

Claudia Dellas

LAST MINUTE PHARMAKOLOGIE

2. Auflage

ELSEVIER

Клаудия Деллас

ФАРМАКОЛОГИЯ

Экспресс–курс

Перевод с немецкого
под редакцией
профессора Р.Н. АЛЯУТДИНА



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Claudia Dellas
Last Minute
Pharmakologie, 2. Auflage

Содержание

Предисловие	8
Как пользоваться книгой.	9
Список сокращений и условных обозначений	10
День 1	12
1. Фармакологические параметры	12
Фармакокинетика	12
Фармакодинамика	14
Лекарственные формы, исследование лекарственных средств	15
2. Вегетативная нервная система	17
Холиномиметические средства	17
Холиноблокирующие средства	21
Адреномиметические средства	23
Адреноблокирующие средства	26
Средства, снижающие симпатическую активность	28
3. Гормоны	30
Тканевые гормоны	30
Гормоны надпочечников	33
Половые гормоны	37
4. Свертывание крови	43
Кумарины	43
Гепарины и гепариноиды	45
Другие ингибиторы свертывания крови	46
Фибринолитические средства	48
Антитромботическая и тромболитическая терапия	49
5. Антигипертензивные средства	53
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	53
Блокаторы кальциевых каналов	55
Другие антигипертензивные средства	56
Фармакотерапия артериальной гипертензии	59
Фармакотерапия легочной гипертензии	61
День 2	65
6. Нарушения ритма сердца	65
Антиаритмические средства	65
Фармакотерапия нарушений ритма сердца	68
7. Сердечная недостаточность	71
Диуретические средства	71
Антагонисты альдостероновых рецепторов	74
Гликозиды наперстянки	75
Фармакотерапия сердечной недостаточности	78

Содержание

8. Ишемическая болезнь сердца	81
Антиангинальные средства	81
Антиагреганты	82
Фармакотерапия ишемической болезни сердца	85
9. Обструктивные заболевания дыхательной системы	87
Бронходилатирующие средства	87
Противовоспалительные средства	89
Фармакотерапия обструктивных заболеваний органов дыхания	90
10. Слабительные, противорвотные средства и средства для лечения язвенной болезни	94
Слабительные средства	94
Противорвотные средства	95
Противоязвенные средства	96
Фармакотерапия желудочно-кишечных заболеваний	98
11. Сахарный диабет	103
Инсулин	103
Оральные противодиабетические средства	104
Фармакотерапия сахарного диабета	109
День 3	112
12. Щитовидная железа, обмен липидов, подагра, остеопороз	112
Средства, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы	112
Фармакотерапия заболеваний щитовидной железы	115
Гиполипидемические средства	116
Антиподагрические средства	118
Лечение остеопороза	121
13. Аналгетические средства	124
Опиоидные анальгетики	124
Неопиоидные аналгетические средства	129
Нестероидные противовоспалительные средства	131
Обезболивание на практике	133
14. Антиревматоидные и цитостатические средства	136
Лечение ревматоидного артрита	136
Иммunosuppressивные средства	140
Иммуномодуляторы	141
Лечение дерматологических заболеваний	142
Цитостатические средства	145
15. Анестетики и миорелаксанты	149
Местные анестетики	149
Общие анестетики (средства для наркоза)	151
Миорелаксанты	154
Проведение наркоза	156
День 4	158
16. Противосудорожные и противопаркинсонические средства	158
Противосудорожные средства	158

Лечение эпилепсии	161
Противопаркинсонические средства	161
Лечение болезни Паркинсона	164
Лечение других неврологических заболеваний	165
17. Психотропные, седативные и снотворные средства	166
Нейролептики	166
Антидепрессанты	169
Бензодиазепины	174
Снотворные средства	176
Ноотропы, средства, применяемые для коррекции деменции	178
18. Противοинфекционные средства	179
Антибиотики	179
Противогрибковые, противовирусные, противоглистные средства, хлоргексидин	187
Лечение специфических инфекций	189
19. Отравления	197
Медикаментозная терапия отравлений	197
Предметный указатель	203

Предисловие

Студенту — будущему врачу или провизору — необходимо ориентироваться в современном многообразии лекарственных средств, особенностях их применения и побочных действиях. С вопросами фармакотерапии студент сталкивается практически на протяжении всего срока обучения в институте. Фармакология, с одной стороны, — самостоятельная наука, а с другой — неотъемлемая часть современной терапии, объединяющая теоретические знания и практическую медицину.

Очевидно, что экзамен — огромный стресс для студента. Излишнее эмоциональное напряжение часто оказывает неблагоприятное воздействие на организм, причина которого — личное отношение к событию. Именно поэтому важно сформировать адекватное отношение к ситуации. Порядок сдачи экзаменов периодически меняется, однако одно остается неизменным: время на подготовку ограничено независимо от того, когда вам нужно сдавать экзамен.

Вы уже однажды изучали данную дисциплину и хотите повторить самые важные аспекты в последний момент перед экзаменом. Именно для этого предназначен учебник «Фармакология. Экспресс-курс», который включает основные знания по специальности «Фармакология» для подготовки к экзамену.

Для более краткого изложения отсутствует разделение на общую и частную фармакологию, поэтому сходные классы действующих веществ часто объединены, а различия веществ четко противопоставлены. Экзамена-

ционные вопросы часто бывают перекрестными по отношению к веществам. Такая структура облегчит ваше обучение и поможет избежать неоправданных повторений. Для экономии времени мы намеренно отказались от дополнительной и справочной информации. Цель этой книги — не подробное объяснение фармакологии, а представление важнейших аспектов в удобном для запоминания виде, необходимых для сдачи экзамена.


Научитесь эффективно работать с учебником. Вы не запомните материал, если будете просто читать учебник (тем более если ваше время ограничено). Для облегчения восприятия материала в учебнике применены цветное кодирование, отражающее частоту использования информации в экзаменационных вопросах, а также разделение на легко-запоминаемые обучающие блоки. Таким образом, возможна короткая подготовка к устному экзамену в режиме реального времени с типовыми вопросами и ответами. Читая учебник, обращайтесь особое внимание на краткое изложение глав и основную информацию, набранную жирным шрифтом. Ответьте на вопросы, которые приведены после каждой главы.


Желаем вам с этой книгой больших успехов на предстоящих экзаменах!


Ваша *Клаудия Деллас*,
приват-доц., д-р мед. наук,
терапевт и радиолог
Herzzentrum Göttingen —
Universitätsmedizin Göttingen

Как пользоваться книгой


Актуальность на экзамене

Фиолетовым  отмечены главы, содержание которых часто использовалось на предыдущих экзаменах.


Зеленым  отмечены главы, содержание которых в меньшей степени использовалось на предыдущих экзаменах.

Голубым  отмечены главы, содержание которых проверяют редко, однако оно встречается снова и снова.

Единицы изучения

 Вся книга разделена на единицы изучения по дням.

Они представлены в часах. Число указывает, на каком дне-единице изучения вы находитесь.

 Каждый день единицы изучения имеет 6 разделов. Выбранная область указывает, где вы сейчас находитесь.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

■ Блок проверь себя: вопросы к главе для самоконтроля

1. Фармакологические параметры

■ Фармакокинетика	12
■ Фармакодинамика	14
■ Лекарственные формы, исследование лекарственных средств	15



Фармакокинетика

Фармакокинетика описывает резорбцию, распределение и элиминацию лекарственных препаратов.

Всасывание

Это поглощение препарата в кровоток. Важнейший барьер — липидный слой мембран. Существуют различные механизмы транспорта веществ.

- **Диффузия:** пассивный транспорт по градиенту концентрации или с помощью переносчика и канала. Скорость диффузии зависит от липофильности, степени ионизации и градиента концентрации лекарственного препарата:
 - чем липофильнее лекарственный препарат, тем быстрее диффузия;
 - плохо диффундируют ионизированные вещества. При низком значении pH основания заряжены и диффундируют плохо, кислоты не заряжены и диффундируют хорошо, и наоборот;
 - градиент концентрации зависит от кровотока: чем лучше кровоток, тем быстрее продвигается поглощенное вещество.
- **Активный транспорт** с затратой энергии.
- **Везикулярный транспорт:** рецептор-опосредованный эндоцитоз.

Распределение

После резорбции лекарственный препарат распределяется по различным частям тела (местам метаболизма организма). Распределение зависит от:

- **липофильности и размера молекул:**
 - липофильные вещества накапливаются в жировой ткани;
 - гидрофильные, маленькие молекулы распределяются в общей тканевой жидкости, большие молекулы — только экстрацеллюлярно;
- **кровотока:** препарат накапливается прежде всего в хорошо кровоснабжаемых органах. По достижению равномерного распределения оставшаяся часть препарата попадает в другие органы;
- **проницаемости барьера:** чем плотнее барьер, тем хуже его проницаемость для гидрофильных веществ, например гематоэнцефалический барьер;
- **связывания с белками плазмы:** чем липофильнее лекарственный препарат, тем лучше он связывается с белками плазмы.

Элиминация

Элиминация включает метаболизм и выведение лекарственного препарата.

Метаболизм. Его задача — преобразовать лекарственные вещества в менее токсичные метаболиты, чтобы улучшить их выведение. Метаболизм часто протекает в две фазы.

- Фаза 1: окисление, восстановление, гидролиз или гидрирование. Часто в этом этапе принимают участие ферменты цитохрома P450.
- Фаза 2: конъюгация, в том числе с глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином или глутатионом.

Про лекарства. Посредством метаболизма неактивные исходные вещества превращаются в активные.

Токсические вещества. В процессе метаболизма образуются токсичные метаболиты: например, при метаболизме парацетамола образуются токсичные промежуточные продукты, в этом случае выведение осуществляется с участием конъюгации (→ гл. 13).

- Важнейшие **индукторы** цитохрома P450: барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, рифампицин, ингредиенты сигарет.
- Важнейшие **ингибиторы** цитохрома P450: хлорамфеникол, циметидин, грейпфрутовый сок, антибиотики из группы макролидов.

Выведение. Осуществляется почками, с желчью, редко кишечником или легкими.

Почечная элиминация может происходить путем:

- клубочковой фильтрации: хорошо фильтруются маленькие молекулы и несвязанные вещества;
- канальцевой секреции, например, пенициллина;
- обратного всасывания:
 - липофильные вещества подвергаются обратному всасыванию и поэтому почти не выводятся почками;
 - рН-зависимая степень ионизации играет свою роль: кислые вещества почти не подвергаются обратному всасыванию и поэтому больше выводятся почками.

Фармакокинетические параметры

- **Биодоступность:** доля от введенной дозы, которая попадает в системный кровоток. Зависит от лекарственной формы, резорбции и эффекта первого прохождения.
- **Эффект первого прохождения** — пре-системная элиминация лекарственного препарата посредством метаболизма, например, в слизистой оболочке кишечника и печени.

- **Объем распределения*** — объем, в котором распределяется лекарственное вещество. V_D (л/кг) = Количество введенного вещества (г) / Его концентрацию в плазме (г/л) на кг массы тела.
- **Клиренс:** объем плазмы, очищающийся от соответствующего вещества в единицу времени.
- **Насыщающая доза:** доза, необходимая для достижения начальной терапевтической концентрации. Зависит от V_D , не зависит от элиминации.
- **Поддерживающая доза:** доза, необходимая для поддержания терапевтически эффективной концентрации. Зависит от элиминации, не зависит от V_D .
- **Период полувыведения ($T_{1/2}$):** время, за которое концентрация вещества в плазме уменьшается вдвое. $T_{1/2} = 2 \times V_D / \text{Клиренс}$.
- **Кинетика элиминации первого порядка.** В единицу времени всегда выводится одинаковая часть от начальной концентрации. Это относится к большинству веществ. Период полувыведения постоянный и не зависит от дозы. Через 4–5 периодов полувыведения вещество практически полностью выводится из организма или, при непрерывном приеме, достигает равновесного состояния.
- **Кинетика элиминации нулевого порядка:** в единицу времени всегда выводится одинаковое количество. Это касается только некоторых веществ, например, фенитоин, ацетилсалициловая кислота при приеме высоких доз, этанол. Период полувыведения не постоянный показатель и зависит от дозы.
- **Площадь под кривой (AUC):** площадь под кривой «концентрация–время», которая отражает биодоступное количество лекарственного средства в течение длительного времени.

* Объем распределения — это условный объем жидкости, который содержит введенное количество лекарственного вещества в концентрации равной таковой в плазме крови. — *Примеч. ред.*

1. Фармакологические параметры

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Какие параметры учитываются при расчете объема распределения и периода полувыведения?
- В чем разница в кинетике элиминации первого и нулевого порядка?



Фармакодинамика

Фармакодинамика описывает механизм действия, эффективность действия и силу действия лекарственного препарата.

- **Эффективная доза** ($ЭД_{50}$, $ЭК_{50}$) — доза препарата, которая оказывает специфическое воздействие на 50%.
 - **Терапевтический индекс** — это степень безопасности лекарственного препарата между терапевтическим и токсическими действиями. Чем больше терапевтический индекс, тем безопаснее лекарственный препарат.
 - **Сила** — сила действия для получения определенного эффекта. Чем меньше $ЭД_{50}$, тем сильнее лекарственный препарат.
 - **Специфическая активность** — способность лекарственного препарата после связывания с рецептором вызывать эффект.
- Чем выше присущая активность, тем выше эффективность лекарственного препарата.
 - **Аффинитет** лекарственного препарата к рецептору описывается константой диссоциации K_D . Чем меньше K_D , тем больше аффинитет.
 - **Агонист**: вызывает действия, стимулируя рецептор. Агонист обладает аффинитетом и специфической активностью.
 - Чистые агонисты обладают полной эффективностью.
 - Частичные агонисты обладают меньшей эффективностью. Являются как агонистами, так и антагонистами.
 - Синергисты: различные агонисты, повышающие общую эффективность.

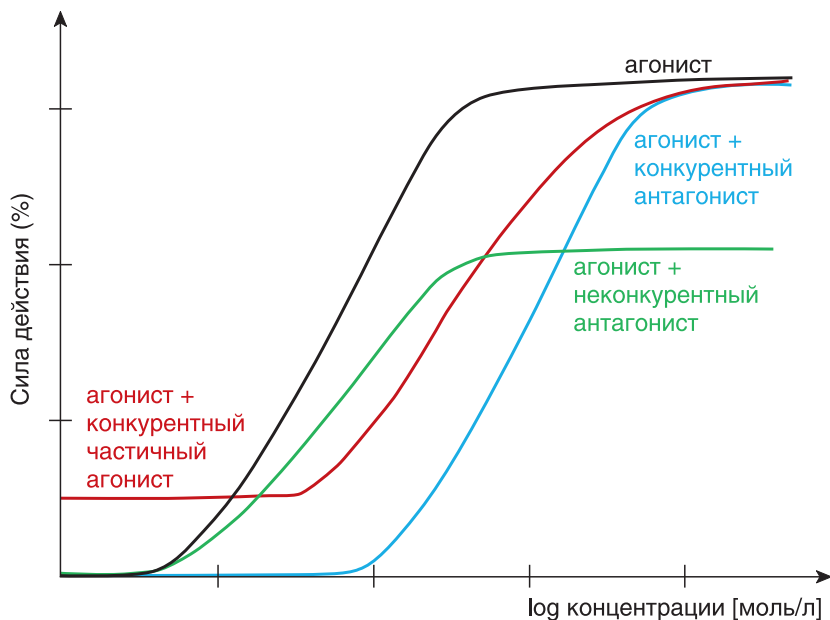


Рис. 1.1. Действие антагонистов на кривую «Доза–эффект» полных агонистов

• **Антагонисты** связываются с рецептором, но не вызывают эффекта. Антагонисты обладают аффинитетом, но не имеют присущую активность.

– **Конкурентные** антагонисты вытесняют агонист с рецептора и смещают кривую «Доза–эффект» вправо ($ЭК_{50} \uparrow$, максимальное действие \leftrightarrow , \rightarrow рис. 1.1).

– **Неконкурентные** антагонисты действуют на рецептор аллостерически, таким образом, агонист становится неэффективным. Кривая «Доза–эффект» агониста становится более плоской ($ЭК_{50} \leftrightarrow$, максимальное действие \downarrow , \rightarrow рис. 1.1).

– **Функциональные** антагонисты вызывают эффект, противоположный агонисту в той же ткани или органе. Гистамин, например, вызывает бронхоконстрикцию, действуя на H_1 -рецепторы, а сальбутамол — бронходилатацию, действуя на β_2 -рецепторы. Их антагонизм, следо-

вательно, относится не к их действию на рецептор, а к их эффектам.

• **Толерантность** — привыкание к препарату после многократного применения. Чтобы вызвать такой же эффект, требуется принять большую дозу. Может быть вызвана фармакокинетикой, например, ускорение распада лекарственного препарата или фармакодинамикой, например, подавление рецептора.

• **Тахифилаксия:** быстрое привыкание (в течение минут или часов).

• **Синдром отмены:** развитие симптомов абстиненции в случае быстрого прекращения применения препарата.

• **Биоэквивалентность двух лекарственных веществ** означает одинаковый профиль действия, а также одни и те же побочные эффекты. Площадь под кривой и концентрация в крови с течением времени практически идентичны.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Какое действие оказывают конкурентные и неконкурентные антагонисты на кривую «Доза–эффект» агониста?



Лекарственные формы, исследование лекарственных средств

Лекарственные формы

Подробно описаны только лекарственные формы для нанесения на кожу, поскольку эти понятия не так часто, но охотно спрашивают на экзамене в Институте медицины и фармакологии.

- **Мази:** однофазные смеси липофильных оснований, например, вазелин, в которые добавлены лекарственные препараты.
- **Кремы:** двух- или многофазные эмульсии, или масло в воде, или вода в масляной эмульсии.
- **Пасты:** мази, в которых распределены порошковые ингредиенты. Пасты — относительно стабильные, но уже мажущие, например, мягкая Цинковая паста[▲].
- **Порошок** состоит из мелко измельченных, сыпучих твердых веществ.
- **Взвешенная смесь:** суспензия твердых частиц в виде порошка в жидкости.

Исследование лекарственных препаратов

Для получения разрешения на выход в продажу лекарственного средства требуется предоставить в немецкий Федеральный институт лекарственных средств и медицинских устройств (BfArM) или в Европейское агентство по лекарственным препаратам ЕМЕА доклинические и клинические испытания (I–IV уровни), доказывающие его эффективность (табл. 1.1).

Успех нового лечения сообщается в исследовании NNT (количество, необходимое для лечения), которое соответствует абсолютному снижению риска. В идеале число равно 1. В этом случае каждый пациент получил бы пользу от лечения.

1. Фармакологические параметры

Таблица 1.1. Уровни исследования лекарственных препаратов

Уровень	Цель проведения	Количество субъектов
Доклинический	Тестирование на токсичность, включая мутагенность и тератогенность, фармакодинамику и фармакокинетику на клеточных культурах и животных	
I	Исследование фармакокинетики, биодоступности, кривой «Доза–реакция», совместимости	Несколько здоровых добровольцев. Исключение: не тестируются опасные вещества, такие, как цитостатические препараты, на здоровых добровольцах
II	Оценка эффективности и подбор дозы	Маленькая группа пациентов
III	Доказательство эффективности, безопасности и преимущества над существующими препаратами, выявление побочных реакций	Большая группа пациентов, преимущественно многоцентровое исследование
Разрешение на 5 лет, рецептурный отпуск		
IV	Наблюдение за пациентами, принимающими лекарство, выявление редких побочных явлений	Все пациенты, принимающие препарат

Если препарат снижает абсолютный риск от 8 до 5%, это соответствует снижению абсолютного риска смерти на 3%. Значение

NNT составляет 33 (100/3). Таким образом, этим препаратом нужно лечить 33 пациента, чтобы спасти жизнь одного.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

■ Опишите клинические уровни исследования лекарственных препаратов.

2. Вегетативная нервная система

■ Холиномиметические средства.....	17
■ Холиноблокирующие средства.....	21
■ Адреномиметические средства.....	23
■ Адреноблокирующие средства.....	26
■ Средства, снижающие симпатическую активность.....	28



Холиномиметические средства

Действующие вещества

- **Прямые** холиномиметические средства: агонисты мускариновых рецепторов (карбахол, Пилокарпин[▲]).
- **Непрямые** парасимпатомиметические средства (ингибиторы ацетилхолинэстеразы):
 - Эдрофоний[®], донепезил;
 - эстеразы карбаминовой кислоты (ди-, нео-, пиридо- физо-, ривастигмин);
 - эстеразы фосфорной кислоты (не медикаменты, а инсектициды).

Механизм действия

Ацетилхолин в парасимпатической нервной системе служит медиатором между первым и вторым нейронами и активирует никотиновые рецепторы. Во внутренних органах ацетилхолин также является медиатором и связывается с мускариновыми рецепторами (рис. 2.1).

- Никотиновые рецепторы имеют собственные катионные каналы, не связанные с G-белками, и обуславливают деполяризацию мембран.
- Мускариновые рецепторы связаны с G-белками, влияющими на проводимость катионных каналов.

Гидролиз ацетилхолина. В синаптической щели он быстро расщепляется с помощью ацетилхолинэстеразы на ацетат и холин (рис. 2.2): связывание ацетилхолина с эстеразным центром фермента → ацетилирование эстеразного центра в плазме → отщепление холина → высвобождение оставшегося

ацетата гидролизом эстеразного центра (= регенерация ферментов).

Кроме того, ацетилхолин распадается в крови и печени с помощью неспецифической холинэстеразы, поэтому не обладает системным эффектом. Поскольку ацетилхолин быстро инактивируется, он не имеет терапевтического применения.

Усиление действия.

- Стимуляция мускариновых рецепторов может приводить к действию ацетилхолина на внутренние органы: механизм действия — прямое парасимпатомиметическое действие.
- Торможение распада ацетилхолина ингибиторами ацетилхолинэстеразы может усилить холинергическое действие: механизм действия — не прямое парасимпатомиметическое действие. Различные не прямые парасимпатомиметические средства отличаются способом ингибирования фермента (→ табл. 2.1).

Эффекты

Действия парасимпатомиметических препаратов соответствуют действию парасимпатической нервной системы, которая имеет **холинергические эффекты**.

- Глаза: сокращение *M. sphincter pupillae* (→ миоз) и *M. ciliaris* (→ близорукость).
- Сердце: действие на синусовый и атриовентрикулярный узел (АВ-узел): отрицательное хронотропное и дромотропное действия.

2. Вегетативная нервная система

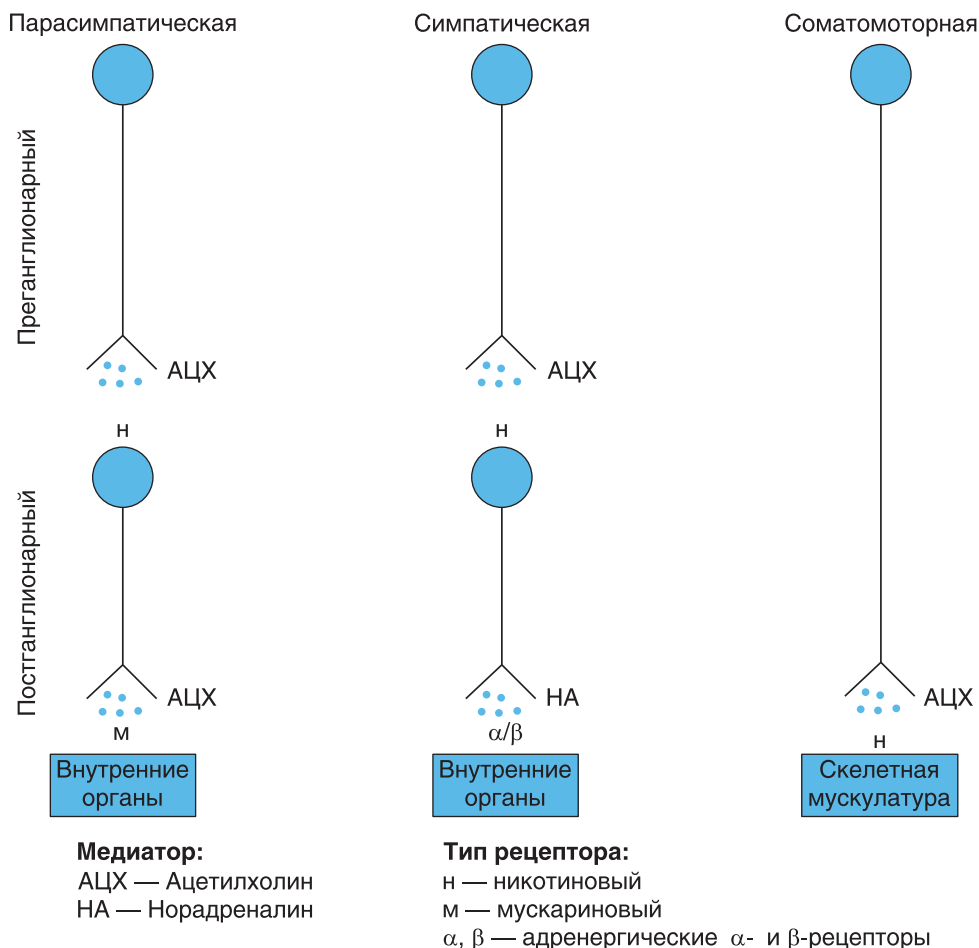


Рис. 2.1. Периферическая нервная система: медиаторы и типы рецепторов

Таблица 2.1. Ингибирование ацетилхолинэстеразы различными непрямыми парасимпатомиметическими средствами

Действующее вещество	Механизм ингибирования фермента
Эдрофоний[®], донепезил Обратимые ингибиторы (неэстеразные)	Не являются субстратами фермента, но образуют с ним комплекс. Вследствие этого блокируют распад ацетилхолина → уровень ацетилхолина ↑
Эстеразы карбаминовой кислоты: ди-, нео-, пиридо-, физо-, ривастигмин Обратимые ингибиторы (карбамилирование)	Являются субстратами фермента и карбамилируют его эстеразный центр. Регенерация фермента (гидролиз) происходит медленнее (1–4 ч), таким образом, фермент блокируется на больший срок → уровень ацетилхолина ↑
Эстеразы фосфорной кислоты (алкилфосфаты): паратион = Е605 = нитростигмин, дихлорвоз, параоксон Необратимые ингибиторы (фосфорилирование)	Являются субстратами фермента и фосфорилируют его эстеразный центр. Связь очень прочная. Регенерация ферментов происходит дольше, чем новое образование

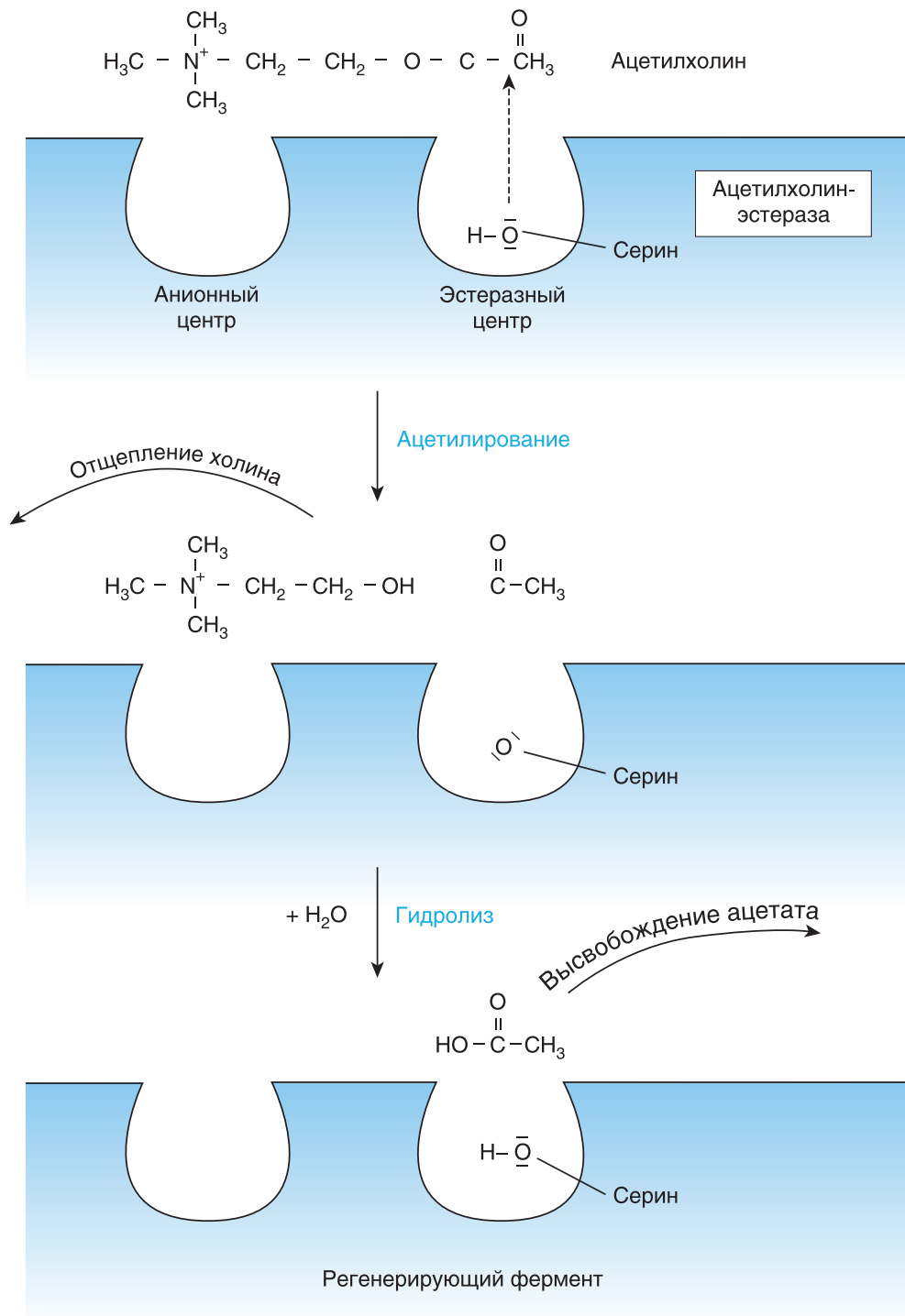


Рис. 2.2. Распад ацетилхолина с помощью ацетилхолинэстеразы

2. Вегетативная нервная система

- Экзокринные железы: усиление секреции слюнных, слезных, пищеварительных и бронхиальных желез.
- Легкие: сокращение бронхиальной мускулатуры (бронхоконстрикция).
- Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): усиление моторики, сокращение желчевыводящих протоков, расслабление сфинктеров.
- Мочевой пузырь: сокращение *M. detrusor vesicae*, расслабление *M. sphincter vesicae internus* (→ недержание мочи).
- Половые органы: эрекция.
- Дополнительные эффекты агонистов мускариновых рецепторов, не связанные с парасимпатическим действием:
 - стимуляция мускариновых рецепторов в эндотелии, так называемая эндотелий-опосредованная релаксация: периферическое сопротивление ↓, АД ↓;
 - активация калиевых каналов в сердце: положительное батмотропное действие, риск фибрилляции предсердий ↑.
- **Четвертичные амины** (карбахол, Эдрофоний[®], ди-, нео-, пиридостигмина бромид) плохо всасываются и не проникают в ЦНС.

Побочные действия

Побочные действия можно вывести из спектра действия.

- Локально при применении глазных капель: **ухудшение зрения, особенно в темноте** из-за миоза и спазма аккомодации, секреция слезы ↑.
- Общие при системном применении: тошнота, рвота, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, потливость, слюнотечение, диарея, недержание мочи, бронхоспазм, брадикардия, гипотония, сердечная недостаточность.
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы повышают также концентрацию ацетилхолина в никотиновых рецепторах концевой моторной пластинки → подергивания мышц.

Противопоказания

- Сердечная недостаточность, стенокардия.
- Бронхиальная астма.
- Гипертиреоз: риск нарушения ритма сердца.

Отравление алкилфосфатами

Здесь говорится об отравлении инсектицидами — эстеразами фосфорной кислоты: Е605 (паратион). Характерен запах чеснока.

Характерные симптомы. Возникают холинергические симптомы из-за чрезмерной стимуляции:

- **мускариновых рецепторов:** рвота, диарея, колики, миоз, саливация, потливость, диспноэ (ввиду бронхоконстрикции), гипотония, брадикардия;
- **никотиновых рецепторов:** мышечные судороги, нарушения речи, спутанность сознания, судороги;
- причина смерти обычно — паралич дыхания.

Антидот.

- **Атропин**, однако он препятствует действию только мускариновых рецепторов.
- **Оксимы**, например пралидоксим, обидоксим, способны ускорять регенерацию ферментов. Однако их эффект возможен

Показания

Медикаментозное лечение глаукомы

- **Агонисты мускариновых рецепторов** улучшают транстрабекулярный дренаж и суживают зрачки.
- **Симпатомиметические средства** улучшают увеосклеральный дренаж.
- **β-Блокаторы** уменьшают продукцию водянистой влаги мерцательным эпителием.
- **Ингибиторы карбоангидразы** уменьшают продукцию водянистой влаги мерцательным эпителием.
- **Аналоги простагландина** улучшают увеосклеральный дренаж.
- **Маннитол**, будучи осмотическим диуретическим препаратом, при внутривенном применении выводит водянистую влагу.

Фармакокинетика

Фармакокинетика третичных и четвертичных аминов различается.

- **Третичные амины** (Пилокарпин[▲], донепезил, ривастигмин, Физостигмин[®]) хорошо всасываются и проникают в центральную нервную систему (ЦНС). Также в ЦНС проникают эстеразы фосфорной кислоты.

Таблица 2.2. Показания к применению парасимпатомиметиков

Действующее вещество	Показания
Карбахол	<ul style="list-style-type: none"> Лечение глаукомы (глазные капли). Послеоперационная атония мочевого пузыря: в сочетании с производным карбахола — Бетанехолом[®]
Пилокарпин [▲]	Лечение глаукомы (глазные капли)
Эдрофоний [®]	Не имеет терапевтического применения, используется для диагностики миастении <i>gravis</i> (тензилон-тест): проходящее повышение мышечной силы благодаря транзиторному увеличению концентрации ацетилхолина на концевой пластинке мотонейрона
Донепезил. Ривастигмин	Болезнь Альцгеймера (→ гл. 17)
Ди-, нео-, пиридостигмина бромид	<ul style="list-style-type: none"> Атония кишечника, мочевого пузыря, лечение глаукомы, миастении <i>gravis</i>. Декураризация (прекращение действия недеполяризующих миорелаксантов, → гл. 15)
Физостигмин [®]	Антидот при интоксикациях агонистами мускариновых рецепторов, например атропином. Блокирует также центральные эффекты!

только при принятии на ранних стадиях. В противном случае наступает «старение» ферментов с усилением связывания с эсте-

разами фосфорной кислоты, и оксими неэффективны.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Как действуют парасимпатомиметики?
- Назовите важные холинергические симптомы.
- Каковы показания к применению парасимпатомиметиков?



Холиноблокирующие средства

Также называются антагонистами мускариновых рецепторов.

Действующие вещества

Атропин, бипериден, Бускопан[▲] (= N-бутилскополамин), Гоматропина гидробромид[®], ипратропия бромид, оксибутинин, пирензепин, Скополамин[®], тиотропия бромид, тропикамид.

Механизм действия

М-холиноблокаторы как **конкурентные** антагонисты препятствуют действию ацетилхолина на мускариновые рецепторы.

Эффекты

Действия обратны таковым парасимпатомиметиков.

- Глаза: паралич *M. sphincter pupillae* (→ миоз) и *M. ciliaris* (→ паралич аккомодации).
- Сердце: действие на синусовый и АВ-узел: положительное хронотропное и дромотропное действия.
- Экзокринные железы: снижение продукции слюны, пота, слизи.
- Легкие: расслабление бронхиальной мускулатуры, снижение продукции бронхиальной слизи.

2. Вегетативная нервная система

- ЖКТ: расслабление гладкой мускулатуры, снижение секреции (→ запор).
- Мочевой пузырь: расслабление *M. detrusor vesicae* (→ задержка мочи).
- Центральные эффекты:
 - атропин при передозировке возбуждает ЦНС;
 - Скополамин[®] в терапевтических дозах обладает седативным эффектом, в высоких дозах — возбуждает ЦНС.

Показания

- Брадикардия, нарушения ритма сердца, АВ-блокада: атропин, ипратропия бромид.
- В качестве мидриатического средства:
 - тропикамид; действует несколько часов;
 - Гоматропина гидробромид[®] и Скополамин[®]; действуют несколько дней;
 - атропин; действует 2 нед.
- Морская болезнь: Скополамин[®].
- Спазмы ЖКТ: Бускопан[▲] (= N-бутилскополамин).
- Обструктивные заболевания дыхательных путей: ипратропия бромид, тиотропия бромид.
- Лечение язвенной болезни: пирензепин. Действует относительно селективно на ганглионарные M₁-мускариновые рецепторы (→ гл. 10).
- Болезнь Паркинсона: бипериден. Особенно при нейролептик-индуцированном синдроме Паркинсона (→ гл. 16).
- Недержание мочи: оксибутинин. Действует антихолинергически и спазмолитически.
- Декураризация: атропин дополнительно к Неостигмину[®].

Фармакокинетика

Отличается у третичных и четвертичных аминов.

- **Третичные амины** (атропин, Скополамин[®], тропикамид, Гоматропина гидро-

бромид[®], бипериден) хорошо всасываются и проникают в ЦНС. Также в ЦНС проникают эстеразы фосфорной кислоты.

- **Четвертичные амины** (ипратропия бромид, тиотропия бромид, Бускопан[▲]) плохо всасываются и не проникают в ЦНС.
- **Пирензепин** является трициклическим соединением, не проникает в ЦНС.

Побочные действия

Побочные действия составляют **антихолинергические симптомы** и выводятся из профиля действия.

Антихолинергические симптомы проявляются в различных органах.

- Слюнные железы: сухость во рту.
- Потовые железы и сосуды: сухая красная кожа, гипертермия.
- Глаза: мидриаз, светобоязнь, паралич аккомодации, риск приступа глаукомы.
- Сердце: тахикардия, аритмия, приступы стенокардии.
- Мочевой пузырь: задержка мочи.
- ЖКТ: запор.
- ЦНС: возбуждение (атропин), седация (Скополамин[®]).

Отравление атропином

Отравление может произойти путем употребления белладонны, белены, семян дурмана или превышения терапевтической дозы. Вышеуказанные антихолинергические симптомы появляются в характерном порядке (как в списке сверху вниз).

- **Антидот:** Физостигмин[®] как центрально действующий непрямой холиномиметик.
- Важно дифференцировать с симпатомиметическим синдромом. В этом случае также присутствует потливость, но отсутствуют задержка мочи и запор.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Как действуют холиномиметики?
- Выведите из эффектов холиномиметиков показания к их применению.
- Назовите антихолинергические симптомы.

Адреномиметические средства

Действующие вещества

Прямые симпатомиметики.

- α -, β -Адреномиметики: норэпинефрин (Норадреналин[▲]), эпинефрин (Адреналин[▲]), допамин (Дофамин[▲]), добутамин.
- α -Миметики: норфенефрин, фенилэфрин, ксилометазолин, этилэфрин.
- $\beta_{1/2}$ -Миметики: изопrenalин, орципреналин.
- β_2 -Миметики: тербуталин, фенотерол, сальбутамол (прочие β_2 -адреномиметики → гл. 9).

Непрямые симпатомиметики.

- Эфедрин[▲].
- Амфетамины. Терапевтическое применение имеет только Метилфенидат[Ⓣ].

Механизм действия

В симпатической нервной системе медиатором между первым и вторым нейронами служит ацетилхолин и взаимодействует там с никотиновыми рецепторами. Во внутренних органах в постганглионарных нейронах медиатор — норадреналин, он связывается там с α - или β -адренергическими рецепторами (→ рис. 2.1).

- **Прямые адреномиметики** стимулируют α - или β -рецепторы и имитируют симпатическую нервную систему на внутренних органах.
- **Непрямые симпатомиметики** повышают из аксонов высвобождение норадреналина, усиление эффектов симпатической нервной системы.

Эффекты

Эффекты адреномиметиков зависят от распределения и аффинитета адренорецепторов (→ табл. 2.3).

Прямые адреномиметики различаются по их действию в зависимости от аффинитета к адренорецепторам.

- **Норэпинефрин:**
 - $\alpha > \beta_1 > \beta_2$;
 - вазоконстрикция опосредуется через α_1 -рецепторы; периферическое сопроти-

вление ↑, систолическое и диастолическое АД ↑, частота сердечных сокращений (ЧСС) рефлекторно ↓.

- **Эпинефрин:**
 - $\beta > \alpha$;
 - положительные инотропное, хронотропное действия через β_1 -рецепторы, вазодилатация через β_2 -рецепторы: минутный объем кровообращения ↑, систолическое АД ↑, ЧСС ↑ (прямое положительное хронотропное действие), периферическое сопротивление ↓, диастолическое АД ↓ (из-за вазодилатации).
- **Дофамин:**
 - дофаминовые рецепторы $> \beta_1 > \alpha$;
 - в малых дозах действует как вазодилатор через дофаминовые (D_1 -) рецепторы в кровеносных сосудах почек и внутренних органов;
 - раннее введение допамина в «почечных дозах», как оказалось, улучшает кровоснабжение почек при их повреждении, например, в рамках лечения циркуляторного шока;
 - в средних дозах действует как эпинефрин.
- **Добутамина:**
 - β - и α_1 -рецепторы;
 - добутамина не стимулирует дофаминовые рецепторы, несмотря на сходство названия;
 - действует преимущественно на сердце: положительные инотропное, хронотропное действия, в то время как действия на сосуды ослаблены: вазодилатация через β_2 -рецепторы и вазоконстрикция через α_1 -рецепторы.
- **α -Адреномиметики:** вазоконстрикция.
- **$\beta_{1/2}$ -Адреномиметики:**
 - β_1 : положительные хронотропное, дромотропное и инотропное действия;
 - β_2 : бронхолитическое и токолитическое действия.
- **β_2 -Адреномиметики:** бронхолитическое и токолитическое действия.

2. Вегетативная нервная система

Таблица 2.3. Распределение рецепторов и их действия

Рецептор	Распределение	Эффекты
α_1	Сосуды кожи, слизистых оболочек, скелетной мускулатуры, почек, внутренних органов	Вазоконстрикция: АД ↑
	Глаз	Сокращение <i>M. dilatator pupillae</i> : мидриаз
	Слюнные железы	Вязкая консистенция
	Сфинктер: мочевого пузыря, ЖКТ	Сокращение
	Маточная мускулатура	Сокращение
α_2	Пресинаптические	Высвобождение норадреналина ↓
β_1	Сердце	Положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные действия: потребность в кислороде ↑
	Почки	Секреция ренина ↑, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
β_2	Печень	Гликогенолиз, глюконеогенез
	Жировая ткань	Липолиз
	Скелетная мускулатура	Гликогенолиз, способствуют поглощению калия: риск гипокалиемии, тремор
	Бронхи	Расслабление
	Матка	Расслабление, подавление родовой деятельности
	ЖКТ	Моторика ↓
	Коронарные сосуды и сосуды скелетной мускулатуры	Вазодилатация: АД ↓, улучшается кровоснабжение миокарда
Глаза	Продукция водянистой влаги ↑	

- Норэпинефрин — сильный вазопресор. Применяется, в частности, при анафилактическом и септическом шоке.
- Обратимость действия эпинефрина: в присутствии α -блокатора эпинефрин снижает давление — тогда он действует на вазодилатационные β_2 -рецепторы.

Показания

Прямые адrenomиметики. Перечислены в → табл. 2.4.

Непрямые симпатомиметики.

- Метилфенидат[®]. Амфетамин — один из психоаналептиков и субъект положения о наркотических средствах:

- дети с гиперкинетическим синдромом;
- психостимулянт при нарколепсии.

- **Эфедрин[▲]** — компонент некоторых комбинированных препаратов для лечения насморка, простуды и бронхиальной астмы, обладает потенциалом зависимости.

Медикаментозная терапия императивного недержания мочи:

- первый выбор — холиноблокаторы. Снижают обусловленный симпатомиметиками тонус детрузора. Вместо оксибутинина используется тропиума хлорид, поскольку он вызывает меньше тяжелых побочных эффектов (особенно сухость во рту). Следующее действующее вещество — пропеперин, который также является антихолинергитиком, но, кроме того, действует

Таблица 2.4. Показания к применению симпатомиметиков

Действующее вещество	Показание
Норэпинефрин, эпинефрин, допамин, добутамин	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточность кровообращения. • Эпинефрин: реанимация, асистолия, дополнение к местноанестетическим средствам
Норфенефрин, фенилэфрин	<ul style="list-style-type: none"> • Мидриатическое средство. • Дополнение к местным анестетикам для локальной вазоконстрикции
Ксилометазолин	Назальные капли
Этилэфрин	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотония. • Приапизм: интракавернозная инъекция
Изопреналин, орципреналин	Брадиаритмические нарушения ритма сердца, АВ-блокада
Тербуталин, фенотерол, салбутамол	<ul style="list-style-type: none"> • Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): ингаляционно. • Токолиз: фенотерол системно. • Гиперкалиемия: ингаляционно или внутривенно

непосредственно на мускулатуру мочевого пузыря как миотропный спазмолитик.

Медикаментозная терапия стрессового недержания мочи:

- дулоксетин: вообще-то относится к антидепрессантам (ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина) и вызывает, вероятно, через крестцовый отдел спинного мозга сильнейшую окклюзию мочеиспускательного канала. Частота побочных эффектов высока (в частности сухость во рту, запор, усталость). Системное применение эстрогенов усиливает недержание мочи у женщин; напротив, интравагинальные аппликации эстрогенов у женщин постменопаузального периода могут ослабить недержание мочи или даже вылечить.

Фармакокинетика

Эндогенные катехоламины образуются из тирозина (тирозин → дофа → дофамин → → норадреналин → адреналин).

Инактивация происходит посредством:

- обратного захвата: восстановление в нейронах;
- распада с участием катехоламин-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы (МАО) до ванилилминдальной кислоты. Большинство симпатомиметиков;
- обладают низкой биодоступностью при пероральном применении;

- достигают только локального действия, например, ингаляционное применение тербуталина, фенотерола;
- применяются внутривенно, для системного действия, например, норэпинефрин, эпинефрин.

Побочные действия

О побочных действиях можно судить по спектру действия.

- Аритмия, тахикардия, приступы ишемической болезни сердца (ИБС), нарушения мочеиспускания, гипокалиемия, гипергликемия, тремор.
- Назальные капли: атрофия слизистой оболочки, поэтому нельзя использовать для длительной терапии.
- При приеме ингаляционных β_2 -адреномиметиков, побочные действия возникают только при использовании в высоких дозах, поскольку у них тогда появляется системная активность и они начинают стимулировать и β_1 -адренорецепторы тоже.
- У Метилфенидата[®]: нарушения засыпания, потеря веса, артериальная гипертензия, тахикардия.

Амфетамины применяются противозаконно («спид», «кристалл»). Как непрямыми симпатомиметики они обуславливают:

2. Вегетативная нервная система

- периферическую вазоконстрикцию, повышение АД;
- потливость, тремор, сухость во рту, гипертермию;

- рефлекторную тахикардию, а также тахикардию.

Действуют эйфорически и повышают ощущение силы, бдительность и производительность.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Назовите эффекты, обусловленные стимуляцией различных адренорецепторов, и их терапевтическое применение.
- Каковы показания к применению симпатомиметиков?
- Назовите побочные эффекты прямых симпатомиметиков.



Адреноблолирующие средства

Действующие вещества

α -Адреноблокаторы.

- Неселективные α -адреноблокаторы: Фенноксипбензамин[®].
- Селективные α_1 -адреноблокаторы: празозин, доксазозин, урапидил, карведилол.
- Селективные α_1 -адреноблокаторы с преимущественным действием на подтип α_{1A} -рецепторов: алфузозин, тамсулозин.
- Селективные α_2 -адреноблокаторы: йохимбина гидрохлорид.

β -Адреноблокаторы.

- Неселективные β -блокаторы: карведилол, пропранолол, тимолол, соталол, пиндолол.
- Кардиоселективные β -блокаторы: атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол, целипролол, ацебутолол, бетаксолол, эсмолол.

- β -Блокаторы имеют характерное окончание **-олол**. **Исключения:** карведилол, соталол.
- β -Адреномиметики (→ гл. 2 и 9) имеют характерное окончание **-ерол**. **Исключения:** салбутамол, тербуталин.

Механизм действия

Адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами указанных адренорецепторов.

Исключение: Фенноксипбензамин[®] — неконкурентный антагонист, необратимо связывающий α -адренорецепторы ковалентной связью → длительное действие.

Среди β -адреноблокаторов некоторые вещества обладают **частичной внутренней** активностью, поэтому они являются как антагонистами, так и агонистами: пиндолол, целипролол, ацебутолол. Частичные антагонисты не показали достоверного преимущества. Для положительного эффекта у больных ИБС и сердечной недостаточностью в любом случае надежнее «чистые» антагонисты.

Некоторые вещества влияют и на другие рецепторы.

- Урапидил: антагонист α_1 -адренорецепторов + агонист центральных 5-HT_{1A}-рецепторов. Дополнительный эффект снижения давления.
- Карведилол антагонист $\beta_{1/2}$ - и α_1 -адренорецепторов. Дополнительная вазодилатация.
- Небиволол: антагонист β_1 -адренорецепторов + стимуляция высвобождения NO. Дополнительная вазодилатация.
- Соталол: антагонист $\beta_{1/2}$ -рецепторов и блокатор калиевых каналов. Антиаритмическое средство (→ гл. 6).

Показания

α -Адреноблокаторы.

- Фенноксипбензамин[®]: препарат выбора при феохромоцитоме, поскольку он очень хорошо снижает АД. Минус: много побочных эффектов (Используется для диагностики феохромоцитомы. — *Примеч. ред.*).
- Празозин, доксазозин: гипертоническая болезнь, болезнь Рейно, начальные стадии

Таблица 2.5. Действия, вызываемые блокадой адreno-рецепторов

Симпатолитик	Действие
Неселективные α-блокаторы	<p>Могут действовать также на β-рецепторы.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вазодилатация (β_2) → АД ↓ + ортостатическая гипотония + рефлекторная тахикардия. • Высвобождение ренина ↑ (β_1) → задержка натрия и воды. • Аксональное высвобождение норадреналина ↑ из-за отсутствия отрицательной обратной связи посредством блокады α_2-рецепторов → усиливаются вышеупомянутые эффекты
Селективные α_1-блокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Как у неселективных α-блокаторов, но: отрицательная обратная связь на концентрацию норадреналина, поскольку α_2-рецепторы остаются незатронутыми. Поэтому рефлекторная тахикардия и задержка натрия и воды менее выражены. • Терапевтически выгодно, кроме того, расслабление гладкой мускулатуры в области шейки мочевого пузыря и простаты через подтип α_{1A}-рецепторов → разрешается странгурия
Селективные α_2-блокаторы (йохимбина гидрохлорид)	<p>Стимулируют эрекцию путем блокады центральных и периферических α_2-рецепторов</p>
β-Блокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Действие на сердце через β-рецепторы: отрицательные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные действия → МОК ↓ + ЧСС ↓ + проводимость ↓ + потребность миокарда в O_2 ↓. • Кроме того, высвобождение ренина ↓. Сначала β-блокаторы повышают периферическое сосудистое сопротивление, но позже после их принятия → АД ↓. • Препараты действуют также на β_1-рецепторы, что увеличивает число побочных эффектов

доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

- Алфузозин, тамсулозин: начальные стадии доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
- Урапидил: артериальная гипертензия, особенно гипертонический криз, поскольку обладает быстрым началом действия.
- Йохимбина гидрохлорид: эректильная дисфункция.

β -Адреноблокаторы.

- Артериальная гипертензия (→ гл. 5). Разрешены в том числе и при беременности, главным образом метопролол.
- Тахикардические нарушения ритма сердца.
 - β -Блокаторы относятся ко II классу антиаритмических препаратов, соталол — к III классу (→ гл. 6).

– Для купирования острых состояний и внутривенного введения используются, например, метопролол, а также ультракороткодействующий эсмолол (период полувыведения — от 9 мин).

- Хроническая сердечная недостаточность (→ гл. 7).
- ИБС (→ гл. 8).
- Тремор: преимущественно пропранолол.
- **Профилактика мигрени:** пропранолол, метопролол. **Не** применяются для **лечения** мигрени.
- Снижение внутриглазного давления при глаукоме: пропранолол, тимолол (глазные капли).
- Снижение давления в портальной системе при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и при портальной гипертензии: пропранолол.

2. Вегетативная нервная система

Побочные действия

α -Адреноблокаторы.

Ортостатическая гипотония, задержка натрия и воды, тахикардия, особенно у неселективных препаратов.

β -Адреноблокаторы.

- Сердечная недостаточность (β_1): поэтому дозу увеличивают медленно.
- Брадикардия (β_1).
- Повышенное сопротивление дыхательных путей (β_2).
- Гипогликемия при назначении больным, страдающим диабетом.
- Нарушение периферического кровообращения (β_2).
- Нарушение жирового обмена: триглицериды \uparrow , липопротеины высокой плотности \downarrow .
- Ухудшение течения псориаза.
- Прекращение эффекта при резкой отмене.

β -Блокаторы могут усугублять сердечную недостаточность, если они вводятся слишком быстро в высоких дозах и при применении их в состоянии острой декомпенсации. При осторожном применении они обладают прогностически благоприятным положительным действием, поэтому хроническая сердечная недостаточность относится к показаниям к их применению.

При следующих коморбидных состояниях β -адреноблокаторы необходимо применять с особой осторожностью.

- Сахарный диабет: преимущественно кардиоселективные β_1 -блокаторы.
- Феохромоцитома: предварительное принятие α -блокатора, в противном случае — угроза гипертонического криза.
- Облитерирующие заболевания периферических артерий: преимущественно вазодилаторные β -блокаторы (карведилол, небиволол).
- Псориаз.
- Сердечная недостаточность.

Противопоказания к применению β -адреноблокаторов

- Бронхиальная астма, а также с осторожностью при ХОБЛ.
- АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада.
- Гипотония.
- Тяжелые стадии облитерирующих заболеваний периферических артерий, декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Обострение псориаза.
- Одновременная терапия верапамилом или дилтиаземом.

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Назовите механизм действия каждого из следующих веществ: небиволол, пропранолол, празозин, метопролол, Феноксibenзамин[®], урапидил, карведилол.
- Какие существуют показания и противопоказания к применению β -блокаторов?
- Какие побочные действия вызывают неселективные α -блокаторы и в результате чего они возникают?



Средства, снижающие симпатическую активность

Действующие вещества и механизм действия

Антисимпатотоники обуславливают посредством различных механизмов снижение концентрации норадреналина в симпатически иннервируемых клетках-мишенях

(→ табл. 2.6). Следствия: периферическое сосудистое сопротивление \downarrow , минутный объем кровообращения \downarrow , АД \downarrow , ЧСС \downarrow (не вызывают рефлекторную тахикардию).

Таблица 2.6. Механизм действия антисимпатотоников

Действующее вещество	Механизм действия
Клонидин, моксонидин	Агонист $\alpha_2 > \alpha_1$ -адренорецепторов. <ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция центральных α_2-рецепторов: активность симпатической нервной системы ↑. • Стимуляция периферических α_2-рецепторов: усиливается отрицательная обратная связь на высвобождение норадреналина → концентрация норадреналина ↓
α-Метилдопа	Агонист $\alpha_2 > \alpha_1$ -адренорецепторов. <ul style="list-style-type: none"> • Всасывается с помощью переносчиков аминокислот в ЦНС и там метаболизируется в α-метилнорадреналин. • Стимуляция центральных α_2-рецепторов: активность симпатической нервной системы ↓
Гуанетидин	Блокада потенциалзависимых натриевых каналов, действует только на периферии: прекращение потенциала действия и снижение высвобождения норадреналина
Резерпин	Замедление опорожнения норадреналических везикул → концентрация норадреналина ↓, а также концентрация дофамина и серотонина ↓

При внутривенном введении клонидин может вызывать кратковременное повышение АД из-за стимуляции постсинаптических α_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов → вазоконстрикция. Затем антигипертензивный эффект преобладает.

Показания

- Средства второго ряда при **артериальной гипертензии**.
 - Клонидин также при гипертензивных кризах.
 - **α -Метилдопа применяется при беременности.**
- Глаукома: глазные капли с клонидином или гуанетидином.
- **Синдром отмены опиатов, алкогольный делирий:** клонидин.

- Адъювантное лечение болевого синдрома при невропатической боли: клонидин.
 - Гуанетидин: **внутривенная симпатико-блокада**. Посредством блокады натриевых каналов норадренергических нейронов может обуславливать местную анестезию без блокады афферентных болевых волокон.
- Резерпин** из-за существенных побочных явлений сейчас не применяется.

Побочные действия

- Седация, **сухость во рту**.
- **Задержка натрия и воды**, ортостатические расстройства.
- Паркинсоноподобный синдром (α -метилдопа и резерпин).
- Депрессия (резерпин).

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- Как действуют антисимпатотоники?
- Какие показания антисимпатотоников, имеющих терапевтическое применение на сегодняшний день?
- Какие побочные эффекты могут возникать при лечении клонидином?

3. Гормоны

■ Тканевые гормоны.....	30
■ Гормоны надпочечников	33
■ Половые гормоны	37



Тканевые гормоны

■ Гистамин

Гистамин образуется главным образом в тучных клетках, в меньшей степени — в базофильных гранулоцитах и тромбоцитах. Кроме того, он является медиатором в гистаминергических нейронах в ЦНС и встречается в слизистой желудка.

Подводные камни экзаменационных вопросов медицинского и фармакологического института.

- **Гистамин** является нейромедиатором, как и серотонин, глутамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глицин.
- **Из гистидина** образуется гистамин. Несмотря на то что гистидин — аминокислота, он не является нейромедиатором.

Гистаминовые рецепторы отличаются распределением и функцией.

- H_1 -рецепторы в легких, коже и сосудах отвечают за аллергические реакции: зуд, расширение капилляров и бронхоконстрикцию. В вестибулярном аппарате через эти рецепторы вызывается рвота.
- H_2 -рецепторы в желудке усиливают секрецию соляной кислоты. В сердце вызывают положительные хроно- и инотропное действия.
- H_3 -рецепторы встречаются пресинаптически в ЦНС и препятствуют высвобождению гистамина и других нейромедиаторов. Эти рецепторы не имеют терапевтической пользы.

- H_4 -рецепторы встречаются в Т-лимфоцитах, гранулоцитах, тучных клетках и опосредуют провоспалительные эффекты.

- Антагонисты H_1 -рецепторов являются противоаллергическими и противорвотными, также называются антигистаминными препаратами.
- Антагонисты H_2 -рецепторов являются ингибиторами секреции соляной кислоты в желудке (\rightarrow гл. 10).

■ Антигистаминные препараты

Действующие вещества

Антигистаминные (= антагонисты H_1 -рецепторов) классифицируют на:

- **проникающие в ЦНС:** дифенгидрамин, дименгидринат, клемастин, прометазин, доксиламин, кетотифен;
- **не проникающие или мало проникающие в ЦНС:** цетиризин, терфенадин, лоратадин, азеластин.

Механизм действия

Путем блокады H_1 -рецепторов они осуществляют **противоаллергическое действие:** образование отеков \downarrow , зуд \downarrow . Кетотифен, кроме того, препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток (= стабилизатор тучных клеток). Другие эффекты:

- проникающие в ЦНС антигистаминные: **седативно-снотворное и противорвотное**

действия как антагонисты центральных H_1 - и мускаринергических рецепторов ацетилхолина;

- посредством блокады натриевых каналов: **местноанестезирующее** действие.

Проникающие в ЦНС антигистаминные препараты обладают седативным эффектом и снижают способность управления транспортными средствами.

Показания

- **Аллергические реакции:** применяются не проникающие в ЦНС препараты во избежание седативного эффекта.
- Профилактика аллергических ринита и конъюнктивита.
- Зуд: дифенгидрамин, прометазин.
- **Нарушения сна:** проникающие в ЦНС препараты, такие как доксиламин, дифенгидрамин, прометазин (→ гл. 17).
- **Морская болезнь, рвота:** дименгидрамин, дименгидрилат (→ гл. 10).

Медикаментозное лечение анафилактического шока:

- антагонисты H_1 - и H_2 -рецепторов внутривенно;
- эпинефрин внутривенно для лечения шока. При вазопрессии используется также норэпинефрин;
- глюкокортикоиды внутривенно, например, преднизолон для противоаллергического эффекта;
- при удушье β_2 -миметики ингаляционно;
- возмещение объема.

Побочные действия

- **Антихолинергические действия:**
 - сухость во рту, сухость кожи;
 - мидриаз, паралич аккомодации;
 - тахикардия;
 - задержка мочи, запор.
- Седация.
- Эпилептический приступ.
- Нарушения ритма сердца, особенно у терфенадина — метаболизируется через цитохром P450-3A4 — при одновременном

применении ингибитора фермента, например, антибиотика из группы макролидов.

Интоксикация антигистаминными, как и отравление атропином (→ гл. 2): наступают главным образом антихолинергические симптомы — сухость во рту, мидриаз, галлюцинации, судороги, паралич дыхания. Антидот — Физостигмин⁶⁹.

■ Серотонин

В организме серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) синтезируется из триптофана. Распад осуществляется МАО-А. Серотонин является медиатором в ЦНС, а также встречается в энтерохромаффинных клетках кишечника и в тромбоцитах.

Эффекты зависят от подтипа рецепторов:

- 5-НТ_{1А}: анксиолиз, АД ↓;
- 5-НТ_{1D}: вазоконстрикция определенных сосудов, например, сосудов головного мозга;
- 5-НТ_{2А}: вазоконстрикция, активация тромбоцитов;
- 5-НТ_{2В}: вазодилатация сосудов головного мозга;
- 5-НТ₃: тошнота, рвота;
- 5-НТ₄: усиление моторики ЖКТ, положительные хроно- и инотропное действия на сердце.

■ 5-НТ-агонисты и -антагонисты

Антагонисты и агонисты 5-НТ-рецепторов обладают очень разнообразным спектром действий (→ табл. 3.1).

Некоторые вещества действуют, кроме того, на другие рецепторы.

- **Буспирон:** агонист 5-НТ_{1А}-рецепторов (анксиолитическое действие) + антагонист допаминовых D_2 -рецепторов (побочное действие: экстрапирамидально-моторные нарушения).
- **Урапидил** (→ гл. 2): агонист 5-НТ_{1А}-рецепторов + антагонист α_1 -рецепторов.
- **Рисперидон** (→ гл. 17): антагонист 5-НТ_{2А}-рецепторов + антагонист допаминовых $D_{2/4}$ -рецепторов.

3. Гормоны

Таблица 3.1. Агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов и показания к их применению

Рецептор	Агонист	Антагонист	Показание
5-НТ _{1А}	Буспирон	–	Анксиолитическое средство
	Урапидил (→ гл. 2)		Антигипертензивное средство
5-НТ _{1В/1D}	Триптаны, эрготамин	–	Приступ мигрени
5-НТ _{2А}	–	Метисергид [®]	Профилактика мигрени
		Рисперидон (→ гл. 17)	Нейролептическое средство
5-НТ _{2В}	–	Метисергид [®]	Профилактика мигрени
5-НТ ₃	–	Сетроны (→ гл. 10) Метоклопрамид	Противорвотный препарат
5-НТ ₄	Метоклопрамид	–	Прокинетическое средство
	Пруклоприд		Противорвотное средство

- **Метоклопрамид** (→ гл. 10): агонист 5-НТ₄-рецепторов с прокинетическим действием + антагонист допаминовых D₂-рецепторов с противорвотным действием. У метоклопрамида с допаминовыми D₂-рецепторами связано побочное действие — экстрапирамидально-моторные расстройства.
- **Пруклоприд**: агонист 5-НТ₄-рецепторов (прокинетическое действие от желудка до кишечника) применяется для лечения хронического запора у женщин. Цизаприд и тегасерод из-за кардиологических побочных эффектов (нарушения ритма сердца, вызванные удлинением интервала Q-T) сняты с продажи.

Триптаны

К триптанам относятся суматриптан и золмитриптан.

- Они являются агонистами 5-НТ_{1В/1D}-рецепторов.
- Обуславливают констрикцию сосудов головного мозга и влияют на возникновение боли и воспалительных реакций.
- Применяются в таблетках, суппозиториях, назальном спрее или подкожно.

Показания. Мигренозная атака, кластерные головные боли.

Побочные действия. Из-за констрикции других сосудов возможно повышение АД. В коронарных сосудах вазоконстрикция обуславливает приступы стенокардии. Другие побочные действия: тошнота и рвота.

Противопоказания. Артериальная гипертензия, ИБС, не комбинировать с препаратами эрготамина.

Эрготамин

В спорынье содержатся алкалоид натурального происхождения — эрготамин и синтетические производные — дигидроэрготамин, Метисергид[®], бромокриптин, диэтиламид лизергиновой кислоты.

Они действуют на различные рецепторы.

• α-Агонисты:

- дигидроэрготамин: вазоконстрикция → → применяется при ортостатических нарушениях и для профилактики мигрени (→ гл. 13);
- Метилэрготамин[®]: сокращение матки → → применяется при послеродовых кровотечениях, задержке отделения плаценты, нарушениях восстановления матки.

• **5-НТ_{1В/С/D}-агонисты:** эрготамин для лечения приступа мигрени (→ гл. 13).

• **5-НТ_{2А/В}-антагонисты:** Метисергид[®] для профилактики приступов мигрени (→ гл. 13).

• **Агонисты допаминовых рецепторов:** бромокриптин для лечения паркинсонизма (→ гл. 16).

Эрготамины при длительном применении имеют множество побочных эффектов: тошнота, рвота, спазм сосудов, а также легочный и перитонеальный фиброзы.

■ Эйкозаноиды

Эйкозаноиды — это полиненасыщенные C_{20} -жирные кислоты. Они образуются под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ) и 5-липоксигеназы из арахидоновой кислоты. Это приводит к образованию простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов. Синтез и функции изображены на → рис. 3.1. Для медикаментозной терапии используются ингибиторы ЦОГ.

Ингибиторы циклооксигеназы. Ингибируют синтез простагландина и применяются как обезболивающие и противовоспалительные средства: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (→ гл. 13). Ацетилсалициловая кислота как блокатор функции тромбоцитов действует на синтез тромбоксана путем ингибирования ЦОГ в тромбоцитах (→ гл. 8).

Производные простагландинов → табл. 3.2.

Таблица 3.2. Показания к применению различных производных простагландинов

Производное простагландина	Действующее вещество	Показания
Производные простагландина E_1	Алпростадил	Облитерирующие заболевания периферических артерий, временное поддержание артериального протока в открытом состоянии, эректильная дисфункция
	Мизопроустол	НПВС-индуцированная язвенная болезнь (→ гл. 10), вызов аборта
Производные простагландина I (аналог простаглицлина)	Илопрост	Легочная гипертензия (→ гл. 5), облитерирующий тромбангиит
Производные простагландина $E_2/F_2\alpha$	Гемепрост [®] . