

## 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 В<sub>6</sub>, 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.

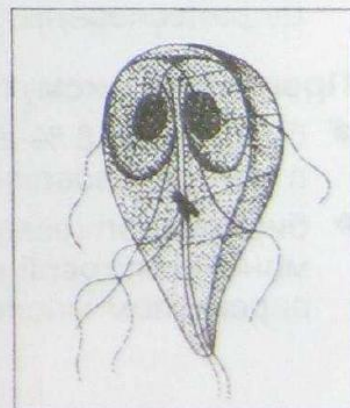


## ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА



### 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.

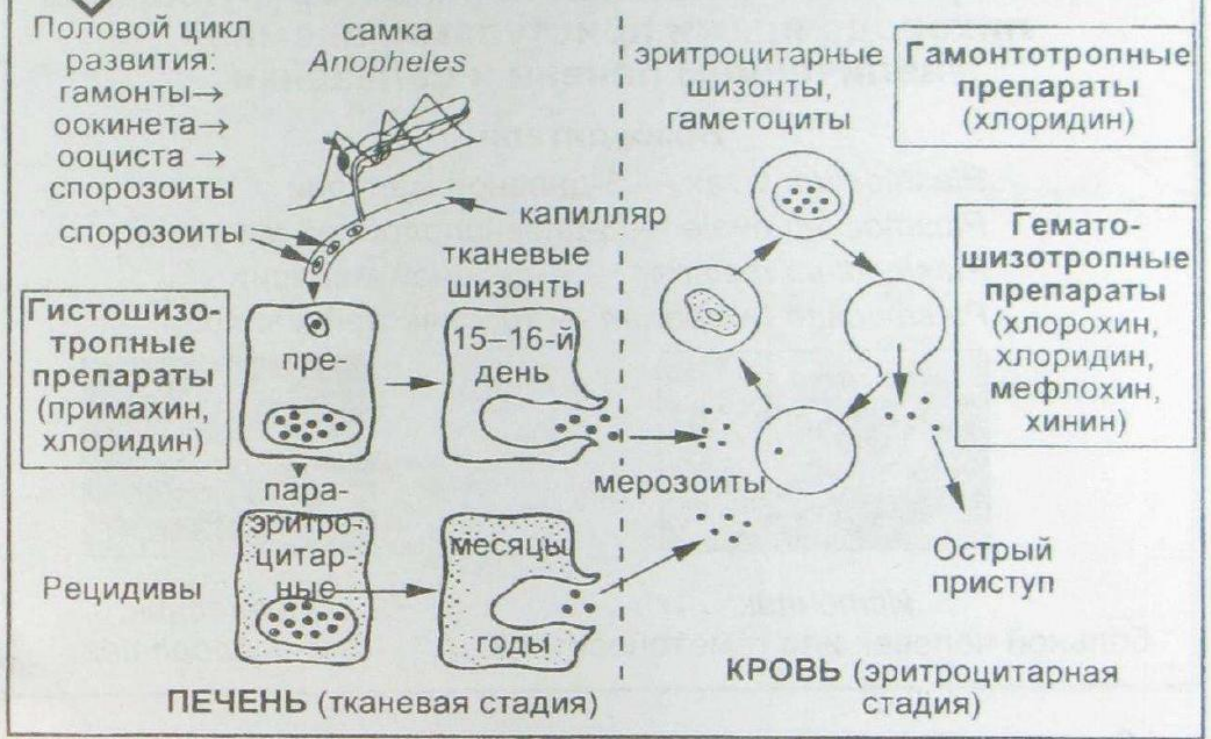
#### ◆ Природные:

