

Тема 5

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ, ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ, ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ, ПРОТИВОГЕЛЬМИНТОЗНЫЕ, ПРОТИВОМИКОЗНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Группа А — препараты наибольшей эффективности:

- *антибиотики*: рифампицин, микобутин
- *синтетические препараты*: производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) — изониазид

Группа В — препараты средней эффективности:

- *антибиотики*: стрептомицин, канамицин, флоримицин, капреомицин, циклосерин
- *синтетические препараты*: этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, офлоксацин

Группа С — препараты наименьшей эффективности:

- *синтетические препараты*: парааминосалициловая кислота (ПАСК), тиацетазон (тибон)



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Препарат, сут. доза	Механизм действия	Нежелательные эффекты
Рифампицин, 0,45–0,9 г	Угнетает синтез РНК (бактерицидное)	Гепато-, нефротоксичность, лейкопения, аллергия, окрашивает в красный цвет мокроту, мочу и другие секреты
Изониазид, 10–15 мг/кг	Образуя хелатные соединения с металлами, угнетает дыхательные ферменты, а также синтез миколовых кислот (бактериостатическое)	Гиповитаминоз В, нейро- (периферические невриты, эйфория, гипосомния), гепатотоксичность, анемии, аллергия, диспепсия
Стрептомицин, 1–2 г	Угнетает синтез белка клетки (бактериостатическое)	Нефро- и ототоксичность, миорелаксанта́ный эффект, аллергия и др.

Рифампицин и изониазид действуют и на внутриклеточные микобактерии! Ко всем быстро развивается резистентность!



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Препарат, сут. доза	Механизм действия	Нежелательные эффекты
Циклосерин, до 1 г	Нарушает синтез белка клеточной стенки (бактерицидное)	Нервно-психические расстройства, аллергия, диспепсия; резистентность редко
Офлоксацин, 0,8 г	Ингибирует ДНК-гиразу (бактерицидное)	Диспепсия, нарушения со стороны печени, крови, аллергия и др.
Этамбутол, 25 мг/кг	Угнетает синтез РНК (бактериостатическое)	Поражение зрительного нерва (нарушение цветовосприятия), невриты, диспепсия, резистентность (быстро)
ПАСК, 12–16 г	Конкурентный антагонизм с ПАБК (бактериостатическое)	Гипотиреоз, аллергия, кристаллурия, агранулоцитоз, гепатит, резистентность (медленно)



СПЕКТРЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СРЕДСТВ

Изониазид > рифампицин > стрептомицин >
> канамицин > пиразинамид > протионамид >
> этамбутол > циклосерин > флоримицин >
> ПАСК > тиацетазон





ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

- ◆ Рациональный выбор препаратов по чувствительности микобактерий
- ◆ Раннее выявление и начало лечения
- ◆ Путь введения
- ◆ Доза
- ◆ Интервал введения
- ◆ Длительность лечения (6–12 месяцев и больше)
- ◆ Комбинированное лечение (первые 2–3 месяца комбинации из 3, затем — 2 препаратов)
- ◆ Повышение иммунологической реактивности организма и снижение осложнений терапии (изониазид — витамин В₆, стрептомицин — кальция пантотенат, ПАСК — обильное щелочное питье и др.)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

◆ Антибиотики:

- *выбора* — пенициллины: экстенциллин (бициллин-1), бициллин-5
- *альтернативные* (при непереносимости или нечувствительности пенициллинов) — цефалоспорины, макролиды, тетрациклины



◆ Препараты висмута:

- бийохинол (8 % взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле)
- бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутовой кислоты в нейтрализованном персиковом масле)



ПРЕПАРАТЫ ВИСМУТА

Бийохинол, бисмоверол

Механизм действия: угнетение SH-групп ферментативных систем спирохет

Эффекты: бактериостатический, противовоспалительный, рассасывающий

Применение: лечение разных форм сифилиса (в комбинации с антибиотиками — внутримышечно по 2 мл через день), несифилитическое поражение ЦНС

Нежелательные эффекты: гингивиты, стоматиты, колиты, диарея, появление тёмной каймы по краю дёсен (висмутовая кайма), гепато- и нефротоксичность и др.

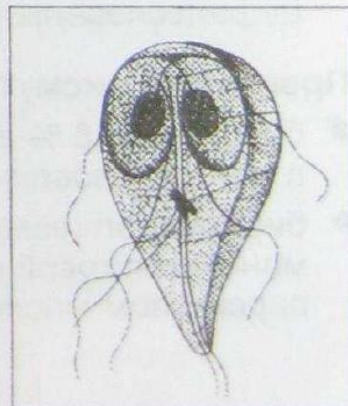


ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА



Для лечения:

- ✓ Малярии
- ✓ Амёбиаза
- ✓ Лямблиоза
- ✓ Токсоплазмоза
- ✓ Трихомониаза
- ✓ Хламидиоза
- ✓ Лейшманиоза
- ✓ Балантидиоза





МАЛЯРИЯ

Острая протозойная болезнь, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки

Возбудители

Plasmodium vivax — 3-дневной малярии

Plasmodium ovale — 3-дневноподобной малярии

Plasmodium malariae — 4-дневной малярии

Plasmodium falciparum — тропической малярии



Источник:

больной человек или гаметоноситель



Переносчик:

самка *Anopheles*



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

По происхождению и химической структуре

◆ Синтетические:

