие).

Показания

Водные и спиртовые растворы, карандаш с препаратом используют наружно для обработки порезов, ссадин, пуповины новорожденных, свежих послеоперационных и посттравматических рубцов; для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи – пиодермий, фурункулеза, карбункулеза, гордеолумы («ячмень») и блефаритов. Бриллиантовый зеленый входит в состав антисептических препаратов, мозольной жидкости, а также в качестве пропитки бактерицидных лейкопластырей.

Метилтиониния хлорид

В качестве антисептика уступает по эффективности бриллиантовому зеленому.

Механизм действия

Препарат является акцептором или донором ионов водорода в окислительно-восстановительных реакциях. Антисептическое действие обусловлено взаимодействием с мукополисахаридами, мукопротеинами и белками микроорганизмов. В низких концентрациях препарат восстанавливает метгемоглобин в гемоглобин, а в высоких – окисляет гемоглобин. На этом основано его применение в качестве антидота при отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом, метгемоглобинообразующими ядами (нитриты, анилин), при лекарственной метгемоглобинемии. При отравлении синильной кислотой Метилтиониния хлорид используют в высоких концентрациях: он переводит гемоглобин в метгемоглобин, затем метгемоглобин связывается с цианидами, образуя нетоксичный цианметгемоглобин. При лечении отравлений ядами Метилтиониния хлорид вводят внутривенно в растворе глюкозы.

Показания

Применяют наружно спиртовой раствор в качестве антисептика при гнойничковых заболеваниях кожи (пиодермии) и ожогах, а также для промываний и внутрь при инфекционно-воспалительных заболеваниях уретры и мочевого пузыря.

Этакридина лактат

Оказывает противомикробное действие, главным образом при кокковых инфекциях (особенно стрептококковых).

Механизм действия

В больших концентрациях коагулирует белки, в низких – проявляет некоторую избирательность действия: угнетает активность некоторых ферментов микроорганизмов.

Показания

Препарат применяют как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в виде промываний, примочек и тампонов при гнойно-воспалительных процессах кожи (раны, язвы, абсцессы, флегмоны, карбункулы, фурункулы), для промывания полостей (плевральной, перитонеальной, суставной, мочевого пузыря) при гнойных заболеваниях.

Детергенты

Детергенты (от лат. *detergere* – очищать, стирать) обладают

выраженной поверхностной активностью. При добавлении в воду они изменяют поверхностное натяжение, тем самым способствуя очищению кожи и предметов от жира, микроорганизмов. Препараты оказывают антисептическое и моющее действия.

Механизм действия

Противомикробное действие детергентов основано на:

1. денатурации белков;
2. снижении поверхностного натяжения у границы раздела фаз (происходит нарушение транспортировки ионов и веществ, необходимых для жизнедеятельности микробной клетки);
3. уменьшении активности ферментных систем микробной клетки.

Классификация

1. Анионные детергенты.
2. Катионные детергенты.

Катионные детергенты – четвертичные аммониевые соединения, обладают более выраженными моющими и противомикробными свойствами, связываясь с липопротеинами клеточных мембран микроорганизмов, нарушают их барьерные функции и вызывают гибель микробных клеток. Эти препараты имеют фунгистатические и споростатические свойства, оказывают бактерицидное действие на грамположительные бактерии и в небольшой степени активны в отношении грамотрицательных бактерий. Их эффективность снижается в присутствии сыворотки и других органических веществ, ионов кальция, магния, железа и алюминия, при сочетании с анионными (обычными) мылами.

Показания

Детергенты применяют для обработки рук хирурга, операционного поля и раневых поверхностей, для дезинфекции хирургических инструментов и аппаратуры, предметов ухода за больными.

Бензалкония хлорид

Катионный детергент; четвертичное аммониевое соединение. Оказывает противобактериальное, противопротозойное и сперматоцидное действия. Сперматоцидный эффект обусловлен способностью повреждать мембраны сперматозоидов, что обуславливает невозможность оплодотворения поврежденным сперматозоидом.

Показания

Применяется наружно для обработки кожи, ран, ожогов, язв,

промывания мочевого пузыря, уретры. Препарат используют для дезинфекции помещений и изделий медицинского назначения. Интравагинальные лекарственные формы (суппозитории, таблетки, крем) применяют для местной контрацепции у женщин репродуктивного возраста.

Нежелательные реакции

Во многих странах не рекомендуется к использованию в качестве антисептика, так как были зарегистрированы вспышки инфекций, обусловленных ростом и размножением синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий в растворах препарата.

Цетилпиридиния хлорид

Антисептическое средство – четвертичное аммониевое соединение, относится к катионовым сурфактантам. Обладает противомикробной активностью в отношении грамположительных и в меньшей степени грамотрицательных бактерий. Не влияет на споры бактерий. Обладает вариабельной противогрибковой активностью, эффективен в отношении некоторых вирусов.

Показания

Для местного применения при кожных заболеваниях, легких инфекциях полости рта и горла.

Цетилпиридиния бромид + этанолртутихлорида

Этанолртутихлорид является активным ртутным антисептиком. Цетилпиридиния бромид – это четвертичное аммониевое соединение, относящееся к так называемым катионным (инвертным) мылам.

Показания

Применяется для обработки рук хирурга, операционного поля, стерилизации резиновых и пластмассовых изделий, инструментов, промывания гнойных ран; местно для лечения инфекционно-воспалительных процессов в полости рта и горла (фарингит, ларингит, начальные проявления ангины, стоматит, гингивит).

Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид

моногидрат

Катионный детергент, увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны и вызывает цитолиз. Обладает бактерицидным, противогрибковым, противовирусным, противопротозойным действиями, стимулирует регенеративные процессы. Стимулирует защитные процессы в месте применения за счет активации поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, потенцирует активность моноцитарно-макрофагальной системы. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего уменьшает раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа. Препарат эффективен в отношении возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (*Chlamydia spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* и др.).