- 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

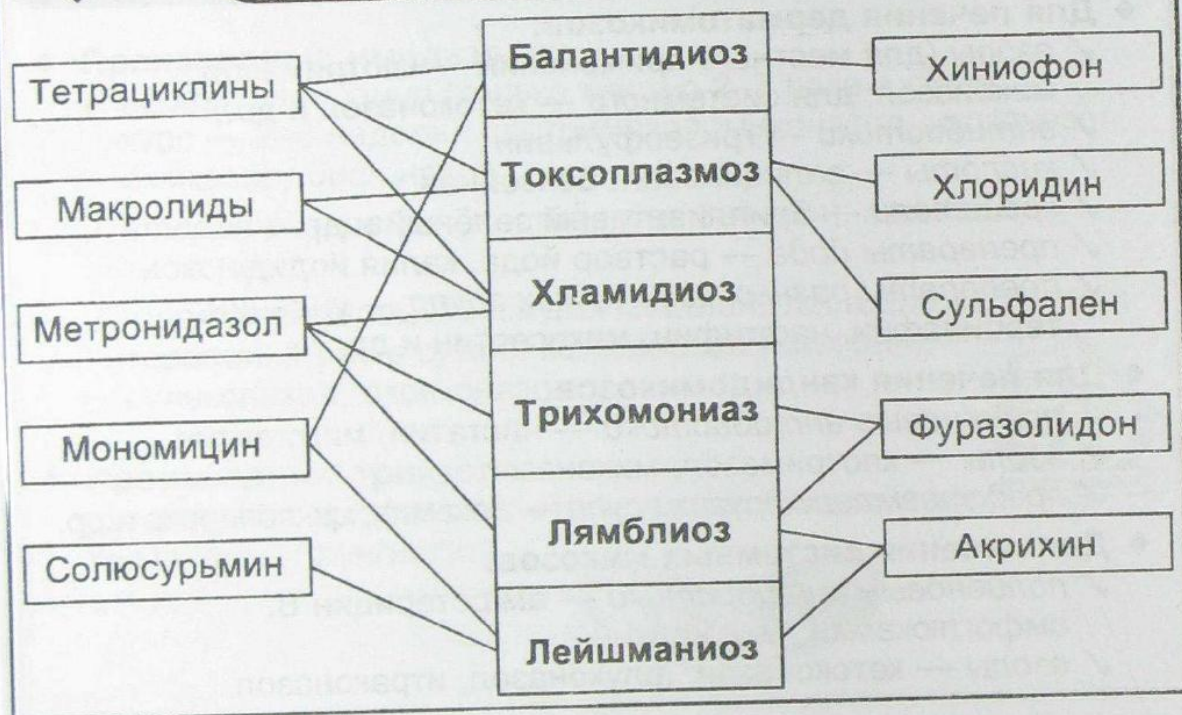
#### **Нежелательные эффекты:**

- ✓ 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* — аминокрихин, 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)

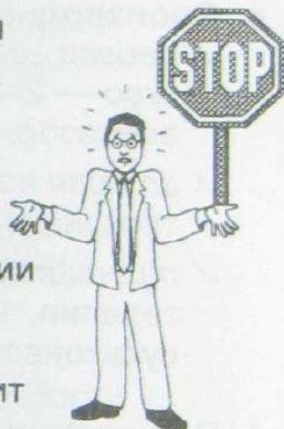






## НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АЗОЛОВ

- **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

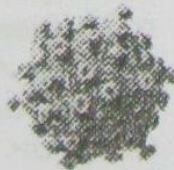


## ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **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) —  $\alpha$ -интерфероны (более 20 белков, продуцируемых лейкоцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и др.  $\Rightarrow$  лейкоцитарный; индукторы — вирусы) и  $\beta$ -интерфероны (синтезируемый фибробластами, эпителиальными клетками и др.  $\Rightarrow$  фибробластный; индукторы — вирусы)
- ◆ **II тип** (преимущественно иммуномодулирующее действие) —  $\gamma$ -интерфероны (Т-лимфоцитами и НК-клетками  $\Rightarrow$  лимфоцитарный; индукторы — антигены)

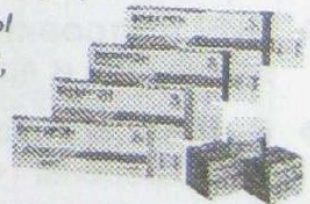


## ИНТЕРФЕРОНЫ

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



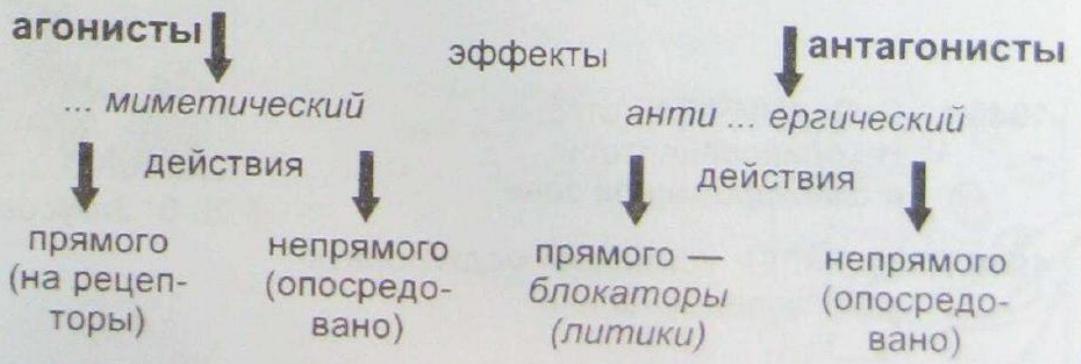


# СТРОЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



# ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

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

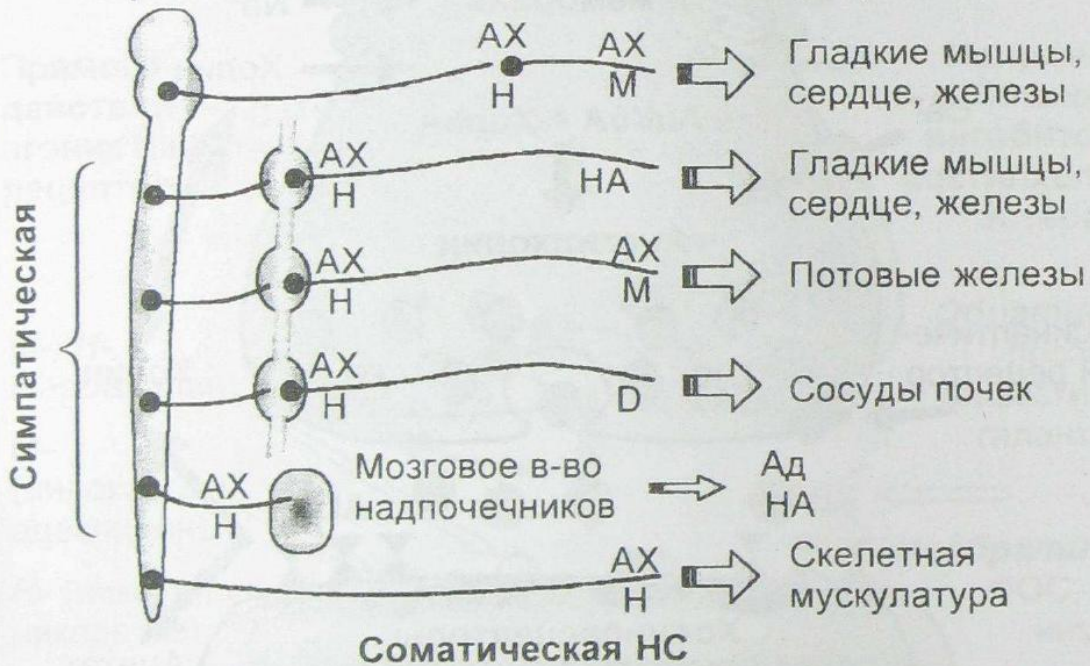






## СХЕМА НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

### Парасимпатическая нервная система (НС)



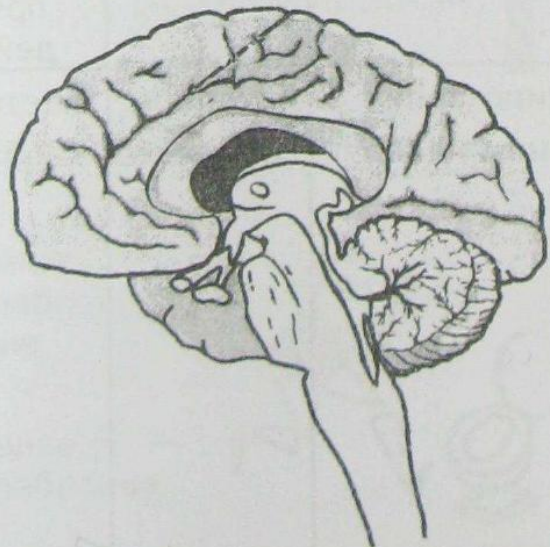
## ЛОКАЛИЗАЦИЯ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

### 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



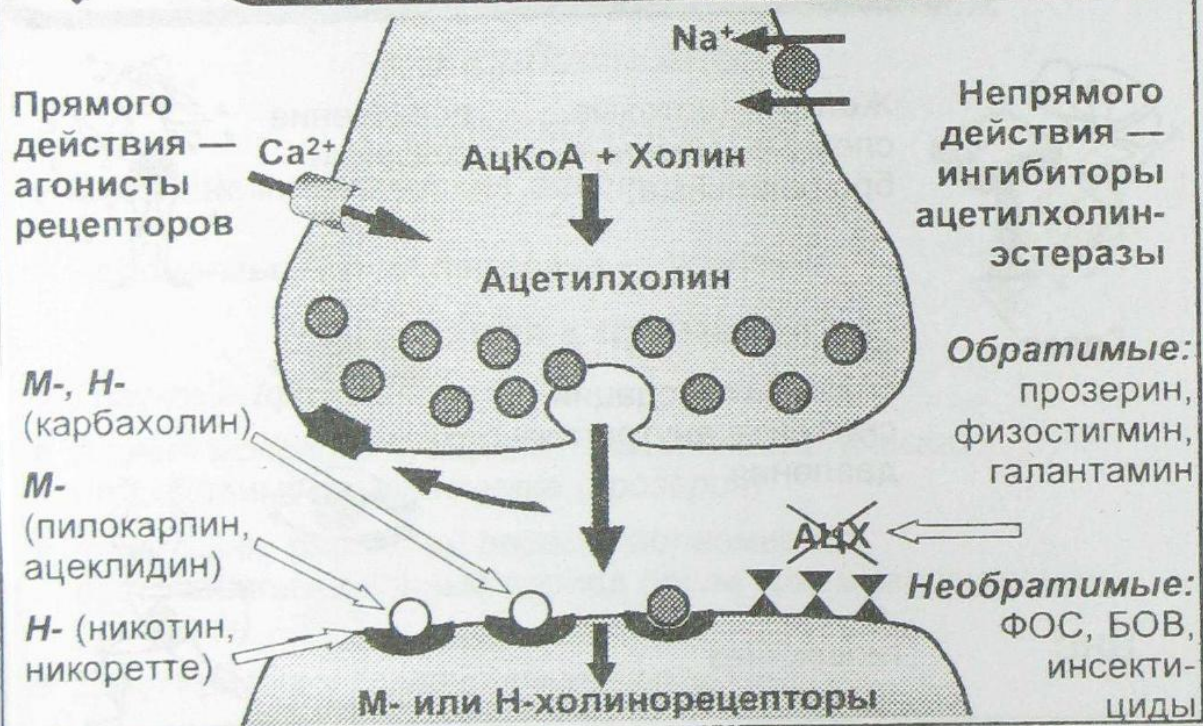
## КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ

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

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





## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОМИМЕТИКОВ



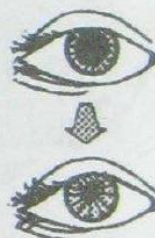
Глаза

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.)





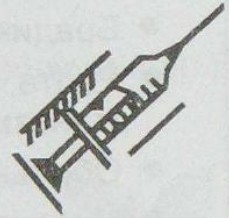


## АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*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!)

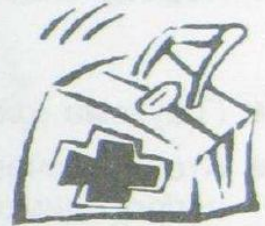




## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОР-ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

### 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

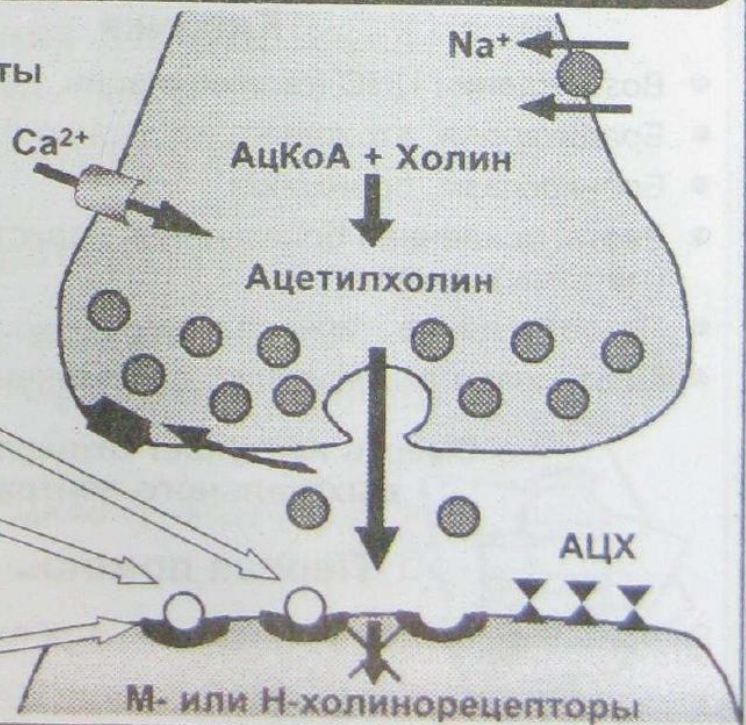
**M-, N-**  
(арфонад)

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

**M<sub>1</sub>-**  
(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



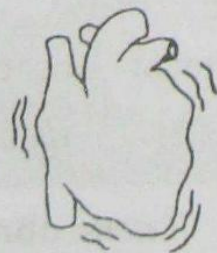
## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

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





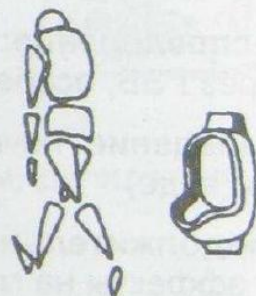
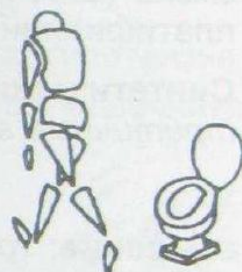
## ФАРМАКОДИНАМИКА М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

**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** мидриаз, 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

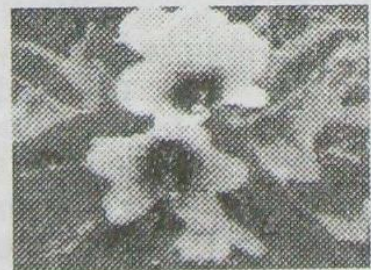
- Премедикация
- Вагусная гиперактивность сердца
- Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты (*ипратропиум, метацин*)
- В офтальмологии с диагностической (*платифиллин, гоматропин*) и лечебной целью (*атропин и др.*)
- Язвенная болезнь желудка, гиперацидные гастриты (*пирензепин*)
- Спазмы гладкой мускулатуры (*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*)



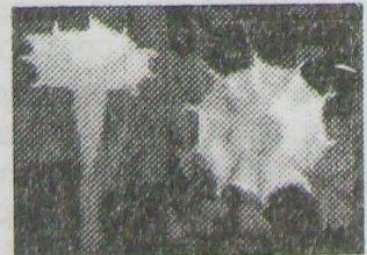
## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ

### 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 веноotonической 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