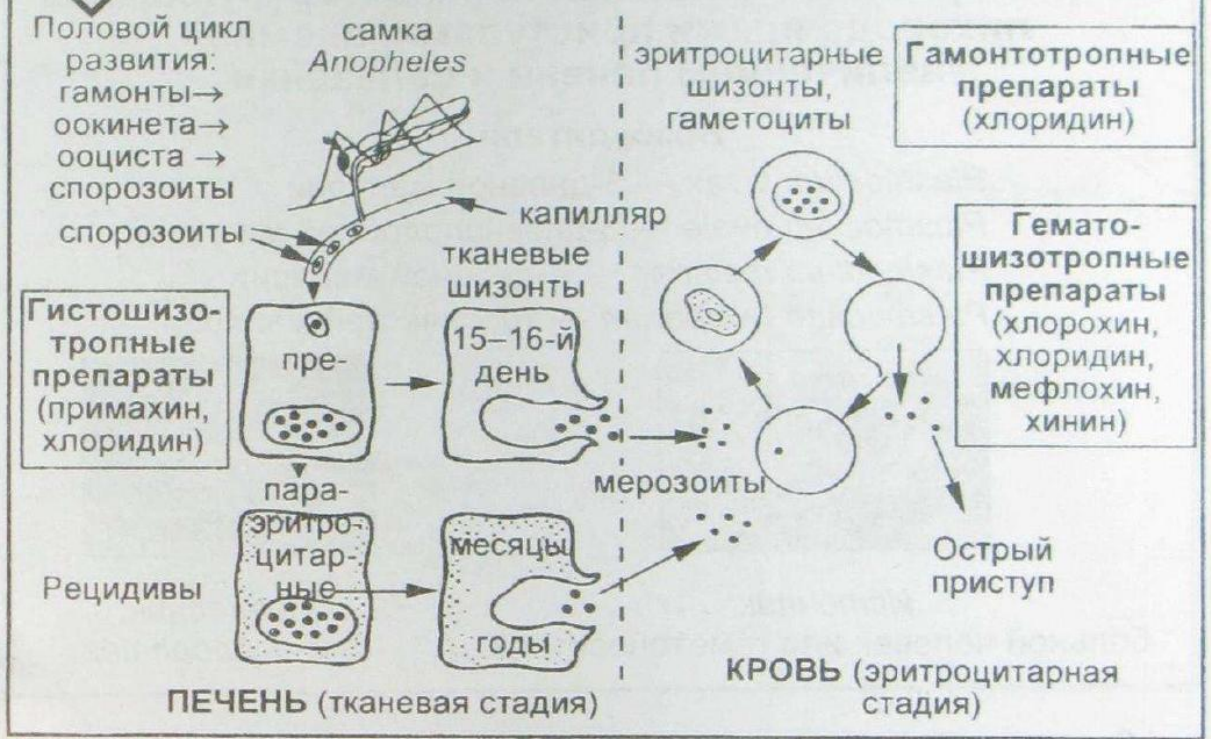
- производные 4-аминохинолина — хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин (плаквенил)
- производные 8-аминохинолина — примахин, хиноцид
- производные диаминопиримидина — хлоридин, триметоприм
- производные 9-аминоакридина — акрихин
- сульфаниламиды — сульфадиметоксин, сульфален
- сульфоны — дапсон
- тетрациклины — тетрациклин, доксициклин
- комбинированные — фансидар, метакельфин и др.

◆ Природные:

- хинина гидрохлорид, хинина сульфат и его производные — кинемакс, кинеформ



ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

По типу действия

- ◆ **Гематошизотропные:**
 - хлорохин, хлоридин, хинин, мефлохин, кинемакс, акрихин, сульфаниламиды
- ◆ **Гистошизотропные:**
 - *преэритроцитарные* (первичные тканевые) формы — примахин, хлоридин, тетрациклины
 - *параэритроцитарные* (поздние тканевые) формы — примахин, хиноцид
- ◆ **Гамонтотропные:**
 - действующие *гамонтоцидно* — примахин, хиноцид
 - действующие *споронтоцидно* — хлоридин
- ◆ **Комбинированного действия:**
 - фансидар, метакельфин, фанзимеф



ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- I. Применение споронтоцидных ЛС**, то есть влияние на спорозоиты, попавшие в кровь здорового человека при укусе зараженного комара (*индивидуальная химио-профилактика* — предупреждение развития малярии у здорового человека) — хлоридин
- II. Лечение больного человека:**
- 1) применение гематошизотропных ЛС — хлорохин, хлоридин, фансидар, сульфоны и сульфаниламиды; хинин и мефлохин (особенно при хлорохинустойчивой малярии), *при остром приступе, малярийной коме парентерально* — хлорохин, хинин, в больших дозах кинемакс, кинеформ
 - 2) применение гистошизотропных ЛС: *лечение и профилактика ранних и поздних рецидивов* (межсезонная, предэпидемическая) — примахин и др.
- III. Применение гамонтоцидных ЛС**, то есть предупреждение заражения комара от больного человека (*коллективная или общественная эпидемическая, химио-профилактика*) — фансидар, фанзимеф, хлоридин



ЭТАПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ





КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАМЁБНЫХ СРЕДСТВ

- Действующие при любой локализации амёб — метронидазол, тинидазол
- Действующие на амёб в просвете кишечника — хиниофон, интетрикс, хлорхинальдон
- Действующие на амёб в просвете и в стенке кишечника — тетрациклины
- Действующие на тканевых амёб в стенке кишечника и в печени — эметина гидрохлорид
- Действующие на тканевых амёб в печени — хлорохин



ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

Метронидазол (метрогил, трихопол), тинидазол

Механизм действия: бактерицидный — восстановленная нитрогруппа препарата нарушает репликацию и транскрипцию ДНК микробной клетки

Антимикробный спектр:

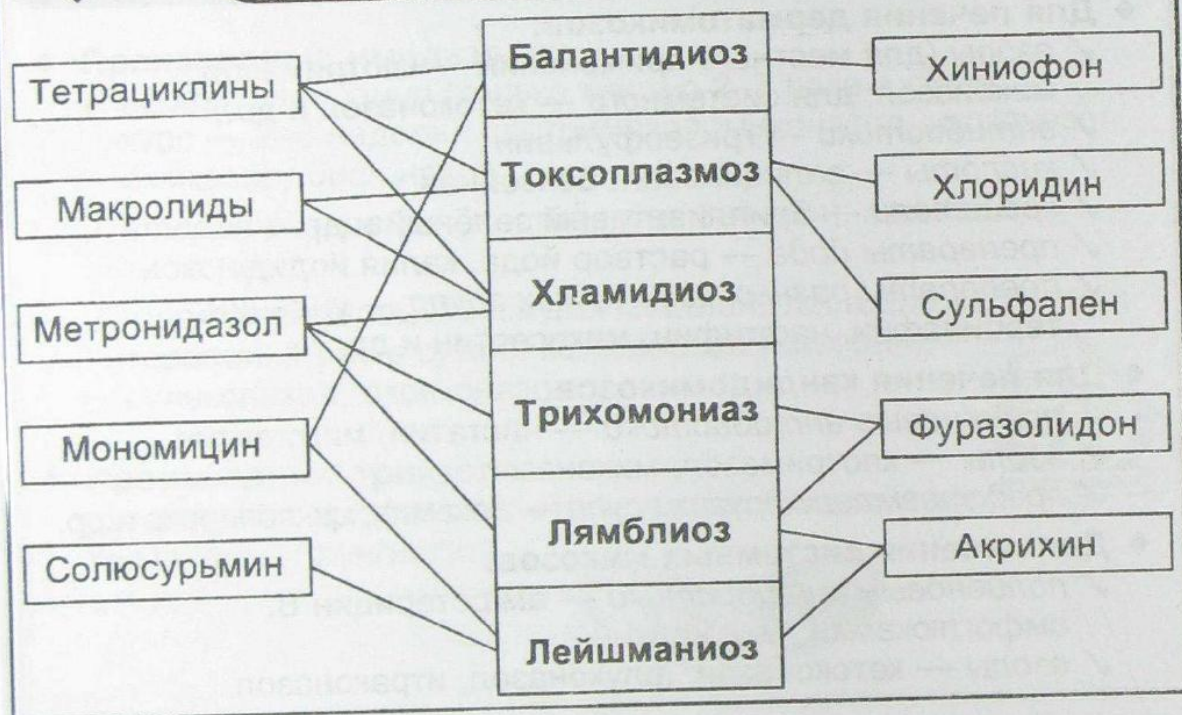
- ✓ Анаэробные бактерии
- ✓ Трихомонады
- ✓ Лямблии
- ✓ Амёбы
- ✓ Балантидии
- ✓ Хеликобактер
- ✓ Неэффективны в отношении грибов и аэробов

Нежелательные эффекты:

- ✓ Анорексия, диарея
- ✓ Сухость, металлический привкус во рту
- ✓ Аллергия
- ✓ Лейкопения
- ✓ Кандидомикоз
- ✓ Дисульфирамоподобный эффект (несовместимость с алкоголем)



ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫХ СРЕДСТВ



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕЛЬМИНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ При кишечных нематодозах (аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалёзе, анкилостомидозе):
 - *нарушающие обменные процессы гельминтов* — мебендазол (вермокс), левамизол (декарис), медамин, нафтамон
 - *парализующего действия* — пиперазина адипинат, пирантел (комбантрин)
- ◆ При кишечных цестодозах (дифиллоботриозе, тениозе, тениаринхозе):
 - *нарушающие обменные процессы гельминтов* — аминоакрихин, акрихин
 - *парализующего действия* — празиквантель, фенасал, семя тыквы
- ◆ При внекишечных гельминтозах: описторхозе, фасциолезе — празиквантель, хлоксил, битионол; вухериозе, онхоцеркозе — дитразина цитрат; шистозоматозе — антимомила натрия тартрат, стибофен



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОМИКОЗНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Для лечения дерматомикозов:**
 - ✓ *азолы* (для местного применения — клотримазол, миконазол; для системного — кетоконазол и др.)
 - ✓ *антибиотики* — гризеофульвин
 - ✓ *кислоты* — салициловая, бензойная
 - ✓ *красители* — бриллиантовый зелёный и др.
 - ✓ *препараты йода* — раствор йода, калия йодид
 - ✓ *препараты разных химических групп* — ундецин, тербинафин, нафтифин, микосептин и др.
- ◆ **Для лечения кандидомикозов:**
 - ✓ *полиеновые антибиотики* — нистатин, микогептин
 - ✓ *азолы* — клотримазол, миконазол
 - ✓ *представители других групп* — декамин, циклопирокс и др.
- ◆ **Для лечения системных микозов:**
 - ✓ *полиеновые антибиотики* — амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин
 - ✓ *азолы* — кетоконазол, флуконазол, итраконазол



ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

**Амфотерицин В, микогептин;
местно и внутрь — нистатин, леворин**

Механизм действия: *фунгицидное* — вследствие связывания с эргостеролом грибковой мембраны

Фармакокинетика: практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками. Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции

Нежелательные эффекты: *нистатин* — аллергия, гастроинтестинальные расстройства; *амфотерицин В* — + на в/в введение лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия, флебиты, а также нефро-, гепато-, нейротоксичность, гематологические реакции, нарушение электролитного обмена и др.