Показания

Используют в качестве антисептика для лечения и профилактики гнойно-воспалительных процессов в хирургии, травматологии, акушерстве и гинекологии, комбустиологии (лечение ожогов), дерматологии, урологии, стоматологии, оториноларингологии, для индивидуальной профилактики заболеваний, передаваемых половым путем (в т. ч. сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз).

Деквалиния хлорид

Четвертичное аммониевое соединение с широким спектром антимикробной активности. Деквалиния хлорид активен в отношении большинства грамположительных бактерий *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*, анаэробов *Peptostreptococcus* (группы D), грибов рода *Candida* (*Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*), грамотрицательных бактерий *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* и простейших (*Trichomonas vaginalis*).

Показания

Вагинальные таблетки используют при бактериальном вагинозе; кандидозном вагините; трихомонадном вагините; санации влагалища перед гинекологическими операциями и родами.

Производные нитрофурана

Антисептики нитрофуранового ряда обладают высокой противомикробной активностью и малой токсичностью для человека. В связи с этим многие производные нитрофурана могут применяться не только как антисептики, но и как химиотерапевтические средства. Препараты действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, трихомонады и лямблии.

Механизм действия

Нитрофураны нарушают клеточное дыхание микроорганизмов и угнетают репликацию РНК.

Нитрофура

Препарат получил наибольшее распространение в качестве антисептика, его применяют наружно в виде раствора для полоскания рта и глотки при стоматитах и ангине, при гнойном отите, в виде глазных капель при конъюнктивитах, для промывания ран, слизистых оболочек, серозных и суставных полостей. Препарат не вызывает раздражения тканей и стимулирует процессы заживления ран.

Показания

Применяют при ранах и ожогах любой локализации; трофических язвах (с целью стимуляции репаративных процессов и ускорения заживления); остеомиелите.

Антисептики из других групп

Амбазона моногидрат – противомикробное и антисептическое средство. Обладает бактериостатическим действием. Эффективен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Pneumococcus*).

Показания

Применяют в виде таблеток для рассасывания при ангине, гингивите, фарингите, ларингите, стоматите; для профилактики инфекций полости рта в периоперационный период (тонзиллэктомия, удаление зуба).

Ацетиламинонитропропоксибензол

Показания

В виде драже для рассасывания используют в качестве дополнительного средства при терапии ангины, фарингита, ларингита.

Бензидамин

Производное индазола, обладает антисептическим, противовоспалительным, местноанестезирующим действиями. Эффективен в отношении бактерий, в том числе *Gardnerella vaginalis*, грибков, трихомонады.

Показания

Применяют в виде раствора для полоскания рта и глотки, раствора для спринцеваний, таблеток для рассасывания в полости рта, аэрозоля, геля для нанесения на кожу при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки (ангина, фарингит, ларингит, стоматите), при грибковых и трихомонадных кольпитах в гинекологии.

Гексэтидин

Препарат обладает антибактериальным (грамположительные бактерии) и противогрибковым (грибки рода *Candida*) действиями.

Механизм действия

Синтетическое соединение – антагонист тиамина, нарушает метаболизм бактерий и подавляет окислительные реакции.

Показания

Лечение инфекций, вызванных синегнойной палочкой и протеем.

Пиклоксидин

Производное бигуанида. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, клебсиелла, протей, шигелла, хламидия), грибков и вирусов.

Показания

Используют в виде глазных капель при инфекционном конъюнктивите и кератоконъюнктивите, включая инфекцию, вызванную хламидиями.

Антисептики растительного происхождения

Календулы лекарственной цветки

Препарат оказывает антисептическое, бактерицидное, успокаивающее, желчегонное, кардиотоническое, ранозаживляющее и противовоспалительное действия. Эффективны в отношении трихомонады.

Показания

Применяют в виде настоев или настойки для полосканий при заболеваниях полости рта (пародонтоз, гингивит, ангины, тонзиллиты), при кровоточивости десен. В виде спринцеваний настойка используется в гинекологии для лечения трихомонадных кольпитов и эрозий шейки матки. Наружно применяют в виде мази при фурункулезе, ожогах, порезах, ушибах, мелких ранах. Внутрь экстракт и таблетки календулы назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах и энтероколитах; в качестве желчегонного при заболеваниях желчевыводящих путей.

Эвкалипта листья содержат вещества, действующие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и простейшие (амебы, трихомонады), обладают выраженным антисептическим, отхаркивающим, противовоспалительным и слабым седативным действиями.

Показания

Отвар, настой, настойки листьев эвкалипта применяют наружно в виде полосканий, при стоматитах, гингивитах, ангинах; в виде ингаляций при острых респираторных заболеваниях, трахеитах, ларингитах; влажные тампоны, примочки с препаратом – при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи (фурункулы, карбункулы, флегмоны, трофические язвы) и лечении ожогов, отморожений; в виде спринцеваний – при гинекологических заболеваниях (эрозии и язвы шейки матки, вагиниты, кольпиты).

Хлорофиллит

Содержит смесь хлорофиллов из листьев эвкалипта. Препарат обладает антибактериальной активностью, стимулирует регенеративные процессы.

Показания

Применяют местно при лечении ожогов и трофических язв, стоматитах, пародонтите, в виде смазывания при эрозии шейки матки. Внутрь препарат назначают при стафилококковых инфекциях в кишечнике, холециститах, пиелонефрите. При использовании хлорофиллипта возможны аллергические реакции.

Эвкалимин

Спиртовой раствор, состоящий из суммы альдегидофенольных соединений эвкалипта прутовидного, обладает противовоспалительным, антибактериальным и слабым фунгистатическим действиями.

Показания

Для ингаляционного введения используют 1 % раствор, разведенный *ex tempore* 1:10 (для взрослых) и 1:20 (для детей) стерильной (или кипяченой) водой при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и лор-органов (ларингит, фаринголарингит, ангины). В хирургии при хронической гнойной инфекции (инфильтраты, лимфангоиты, гидрадениты, опрелости, пролежни) используют 1 % раствор для смазывания очага поражения. В разведенном виде при острых гнойно-воспалительных процессах после вскрытия гнойного очага растворы используют для промываний, орошений, компрессов, повязок. В стоматологии при болезнях пародонта и для лечебно-профилактической обработки послеоперационных ран разведенные растворы Эвкалимина используют для полоскания, орошения пародонтальных карманов, введения турунд 3-4 раза в день, а на десневой край – на ватных тампонах 1 раз в день на 15-20 мин. Для санации больных с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух растворы препарата закапывают по 2-3 капли в каждый носовой ход в сочетании с распылением его в полости глотки по 2 мл в сутки в течение 3 недель.

Сангвиритрин выделен из маклеи сердцевидной и мелкоплодной, состоит из суммы бисульфатов алкалоидов сангвинарина и хелеритрина. Противопротозойное, противогрибковое, бактериостатическое, антибактериальное средство.

Механизм действия

Подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, слабым антихолинэстеразное действием. Эффективен в отношении грамположительных,

грамотрицательных бактерий и грибов (*Candida* и дерматофиты), а также актиномицеты и некоторые патогенные простейшие и может применяться в виде линимента и спиртового раствора при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек; в стоматологии – при пародонтите, афтозном стоматите, язвенно-некротическом гингивостоматите и других поражениях слизистой оболочки полости рта; в оториноларингологии – при ангине, заболеваниях среднего уха и наружного слухового прохода; в хирургии – при инфицированных ожогах, длительно незаживающих ранах и язвах; в гинекологии – препарат назначают при эндоцервиците, кольпите, вагините, эрозии шейки матки; в дерматологии – при пиодермиях, поверхностных бластомикозах, дерматомикозах. Таблетки с препаратом используют при острых кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции); раневых инфекциях и различных инфекционных осложнениях, обусловленных патогенной микрофлорой (реконвалесцентное бактерионосительство); заболеваниях, связанных с нарушением нормальной микрофлоры (дисбактериозы); заболеваниях, вызванных патогенными грибами (фарингомикоз, кандидоз, микроспория).

Глава 21. Синтетические антибактериальные средства

Антибактериальной активностью обладают многие синтетические вещества из разных классов химических соединений.

Классификация

1. Сульфаниламиды.
2. Производные хинолона.
3. Производные нитрофурана.
4. Производные 8-оксихинолина.
5. Производные хиноксалина.
6. Оксазолидиноны.

Сульфаниламидные препараты и сульфон

Сульфаниламиды – производные амида сульфаниловой кислоты.

Фолиевая кислота – витамин, участвующий в ряде ферментативных реакций. Эти реакции необходимы для биосинтеза предшественников ДНК и РНК, аминокислот – глицина, метионина и глутаминовой кислоты и других важных метаболитов. Учитывая важность метаболизма фолиевой кислоты в биохимии клетки, не удивительно, что ингибирование биосинтеза фолиевой кислоты и вмешательство в обмен фолиевой кислоты широко используют в лечении бактериальных инфекций, паразитических инфекций и злокачественных опухолей. Для людей фолиевая кислота – один из важнейших витаминов, который должен быть представлен в неизменном готовом виде в рационе питания. Бактерии не могут усваивать фолиевую кислоту из окружающей среды, поэтому им необходимо синтезировать этот витамин заново из парааминобензойной кислоты (ПАБК), птеридина и глутамата. Это основополагающее метаболическое различие между патогенном (бактерией) и клетками млекопитающих делает дигидроптероатсинтетазу идеальной мишенью антибактериальной терапии.

Как фолиевая кислота рациона питания, так и синтезированная из предшественников – составные части в цикле фолиевой кислоты. В этом цикле дигидрофолиевая кислота восстанавливается в тетрагидрофолиевую кислоту с помощью дигидрофолат редуктазы (ДГФР). Тетрагидрофолиевая

кислота затем участвует во многих метаболических превращениях, включающих синтез нуклеотидов.

Механизм действия ингибиторов метаболизма фолиевой кислоты, как правило, основывается на угнетении дигидроптероатсинтетазы или дигидрофолатредуктазы. В каждом случае ЛС, структурно похожие на физиологические субстраты фермента, действуют как ингибиторы фермента.

Сульфаниламиды

Сульфаниламиды были первыми современными синтетическими средствами, которые могли быть использованы в лечении бактериальных инфекций.

Классификация сульфаниламидов

1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из ЖКТ):

1.1. короткого действия ($t_{1/2} < 10$ ч): **сульфатиазол; сульфазидол; сульфакарбамид; сульфадимидин;**

1.2. средней продолжительности действия ($t_{1/2}$ 10-24 ч): **сульфадиазин; сульфаметоксазол;**

1.3. длительного действия ($t_{1/2}$ 24-48 ч): **сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, сульфаметоксипиридазин;**

1.4. сверхдлительного действия ($t_{1/2} > 48$ ч): **сульфален.**

2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из ЖКТ): **фталилсульфатиазол, сульфатуанидин.**

3. Сульфаниламиды для местного применения: **сульфацетамид, сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра.**

4. Сульфоны: **дапсон, соласульфон, диуцифон.**

5. Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты: **сульфасалазин, месалазин, салазодиметоксин.**

6. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом: **ко-тримоксазол, лидаприм, сульфатон, потесептил.**

Механизм действия сульфаниламидов заключается в том, что эти вещества, являясь структурными аналогами ПАБК, взаимодействуют с дигидроптеридином вместо ПАБК и конкурентно напрямую ингибируют дигидроптероатсинтетазу. Тем самым предотвращается синтез фолиевой кислоты бактерий. Недостаток фолиевой кислоты, в свою очередь, нарушает образование пуринов, пиримидинов и некоторых аминокислот

(метионин) бактерий и, в конечном итоге, приводит к прекращению роста бактерий. Сульфаниламидные препараты обладают бактериостатическим характером действия, поскольку они останавливают рост и размножение бактерий, но не вызывают их гибель. Среда с большим количеством пуриновых и пиримидиновых оснований (гной, тканевой детрит) снижает эффективность сульфаниламидов. В таких условиях бактерии напрямую начинают утилизировать основания, не синтезируя фолиевую кислоту. По этой же причине они слабо действуют в присутствии местных анестетиков прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина), гидролизующихся с образованием парааминобензойной кислоты.

Изначально сульфаниламиды были эффективны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, гонококков, менингококков приобрели устойчивость. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают сравнительно высокой токсичностью и устойчивостью к их действию. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении нокардий, токсоплазм, хламидий, пневмоцист, малярийных плазмодиев и актиномицетов.

Показания

Нокардиоз, токсоплазмоз, тропическая малярия (в сочетании с пириметамином), устойчивая к хлорохину, пневмоцистная инфекция, хламидиоз. В некоторых случаях сульфаниламиды как средства второго ряда применяют при кокковых инфекциях, бациллярной дизентерии, инфекциях, вызываемых кишечной палочкой.

Нежелательные реакции

Лихорадка, кожные сыпи, зуд, фотосенсибилизация кожи; диспепсические расстройства; кристаллурия (при кислых значениях pH мочи); для предупреждения возникновения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье – щелочная минеральная вода или раствор соды; гепатотоксичность; нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Сульфаниламиды конкурируют с билирубином за места связывания на сывороточном альбумине и могут вызывать у новорожденных керниктерус – состояние, характеризующееся заметно повышенными концентрациями несвязанного (свободного) билирубина в крови новорожденных и приводящее к тяжелым повреждениям головного мозга.

По этой причине новорожденных не следует лечить сульфаниламидами.

Сульфаниламиды для резорбтивного действия (сульфатиазол; сульфаэтидол; сульфакарбамид; сульфадимидин)

Препараты для резорбтивного действия хорошо всасываются из ЖКТ. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия.

Показания

Препараты используют в лечении системных инфекций. При инфекции мочевыводящих путей назначают сульфаниламиды, малоацетилирующиеся и выделяющиеся с мочой в неизменном виде – сульфакарбамид и сульфаэтидол. Кроме того, сульфакарбамид выводится почками в неизменном виде и создает в моче высокие концентрации.

Сульфаметоксипиридазин в виде глазных пленок, глазных капель применяют при инфекционных заболеваниях глаз (конъюнктивит, блефарит, кератит, трахома и др.), а также для орошений, ингаляций, введения в полости при гнойно-инфекционных поражениях кожи (гнойные раны, длительно незаживающие язвы, фурункулы, абсцессы, пролежни), при заболеваниях дыхательных путей (пневмония, бронхиты), воспалительных заболеваниях нижних отделов мочевыводящих путей, гонорее, трахоме, гнойных менингитах, лекарственно-устойчивых формах малярии.

Сульфален применяют ежедневно при острых или быстро протекающих инфекционных процессах, внутрь; внутривенно и внутримышечно – при хронических, длительно текущих системных инфекциях.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, практически не всасываются в ЖКТ и создают высокие концентрации в просвете кишки, поэтому их применяют при лечении кишечных инфекций (шигеллеза, энтероколитов, дизентерии, гастроэнтерита), а также для профилактики инфекционных осложнений при операциях на кишечнике.

В связи с появлением устойчивых штаммов микроорганизмов для повышения эффективности лечения одновременно с сульфаниламидами,

действующими в просвете кишечника, целесообразно назначать хорошо всасывающиеся препараты (сульфаэтидол, сульфадимидин и др.), поскольку возбудители кишечных инфекций локализуются не только в просвете, но и в стенке кишки. При приеме препаратов этой группы следует назначать витамины группы В, так как сульфаниламиды подавляют рост кишечной палочки, участвующей в синтезе витаминов этой группы, а также тиамин, рибофлавин, никотиновой кислоты и др.

Фталилсульфатиазол оказывает антимикробное действие после отщепления в тонком кишечнике фталевой кислоты, освобождения аминогруппы и образования сульфатиазола.

Сульфагуанидин по действию сходен с фталилсульфатиазолом.

Сульфаниламиды для местного применения

К этой группе относят сульфацетамид, сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра.

Сульфацетамид при применении в виде растворов и мази хорошо проникает в ткани и жидкости глаза, всасывается в системный кровоток через воспаленную конъюнктиву.

Показания

Используют в офтальмологии при конъюнктивитах, блефаритах, гнойных язвах роговицы.

Сульфадиазин серебра и сульфатиазол серебра отличаются наличием в молекуле атома серебра, что усиливает их антибактериальное действие.

Механизм действия

При диссоциации выделяются ионы серебра, которые связываются с ДНК и оказывают бактерицидное действие.

Показания

Сульфаниламиды, содержащие серебро, эффективны в отношении многих возбудителей раневых инфекций – стафилококков, кишечной палочки, протей, синегнойной палочки, клебсиелл. Препараты используют местно в виде мазей при ожоговых и раневых инфекциях, трофических язвах, пролежнях.

Нежелательные реакции

В месте нанесения препаратов могут появиться жжение, зуд и кожные аллергические реакции.

Комбинированные препараты сульфаниламидов

К комбинированным препаратам, сочетающим в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты, относят **сульфасалазин, салазопиридазин, салазодиметоксин.**

Механизм действия

В толстой кишке под влиянием микрофлоры происходит гидролиз этих соединений до 5-аминосалициловой кислоты, обеспечивающей противовоспалительные свойства, и сульфаниламидного компонента, отвечающего за антибактериальную активность. Препараты плохо всасываются из кишечника.

Показания к применению

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, а также в качестве базисных средств при лечении ревматоидного артрита.

Сульфасалазин – азосоединение сульфамиридина с 5-аминосалициловой кислотой. Препарат назначают внутрь.

Нежелательные реакции

При приеме препарата могут возникнуть аллергические реакции, диспепсические явления, жжение в прямой кишке, лейкопения, агранулоцитоз, атаксия, судороги, шум в ушах, галлюцинации, фотосенсибилизация, интерстициальный пневмонит.

Аналогичными свойствами обладают салазопиридазин и салазодиметоксин.

Сульфоны (дапсон, соласульфон и диуцифон)

Дапсон по механизму действия – ингибитор дигидроптероатсинтетазы, используют для лечения проказы и пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (пневмоцистной пневмонии). Поскольку механизм действия дапсона такой же, как и у сульфаниламидов, дапсон, триметоприм или пириметамин также могут быть использованы в комбинации в качестве синергетических ЛС.

Нежелательные реакции

Метгемоглобинемия – развивается после приема препарата примерно у 5 % пациентов. Как правило, это пациенты с недостатком фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, участвующего в детоксикации эндогенных и экзогенных окислительных агентов (таких как

дапсон).

Соласульфон и **диуцифон** сходны по свойствам с дапсоном, активны по отношению к лепрозным микобактериям и применяются для лечения проказы.

Противомикробные ингибиторы дигидрофолатредуктазы

Дигидрофолатредуктаза (ДГФР) – ключевой фермент в синтезе пурина и пиримидина – строительных блоков ДНК многих организмов. Он восстанавливает дигидрофолат (ДГФ) до тетрагидрофолата (ТГФ).

Существует несколько ЛС, включая триметоприм, пириметамин, аналоги фолиевой кислоты, которые конкурентно ингибируют ДГФР и предотвращают восстановление ТГФ из ДГФ. Таким образом, эти препараты нарушают синтез пуриновых нуклеотидов.

Триметоприм – активное и селективное антибактериальное средство. Как и сульфаниламиды, триметоприм оказывает бактериостатическое действие. Поскольку триметоприм выделяется с мочой в неизмененном виде, он может быть использован в качестве средства монотерапии для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Для большинства инфекций, однако, триметоприм используют в сочетании с сульфаметоксазолом. Логическое обоснование для такого сочетания антибактериальной химиотерапии будет описано ниже.

Пириметамин – аналог фолиевой кислоты, селективно ингибирующий ДГФР простейших. Пириметамин в настоящее время – единственное эффективное химиотерапевтическое средство против токсоплазмоза; для этого его, как правило, применяют в сочетании с сульфадиазином. Пириметамин также можно использовать для лечения малярии, хотя широко распространенная резистентность ограничивает его эффективность и применение в последние годы.

Синергизм ингибиторов дигидрофолатредуктазы и сульфаниламидов

Триметоприм используют в комбинации с сульфаниламидами для получения бактерицидного эффекта, так как при совместном применении наблюдается синергетическое взаимодействие между этими двумя классами препаратов. Сульфаметоксазол уменьшает внутриклеточную концентрацию дигидрофолиевой кислоты; что повышает эффективность

ингибитора ДГФР, конкурирующего с дигидрофолиевой кислотой за связывание с ферментом.

Комбинация **сульфаметоксазол + триметоприм** может быть эффективной при лечении штаммов бактерий и паразитов, которые проявляют устойчивость к ингибитору ДГФР отдельно. Еще одно важное обоснование использования комбинации триметоприм + сульфаметоксазол – это то, что резистентность к триметоприму или сульфаметоксазолу в отдельности развивается довольно быстро, тогда как резистентность к сочетанию препаратов развивается гораздо более медленными темпами. Комбинация триметоприма с сульфаниламидами характеризуется бактерицидным эффектом и широким спектром антибактериального действия, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Выбор сульфаметоксазола в качестве компонента данной комбинации обусловлен тем, что оба препарата имеют одинаковую скорость элиминации (выведения).

Показания

Препарат применяют при инфекциях дыхательных (бронхит, пневмония, включая пневмоцистную) и мочеполовых путей, хирургических раневых инфекциях, бруцеллезе, инфекциях ЛОР-органов, в комплексной терапии токсоплазмоза и малярии.

Аналогичным действием обладают комбинации **сульфаметрол + триметоприм, сульфамонетоксин + триметоприм, сульфадимидин + триметоприм.**

Производные хинолона

Производные хинолона представлены двумя группами соединений, отличающихся по структуре, спектру антимикробной активности, фармакокинетике – нефторированные и фторированные соединения. Наибольшей антибактериальной активностью обладают фторхинолоны (фторированные соединения). Введение атома фтора в структуру привело к расширению спектра антимикробной активности препаратов.

Классификация производных хинолона

1. Нефторированные хинолоны: **налидиксовая кислота; оксолиновая кислота; пипемидовая кислота.**

2. Фторхинолоны:

2.1. I поколение: **ципрофлоксацин; ломефлоксацин; норфлоксацин; офлоксацин; эноксацин; пефлоксацин;**

2.2. II поколение: **левофлоксацин; спарфлоксацин; моксифлоксацин.**

Нефторированные хинолоны

Нефторированные хинолоны эффективны преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий (за исключением синегнойной палочки).

Механизм действия

Нарушение репликации ДНК, ингибирование фермента ДНК-гиразы. Препараты обладают бактерицидным характером действия. Недостаток препаратов данной группы – быстрое развитие устойчивости. Нефторированные хинолоны назначаются внутрь, создают высокие концентрации в моче и используются при инфекциях мочевыводящих путей.

Родоначальник группы нефторированных хинолонов – **налидиксовая кислота**. Препарат активен только в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов – кишечной палочки, шигелл, клебсиелл, протей, сальмонелл, палочки Фридлендера. Синегнойная палочка устойчива к налидиксовой кислоте. Резистентность микроорганизмов к препарату возникает быстро. Высокие концентрации препарата создаются только в моче (около 80 % препарата выделяется с мочой в неизмененном виде).

Показания

Инфекции мочеполовой системы (цистит, пиелит, пиелонефрит, уретрит, простатит), кишечные инфекции, профилактика инфекций при операциях на почках, мочеточниках и мочевом пузыре.

Нежелательные реакции

Диспепсические расстройства, кровотечения из ЖКТ, возбуждение ЦНС, судороги, нарушение зрения и цветовосприятия, нарушения функций печени (холестатическая желтуха, гепатит), фотосенсибилизация, аллергические реакции, тромбоцитопения, лейкопения.

Оксолиновая кислота и пипемидовая кислота аналогичны по фармакологическому действию налидиксовой кислоте, но более активны.

Фторхинолоны

Фторированные хинолоны (фторхинолоны) можно распознать по их непатентованным названиям, которые, как правило, заканчиваются на «-флоксацин».

Механизм действия

Препараты этой группы ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу II типа грамотрицательных микроорганизмов) и топоизомеразу IV грамположительных бактерий. В результате нарушается репликация и разделение ДНК по клеткам потомства. При низких концентрациях фторхинолоны угнетают топоизомеразы обратимо и действуют бактериостатически. При более высоких концентрациях препараты превращают топоизомеразы в ДНК-повреждающие средства, стимулируя диссоциацию субъединиц фермента от поврежденной ДНК. ДНК с разрывом двух нитей не может быть реплицирована, и транскрипция при наличии таких разрывов происходить не может. Диссоциация топоизомеразы от ДНК и/или бактериальный ответ на разрыв двух нитей ДНК в конечном итоге приводят к гибели клеток. Таким образом, в терапевтических дозах фторхинолоны действуют бактерицидно. Фторхинолоны проникают внутрь клеток организма, воздействуя на внутриклеточные бактерии (легионеллы, микобактерии).

Показания

Для фторхинолонов I поколения характерен широкий спектр антибактериального действия. Они более эффективны в отношении грамотрицательных бактерий – менингококков, гонококков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, синегнойной палочки, гемофильной палочки. В некоторой степени они воздействуют на грамположительные микроорганизмы – стафилококки, пневмококки, а также хламидии, легионеллы и микоплазмы. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза. Препараты не действуют на анаэробов.

Фторхинолоны II поколения обладают более высокой эффективностью в отношении грамположительных бактерий – пневмококков, стрептококков, стафилококков, включая метициллинрезистентные штаммы стафилококков. Активность в отношении грамотрицательных бактерий не уменьшается. Если препараты I поколения обладают умеренной эффективностью в отношении внутриклеточных возбудителей – хламидий, легионелл и микоплазм, то препараты II поколения – высокой, сравнимой с активностью макролидов и тетрациклинов. **Моксифлоксацин обладает** хорошей эффективностью в отношении анаэробов, включая *Clostridium spp.* и *Bacteroides spp.*, что позволяет применять его при смешанных инфекциях в режиме монотерапии. Для фторхинолонов II поколения характерно более длительное действие – 24 часа.

Фторхинолоны применяют при инфекциях дыхательных путей, ЖКТ

(брюшной тиф, шигеллез), урогенитальных инфекциях (цистит, пиелонефрит, гонорея, простатит), вызванных чувствительными микроорганизмами; назначают внутрь и внутривенно.

Фторхинолоны II поколения высокоэффективны в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей, поэтому их еще называют «респираторными» фторхинолонами. Основное применение препаратов этой группы – бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (синусит, отит, бронхит, пневмония), внебольничные инфекции дыхательных путей. Показана также эффективность этих фторхинолонов при инфекциях кожи и мягких тканей, урогенитальных инфекциях, в комбинированной терапии туберкулеза.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции; фотосенсибилизация; диспепсические расстройства; бессонница; периферические нейропатии, судороги; артропатии, артралгии, миалгии, нарушение развития хрящевой ткани (препараты противопоказаны детям до 18 лет, беременным и кормящим матерям; у детей их можно применять только по жизненным показаниям); в редких случаях фторхинолоны могут вызывать развитие тендинитов – воспаления сухожилий, что при физической нагрузке и одновременном назначении глюкокортикоидов может привести к их разрывам.

Ципрофлоксацин – представитель фторхинолонов I поколения, препарат широкого спектра действия с наиболее выраженной эффективностью в отношении грамотрицательных бактерий, находящихся в фазе покоя и деления. Умеренно активен в отношении грамположительных микроорганизмов в фазе деления, практически не оказывает влияния на анаэробов. Ципрофлоксацин действует на кишечную палочку, менингококки, гонококки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, протей, хеликобактерии, синегнойную палочку, гемофильную палочку, стафилококки, а также на хламидии, легионеллы, бруцеллы и микобактерии туберкулеза.

Показания

Препарат используют для профилактики сибирской язвы и лечения туляремии. Менее чувствительны к препарату пневмококки, микоплазмы, стрептококки, энтерококки. Препарат назначают внутрь, внутривенно и местно (в виде глазных и ушных капель, глазной мази) при инфекциях ЛОР-органов (отит, гайморит, синусит, тонзиллит, фарингит), нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония), органов малого таза (цистит, пиелонефрит, простатит, эндометрит), костной ткани, суставов (остеомиелит, артрит), кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны,

ожоги, абсцесс), органов брюшной полости (бактериальные инфекции ЖКТ, профилактика послеоперационных инфекций при хирургических вмешательствах). Также препарат может быть использован при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз (кератит, конъюнктивит блефарит), в комплексной терапии устойчивых форм туберкулеза.

Нежелательные реакции

Ципрофлоксацин чаще других препаратов вызывает псевдомембранозный колит, обусловленный *Clostridium difficile*.

Офлоксацин обладает схожими свойствами с ципрофлоксацином, несколько более активен в отношении хламидий и пневмококков, но менее активен в отношении синегнойной палочки. Анаэробные бактерии (бактероиды, фузобактерии, *Clostridium difficile*) и бледная трепонема не чувствительны к офлоксацину.

Показания

Аналогичны ципрофлоксацину.

Из фторхинолонов II поколения наиболее хорошо изучен левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. К левофлоксацину чувствительны стафилококки, энтерококки, пневмококки, некоторые грамотрицательные аэробы – энтеробактерии, кишечная, гемофильная и синегнойная палочки, клебсиелла, моракселла, протей, внутриклеточные возбудители – легионеллы, микоплазмы, хламидии и микобактерии туберкулеза.

Показания

Препарат применяют внутривенно и внутрь при инфекциях нижних дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония), мочевыводящих путей и почек (в том числе пиелонефрит), кожи и мягких тканей; при остром синусите, хроническом бактериальном простатите, внутрибрюшной инфекции; в комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза; в виде глазных капель при бактериальном конъюнктивите.

Моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны по эффективности в отношении пневмококков (включая полирезистентные), стафилококков (в том числе метициллин-резистентных), стрептококков. Препарат более активен в сравнении с другими фторхинолонами в отношении хламидий, микоплазм, легионелл и анаэробов – *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*. Также действует и на аэробные грамотрицательные микроорганизмы – энтеробактерии, кишечную и гемофильную палочки, клебсиеллу, моракселлу, протей.

Показания

Препарат применяют при инфекциях нижних дыхательных путей

(бронхит, внебольничная пневмония), кожи и мягких тканей; при остром синусите, внутрибрюшной инфекции.

Производные нитрофурана

К нитрофуранам относят следующие препараты: **нитрофурал, нитрофурантоин, фуразолидон, фуразидин, нифуроксазид.**

Для нитрофуранов характерен широкий спектр антимикробного действия, включающий кишечную палочку, энтерококки, шигеллы, сальмонеллы, стафилококки, стрептококки, хламидии, холерный вибрион, вирусы, простейшие (лямблии, трихомонады). Производные нитрофурана способны действовать на штаммы микроорганизмов, резистентных к некоторым антибиотикам. Анаэробы, клебсиеллы, энтеробактер и синегнойная палочка устойчивы к нитрофуранам. Устойчивость к нитрофуранам возникает редко.

Механизм действия

При восстановлении нитрофуранов образуются высокоактивные метаболиты (аминопроизводные), которые, по-видимому, нарушают структуру ДНК, изменяют конформацию белков, включая рибосомальные, что ведет к гибели микробной клетки. Бактерии быстрее восстанавливают нитрофураны, чем клетки млекопитающих, этим и объясняется избирательность антимикробного действия препаратов. В зависимости от концентрации нитрофураны оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие.

Нежелательные реакции

Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея); для уменьшения этих эффектов препараты следует принимать во время или после еды; аллергические реакции (артралгии, миалгии, озноб, волчаночный синдром, анафилактический шок, гранулоцитопения, гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); гепатотоксическое действие (холестатическая желтуха, хронический гепатит); нейротоксическое действие (головная боль, головокружение, астения, периферические полинейропатии); псевдомембранозный колит, панкреатит, риск развития злокачественных заболеваний почек при длительном применении; интерстициальный легочный фиброз, обусловленный образованием свободных кислородных радикалов при восстановлении нитрофуранов в легких и их повреждающим действием на фосфолипиды клеточных мембран; отек

легких, бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке, легочный инфильтрат.

Нитрофурал используют преимущественно в качестве антисептика (для наружного применения) для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов (блефарит, конъюнктивит, остеомиелит, острый наружный и средний отит, ангина, стоматит, гингивит).

Нитрофурантоин создает высокие концентрации в моче, поэтому его применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит) и для профилактики инфекций при урологическом обследовании (катетеризация, цистоскопия).

Нифуроксазид используют при инфекциях ЖКТ (энтероколит, острая диарея).

Фуразолидон плохо всасывается в ЖКТ и создает высокие концентрации в просвете кишечника. Применяют при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии (лямблиоз, трихомониаз).

Фуразидин накапливается в моче, поэтому его применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей и местно для промывания раны полостей, спринцевания.

Производные 8-оксихинолина

Нитроксолин (5-НОК) – синтетическое антибактериальное средство, производное 5-нитро-8-оксихинолина.

Механизм действия

Нитроксолин оказывает бактериостатический эффект путем селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК и образования комплексов с металлосодержащими ферментами микробной клетки.

Препарат обладает широким спектром антибактериального действия (грамположительные бактерии – стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки, дифтерийная палочка, грамотрицательные бактерии – кишечная палочка, протей, клебсиелла, сальмонелла, шигелла, энтеробактер, другие микроорганизмы – микобактерии туберкулеза, трихомонада, грибы рода *Candida*, дерматофиты). Выделяется почками в неизменном виде, в связи с чем в моче создается высокая концентрация препарата.

Показания

Нитроксолин применяют для лечения инфекций мочевыводящих путей (цистит, уретрит, пиелонефрит) и для профилактики инфекций после

операции на почках и мочевыводящих путях. Моча при лечении препаратом окрашивается в шафраново-желтый цвет.

Нежелательные реакции

Диспепсические явления; аллергические реакции; атаксия; парестезии; тахикардия; полинейропатия; нарушение функции печени.

Производные хиноксалина (хиноксидин, гидроксиметилхиноксалиндиоксид)

Производные хиноксалина – синтетические антибактериальные средства широкого спектра действия. Эффективны в отношении протей, синегнойной и кишечной палочек, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, стафилококков, стрептококков, менингококков, патогенных анаэробов – клостридий, бактероидов (например, *Bacteroides fragilis*).

Механизм действия

Препараты оказывают бактерицидное действие, обусловленное стимуляцией процессов перекисного окисления, что приводит к нарушению биосинтеза ДНК и глубоким структурным изменениям в цитоплазме микробной клетки. Эффективность повышается в анаэробных условиях.

Нежелательные реакции

Головокружение; тошнота, рвота, диарея; озноб; судорожные сокращения икроножных мышц; нарушение функции надпочечников; фотосенсибилизация кожи, эмбриотоксичность, мутагенность и др.

Показания

В связи с высокой токсичностью **гидроксиметилхиноксалиндиоксид** используют внутривенно и внутримышечно только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности других antimicrobных средств (например, при гнойно-воспалительных процессах – гнойный плеврит, абсцесс легкого, перитонит, цистит, абсцесс мягких тканей, сепсис, гнойный менингит). Местно в виде мази, аэрозоля, растворов используют при раневой и ожоговой инфекциях, гнойных ранах, трофических язвах, флегмонах мягких тканей, мастите, гнойничковых заболеваниях кожи. Назначают только взрослым в условиях стационара. Препарат высокотоксичен.

Хиноксидин быстро и полно всасывается в кишечнике; выделяется с мочой и желчью.

Показания

Назначают внутрь при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей (пиелит, цистит), при холецистите, холангите, абсцессах легких, сепсисе.

Нежелательные реакции

Препарат эмбриотоксичен и мутагенен.

Оксазолидиноны

Линезолид – синтетическое антибактериальное средство с преимущественно грамположительным спектром действия, демонстрирует превосходную активность в отношении лекарственно-устойчивых грамположительных бактерий, в том числе метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллин-резистентных штаммов стрептококков и ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков (VRE) и стафилококков.

Механизм действия

Несмотря на то, что точный механизм действия линезолида остается неопределенным, препарат, по-видимому, нарушает синтез белка на рибосомах. Препарат обладает бактериостатическим характером действия. Бактерицидная активность отмечена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и некоторых штаммов стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. Резистентность развивается очень медленно.

Показания

Линезолид назначают внутрь и внутривенно при госпитальной и внебольничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, эффективными в отношении грамотрицательных микроорганизмов); при инфекциях, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками; при инфекциях кожи и мягких тканей.

Нежелательные реакции

Диарея, тошнота, окрашивание языка, изменение вкуса; обратимая тромбоцитопения и анемия, лейкопения и панцитопения; головная боль; кожная сыпь; периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва (при применении препарата более 8 недель); лактоацидоз.

Линезолид – обратимый неселективный ингибитор моноаминоксидазы, поэтому может взаимодействовать с адреномиметиками, такими как дофамин, адреналин и ингибиторами обратного нейронального захвата моноаминов и серотонина. При

совместном приеме возможно развитие гипертензивного криза, сердцебиения и головной боли, а также опасного для жизни серотонинового синдрома.

Производные 5-нитроимидазола

Метронидазол – синтетическое антибактериальное и противопаразитарное средство.

Механизм действия

Многие анаэробные бактерии и микроаэрофильные внутриполостные паразиты обладают высоким отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом. Ферментные системы этих патогенов восстанавливают нитрогруппу метронидазола (нитрогруппа молекулы метронидазола – акцептор электронов). Восстановленный метронидазол встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, препятствуя действию флавопротеинов – переносчиков электронов. В результате нарушаются дыхательные процессы, что приводит к гибели клеток. Кроме того, у некоторых видов анаэробов и простейших при восстановлении нитрогруппы метронидазол способствует образованию свободных радикалов, которые повреждают ДНК.

Метронидазол применяют при протозойных инфекциях – внекишечный и кишечный амебиаз, трихомоноз (вагинит и уретрит), балантидиоз, лямблиоз, кожный лейшманиоз. Кроме того, препарат эффективен в отношении анаэробных бактерий – бактероидов (в том числе *Bacteroides fragilis*), *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*.

Показания

Инфекции костей и суставов, ЦНС (менингит, абсцесс мозга), эндокардит, пневмония, абсцесс легких, инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов малого таза, вызываемые бактероидами; Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков (вызываемый *Clostridium difficile*); гастрит или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обусловленные *Helicobacter pylori*.

Нежелательные реакции

Метронидазол вызывает металлический горький вкус во рту, нарушения функций ЖКТ, нарушение координации движений, аллергические реакции. Необходимо помнить, что метронидазол обладает дисульфирам-подобным эффектом (задерживает окисление этанола на стадии ацетальдегида).

Тинидазол – препарат второго поколения группы нитроимидазола, родственник метронидазолу. Эффективен в отношении многих простейших, в частности при лечении лямблиоза, амебиаза и влагалищного трихомоноза.