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

◆ Производные имидазола:

- ✓ *первая генерация* (только местно 2–3 раза в сутки, курс — 2–6 недель): клотримазол, миконазол, изоконазол, амиказол, бифоназол
- ✓ *вторая генерация* (местно, курс 3–4 дня): эконазол, тиоконазол
- ✓ *третья генерация* (как для местной, так и для системной терапии, 1 раз в сутки): кетоконазол (низорал), сульконазол, оксиконазол

◆ Производные триазола:

- флуконазол (дифлюкан), итраконазол, фторконазол, терконазол (фунгистат)



НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

- **Гастроинтестинальные:** тошнота, срыгивания, рвота, диарея
- **Гепатотоксичность:** ↑ печеночных трансаминаз, вплоть до токсического гепатита
- **Нефротоксичность:** отеки
- **Аллергические и дерматологические реакции** (алопеция, кожный зуд)
- **Нейротоксичность:** головная боль, головокружение, сонливость, нейропатия, фотофобия
- **Эндокринные:** ↓ тестостерона и кортизола, гинекомастия, олигоспермия и ↓ либидо (кетоконазол)





НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

- **Гематологические:** тромбоцитопения, анемия (кетоконазол, миконазол)
- **Биохимические сдвиги:** гипонатриемия и гипокалиемия, гиперлипидемия
- **Сердечно-сосудистая система (ССС):** аритмии (миконазол при в/в)
- **Местнораздражающие при в/в:** тромбофлебит
- **Индивидуальная непереносимость**
- **Потенцируют действие** кумариновых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Интерфероны** (интерферон человеческий лейкоцитарный, реаферон, лаферон, бетаферон) и **индукторы интерферона** (полудан, амиксин)
- ◆ **Синтетические средства:**
 - *производные амантадина* — ремантадин, мидантан
 - *аналоги нуклеозидов* — рибавирин, идоксуридин, цитарабин, видарабин, ацикловир, ганцикловир; азидотимидин (зидовудин), ламивудин и др.
 - *разных химических групп* — бонафтон, оксолин, флореналь, теброфен и др.





МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

На всех этапах репликации вирусов
вызывают торможение:

- ◆ **Адсорбции и проникновения в клетку** — амантадины, гамма-глобулин
- ◆ **Синтеза ранних неструктурных белков (полимераз нуклеиновых кислот)** — аналоги нуклеозидов (под действием внутриклеточной киназы превращаются в активные фосфорилированные формы (нуклеотиды), которые ↓ синтез ДНК, РНК и репликацию вируса), интерфероны
- ◆ **Синтеза конечных структурных белков** — некоторые антибиотики
- ◆ **Сборки вирусных частиц и их выхода из клетки** — рифампицин

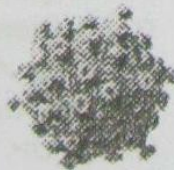


ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Респираторные вирусные инфекции (пара- и ортомиксовирусы):** амантадин, ремантадин (грипп А), рибаварин, амиксин
- ◆ **Герпесная и цитомегаловирусная инфекция (герпесвирусы):** идоксуридин, цитарабин, видарабин, ацикловир, ганцикловир
- ◆ **ВИЧ (ретровирусы):** азидотимидин (зидовудин), ламивудин и др.
- ◆ **Вирусные гепатиты (гепаднавирусы):** интерфероны (+ профилактика, лечение вышеперечисленных инфекций + папилломы, лейкемия и др.), амиксин
- ◆ **Бешенство, полиомиелит (профилактика):** гамма-глобулин



грипп



СПИД



гепатит С



ИНТЕРФЕРОНЫ

Группа биологически активных белков или гликопротеидов (цитокинов), синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты (вирусную инфекцию, антигенное или митогенное воздействие)

Типы

- ◆ **I тип** (преимущественно противовирусный и противоопухолевый эффекты) — α -интерфероны (более 20 белков, продуцируемых лейкоцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и др. \Rightarrow лейкоцитарный; индукторы — вирусы) и β -интерфероны (синтезируемый фибробластами, эпителиальными клетками и др. \Rightarrow фибробластный; индукторы — вирусы)
- ◆ **II тип** (преимущественно иммуномодулирующее действие) — γ -интерфероны (Т-лимфоцитами и НК-клетками \Rightarrow лимфоцитарный; индукторы — антигены)

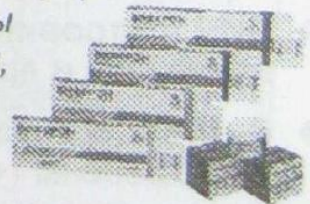


ИНТЕРФЕРОНЫ

- ◆ **Природные** (из культуры клеток лейкоцитов человека, стимулированных вирусами): α -фероны (человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, велферон), β -фероны (торайферон)
- ◆ **Рекомбинантные** (продуцируемые бактериями со встроенным геном интерферона в их геном): α -2А (реаферон, виферон, роферон), α -2В (лаферон, интрон-А, инрек), α -2С (берофер), β -фероны (бетаферон, фрон), γ -фероны (гаммаферон, иммукин, иммуноферон)

Фармакодинамика

- ◆ **Противовирусное действие** — угнетение репликации вируса:
 - \uparrow латентной эндорибонуклеазы \Rightarrow разрушение вирусной РНК
 - \uparrow специфических белков \Rightarrow \downarrow синтеза вирусной РНК
 - \uparrow синтеза белков вирусной оболочки





ИНТЕРФЕРОНЫ

Фармакодинамика

- ◆ **Антипролиферативное (противоопухолевое) действие:**
 - ↑ цитотоксичных клеток
 - ↑ экспрессии опухолевоассоциированных антигенов, модуляция продукции антител
 - ↓ действия опухолевых факторов роста
 - ↓ синтеза РНК и белков опухолевых клеток
 - ↓ клеточного цикла с переходом в фазу «покоя», восстановление контроля за пролиферацией
 - торможение образования новых сосудов в опухолях
 - ↓ метастазирования
 - биомодуляция активности цитостатиков
 - преодоление лекарственной резистентности (ЛР) за счет ↓ генов множественной ЛР



ИНТЕРФЕРОНЫ

Фармакодинамика

- ◆ **Иммуномодулирующее действие (гамма-интефероны):**
 - ↑ макрофаги и все виды цитотоксичности
 - ↑ экспрессию антигенов гистосовместимости
 - ↑ регуляцию чувствительности к цитокинам
 - ↑ клеточный и аутоиммунитет (синергист фактора некроза опухоли, ИЛ2)
 - ↓ гуморальный иммунитет
- ◆ **Антибактериальное действие:**
 - ↑ индоламино-дезоксигеназы ⇒ ↓ внутриклеточного содержания триптофана ⇒ метаболизма бактериальной клетки ⇒ ее гибель
 - ↑ NO-синтетазы ⇒ продукция NO — мощного бактерицидного фактора ⇒ разрушение клетки бактерии



ИНТЕРФЕРОНЫ

Показания к назначению

- ◆ **Инфекции (лечение и профилактика):** цитомегаловирусные, герпетические инфекции; грипп, ОРВИ; острые и хронические вирусные гепатиты (*рекомбинантные препараты альфа и бета*), тяжелые бактериальные (*γ-интерфероны*)
- ◆ **Профилактика оппортунистических инфекций при СПИДе**, хроническом грануломатозе, врождённых Т-клеточных иммунодефицитах (*γ-интерфероны*)
- ◆ **Онкологические заболевания:** чувствительные к интерферонотерапии опухоли (аденокарцинома почки, саркома легкого, меланома, нейробластомы, опухоли лимфоидных эндокринных и генеративных органов), вирус-индуцированные опухоли (папилломы гортани, мочевого пузыря, базально-клеточный рак кожи и др.)
- ◆ **Аутоиммунные** (ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ)), **аллергические заболевания** (*γ-интерфероны*)



ИНТЕРФЕРОНЫ

Нежелательные эффекты

- ◆ Дозозависимая лихорадка с симптомами гриппа
- ◆ Астеновегетативный синдром
- ◆ Желудочно-кишечные расстройства (анорексия, диарея)
- ◆ Дерматологические
- ◆ При длительном применении высоких доз — обратимая супрессия всех элементов костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и др.)



Раздел III
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ
ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ**

Тема 6
ХОЛИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА



ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

- 1920 г.** Г. ДЕЙЛ открыл мускарино- и никотиноподобное влияние ацетилхолина; описал адренергические и холинергические волокна
- 1921 г.** О. ЛЕВИ экспериментально доказал медиаторный механизм передачи импульса
- 1924 г.** А. Ф. САМОЙЛОВ предположил роль химического механизма торможения ЦНС
- 1930 гг.** В. В. ЗАКУСОВ предложил синаптическую теорию действия лекарственных веществ на ЦНС
- 1946 г.** С. В. АНИЧКОВ открыл Н-холинорецепторы в синокаротидной зоне
- 1946 г.** У. ЭЙЛЕР установил медиаторную роль норадреналина



В. В. Закусов



СТРОЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

- ◆ Холинергические (холинотропные)
- ◆ Адренергические (адренотропные)
- ◆ Дофаминергические (дофаминотропные)
- ◆ Серотонинергические
- ◆ ГАМК-ергические
- ◆ Гистаминотропные и др.

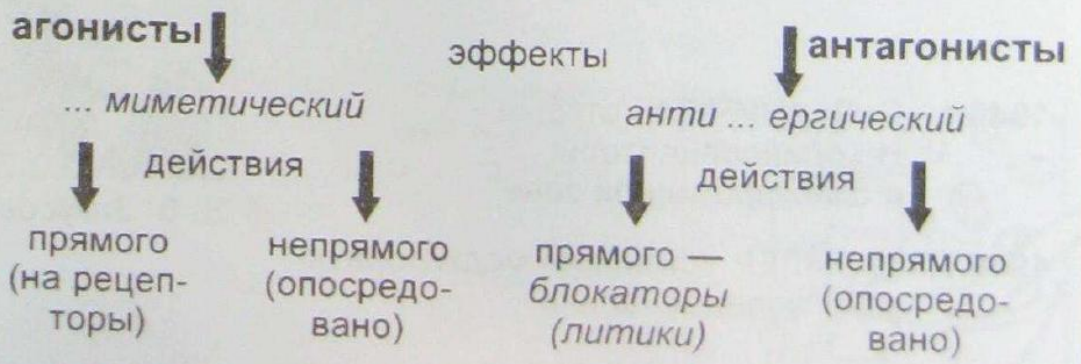




СХЕМА НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Парасимпатическая нервная система (НС)



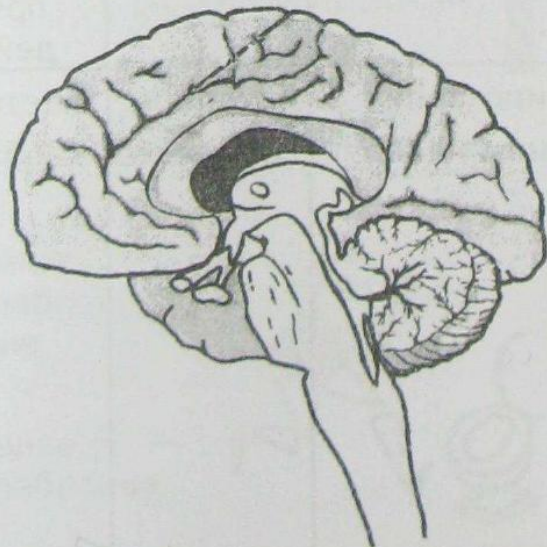
ЛОКАЛИЗАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

Нейронального типа

- ◆ ЦНС (кора больших полушарий, нейрогипофиз, продолговатый мозг, клетки Реншоу спинного мозга)
- ◆ Вегетативные ганглии
- ◆ Мозговой слой надпочечников
- ◆ Синокаротидная зона

Мышечного типа

- ◆ Скелетная мускулатура





ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

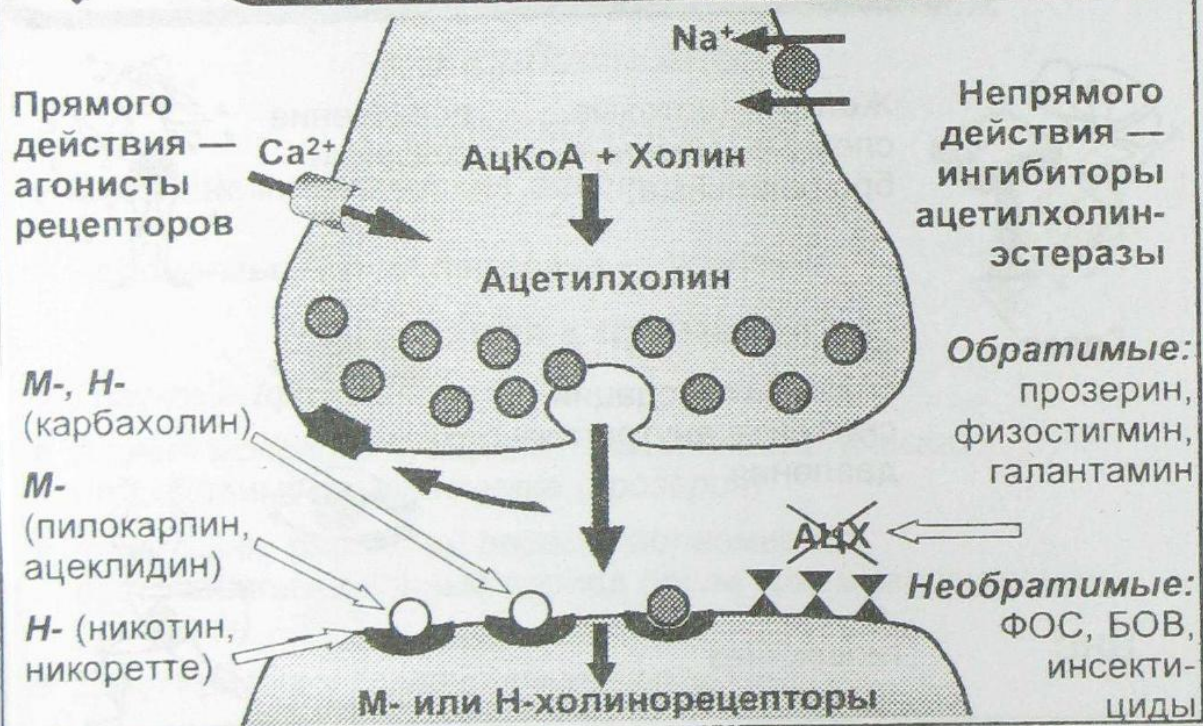


КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

М-	Н-	М-, Н-	
		прямого действия	непрямого (антихолинэстеразные)
Пилокарпин Ацеклидин	Никодерм Никоретте	Ацетилхолин Карбахолин	<i>Обратимые:</i> прозерин, физостигмин, галантамин, пиридостигмин <i>Необратимые:</i> фосфорорганические соединения (ФОС), боевые отравляющие вещества (БОВ), инсектициды



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Сердце	«-» ино, «-» хроно, «-» дромotropный	
Сосуды	расширение	
Бронхи	спазм	
ЖКТ	моторика — повышение, сфинктеры — расслабление, секреция — усиление	
Мочевой пузырь	детрузор — повышение, сфинктеры — расслабление	



ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



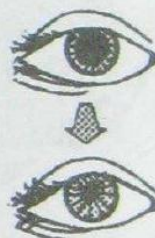
Глаза

Железы (потовые,
слезные, слюнные,
бронхиальные)

повышение
секреции



миоз,
спазм аккомодации,
снижение внутриглазного
давления



ЦНС

гиперкинез



ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

Показания к применению

- ◆ Глаукома (*пилокарпин*)
- ◆ Атония, паралитическая непроходимость кишечника (*ацеклидин*)
- ◆ Атония мочевого пузыря (*ацеклидин*)

Противопоказания

- ◆ Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты
- ◆ Язвенная болезнь желудка
- ◆ Механическая непроходимость кишечника
- ◆ Нарушения ритма сердца
- ◆ Гипотензии
- ◆ Гиперкинезы (эпилепсия и др.)



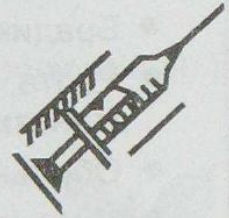


АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Прозерин, физостигмин, галантамин,
пиридостигмин*

Фармакодинамика

- ◆ М-холиномиметические эффекты
- +
- ◆ Нервно-мышечная передача — усиление



Показания к применению

- ◆ Глаукома (*физостигмин*)
- ◆ Атония мочевого пузыря, атония и паралитическая непроходимость кишечника (*прозерин*)
- ◆ Миастения, параличи, парезы, полиомиелит, постреабилитационный период после травм (*галантамин, прозерин*)
- ◆ Декураризация (*галантамин, прозерин*)



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МУСКАРИНОМ

Клиника

- Возбуждение ЦНС (галлюцинации, делирий)
- Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия
- Бронхоспазм, бронхорея
- Рвота, усиленная болезненная перистальтика кишечника (тенезмы), диарея
- Потоотделение, гиперсаливация
- Миоз, спазм аккомодации, слезотечение

**Смерть наступает от паралича
дыхательного центра!**



Первая помощь

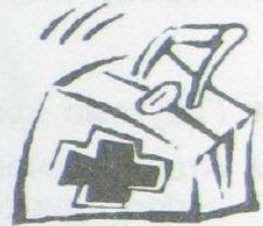
Внутривенное введение антидота — атропина сульфата (10–15 мг!)



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОР-ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Клиника

- Бронхоспазм, паралич дыхательного центра
- Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия
- Рвота, усиленная болезненная перистальтика кишечника (тенезмы), диарея
- Обильное потоотделение, гиперсаливация
- Миоз, спазм аккомодации, слезотечение
- Непроизвольное мочеиспускание
- Клонико-тонические судороги



Первая помощь

- Реактиваторы холинэстеразы — алоксим, дипироксим, изонитрозин
- Введение атропина сульфата



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Прямого действия — обратимые антагонисты рецепторов

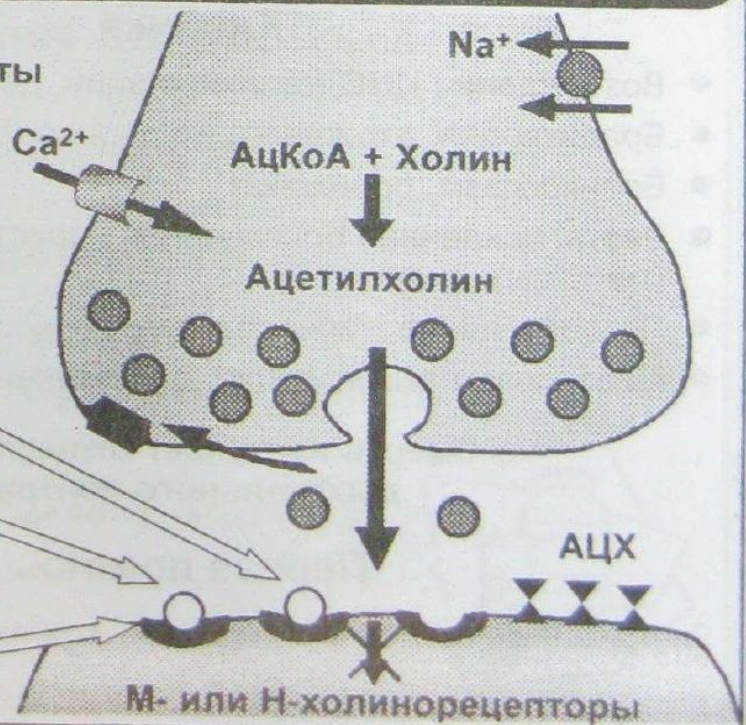
M-, N-
(арфонад)

M-
(атропин, препараты красавки, скополамин, платифиллин и др.)

M₁-
(пирензепин)

центральные M-
(циклодол)

N-
(ганглиоблокаторы, миорелаксанты)





М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- ◆ **Растительного происхождения** — *алкалоиды, третичные амины* (атропин и препараты красавки, скополамин, платифиллин)
- ◆ **Синтетические** — *четвертичные* (метацин, ипратропиум и др.), *третичные амины* (пирензепин)

Фармакокинетика

Всасывание: третичные амины хорошо всасываются в ЖКТ, четвертичные — 10–30 % от дозы

Распределение: третичные хорошо проникают через ГЭБ, особенно скополамин!

Выведение: почками (атропин до 60 % в неизмененном виде)

Продолжительность действия: $T_{1/2}$ атропина около 2 ч, но эффекты на глаз до 72 ч и более



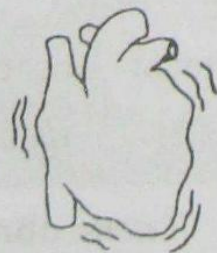
ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Наряду с угнетением парасимпатической, усиление симпатической иннервации



ЦНС (третичные амины + центральные) в *терапевтических дозах* — седативный эффект, в *токсических* — возбуждение, галлюцинации, агитация, судороги;
↓ тремора, вестибулярных расстройств

Сердце в умеренных дозах «+» хронотропный (особенно у молодых), улучшение AV-проводения;
↑ потребности миокарда в O_2

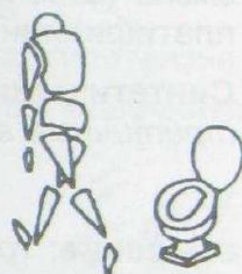


Сосуды в токсических дозах — вазодилатация



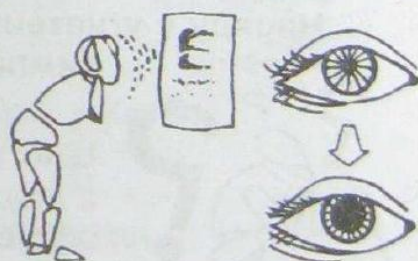
ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

ЖКТ	моторика — уменьшение, сфинктеры — сокращение, секреция — уменьшение
Мочевой пузырь	детрузор — уменьшение, сфинктеры — сокращение
Бронхи	дилатация, увеличение образования густого секрета
Полые органы	спазмолитический эффект



ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

Глаза	мидрiaz, паралич аккомодации (циклоплегия, дальновзоркость), ↑ внутриглазного давления, светобоязнь, ↓ секреции
--------------	---



атропин (до 12 дней) > скополамин (3–5 дней) > гоматропин (15–20 ч)
> платифиллин (5–6 ч, без циклоплегии) > тропикамид (2–6 ч)

Железы	потовые, слезные, слюнные, желудочно-кишечные, бронхиальные) ↓ секреции, ↑ температуры тела (дети младшего возраста!)
---------------	---

Также обладают слабыми местноанестезирующим
и анальгетическим действием



ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

- Премедикация
- Вагусная гиперактивность сердца
- Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты (*ипратропиум, метацин*)
- В офтальмологии с диагностической (*платифиллин, гоматропин*) и лечебной целью (*атропин и др.*)
- Язвенная болезнь желудка, гиперацидные гастриты (*пирензепин*)
- Спазмы гладкой мускулатуры (*платифиллин*)
- Диарея (*препараты красавки, атропин*)
- Профилактика морской, воздушной болезни (*азрон, препараты, содержащие скополамин*)
- Паркинсонизм, гиперкинезы (центральные М-холиноблокаторы — *циклодол*)
- Антидот при отравлении мускарином, антихолинэстеразными средствами (*атропин*)



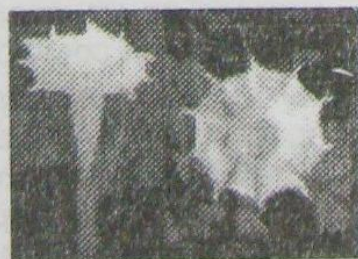
ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ

Клиника

- Взрослые — 100 мг, дети — 10 мг (2–3 ягоды красавки)
- Возбуждение ЦНС (галлюцинации, агитация, делирий), затем угнетение
- Тахикардия («скачущий» пульс)
- Мидриаз
- Сухие, горячие и покрасневшие кожа и слизистые
- Гипертермия (особенно дети младшего возраста). **Доза атропина в 2 мг может быть смертельной!**



Белена



Дурман

Первая помощь

- ✓ Симптоматическая
- ✓ Внутривенно **физостигмин** (1–4 мг для взрослых; 0,5–1 мг для детей!)



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- ✓ **Короткого действия** (15–20 мин) — гигроний, арфонад
- ✓ **Среднего** (1–6 ч) — бензогексоний, пентамин, пахикарпина гидройодид (алкалоид софоры толстоплодной)
- ✓ **Длительного** (6–12 ч) — пирилен

Фармакокинетика

- **Всасывание:** четвертичные амины (бензогексоний, пентамин, гигроний) плохо всасываются в ЖКТ ⇒ в/в, в/м введение; третичные амины (пирилен, пахикарпин) хорошо ⇒ + пероральный прием
- **Распределение:** третичные хорошо проникают через ГЭБ ⇒ центральные эффекты (нарушения психики, тремор и др.); четвертичные амины не проникают через ГЭБ
- **Выведение:** в основном, почками



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Фармакодинамика

Блокада Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев, то есть «фармакологическая» денервация

Сосуды: резкая гипотензия, особенно стоя (ортостатический коллапс!) вследствие:

- **выключения веноотонической иннервации** ⇒ расширение вен ⇒ депонирование крови в венозной системе ⇒ ↓ венозного возврата к сердцу и преднагрузки; перераспределение крови в соответствии с гравитационными факторами ⇒ **разгрузка малого круга кровообращения** (↓ АКД в легочных сосудах), ↓ наполнения сосудов мозга и давления спинномозговой жидкости
- **выключения артериотонической иннервации** ⇒ расширение артерий ⇒ ↓ АКД во всех сегментах артериального русла ⇒ ↑ перфузии органов, ↓ кровотока, ↑ экстракции O_2 тканями; ↓ постнагрузки ⇒ **разгрузка левого желудочка и общей нагрузки на сердце**
- **выключения центрогенной стимуляции сердца** ⇒ ↓ УО, МОК, кардиальных рефлексов ⇒ **разгрузка левого желудочка и общей нагрузки на сердце**



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Фармакодинамика

Сердце	↓ сократимости, умеренная тахикардия
ЖКТ	моторика — ↓, сфинктеры — сокращение, секреция желез слюнных и желудка — ↓
Моче-половая система	задержка мочеиспускания, ↓ эрекции, эякуляции
Матка	стимуляция сократительной активности (пахикарпин)
Глаза	мидриаз, паралич аккомодации (циклоплегия, дальносторкость), ↑ внутриглазного давления
ЦНС	<i>третичные</i> — седация, тремор, психические нарушения

Практически все эти эффекты не нашли клинического применения (одновременные неконтролируемые нарушения сердечно-сосудистой функции) и рассматриваются как отрицательные!



ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Показания к применению

- Гипертонический криз
- Отек легких, сердечная астма
- Управляемая (искусственная) гипотония при операциях
- При родовспоможении (*пахикарпин*)



Выраженность эффектов зависит от исходной активности симпатической и парасимпатической систем ⇒ в зависимости от целей применения, реагирования больного дозы строго индивидуальны! (начальные дозы — минимальны)

Передозировка

- ◆ Резкая гипотония (скопление крови в нижней части тела приводит к гипоксии мозга)
- ◆ Частый, нитевидный пульс
- ◆ Не реагирующие на свет зрачки
- ◆ Сухая теплая кожа
- ◆ Потеря сознания

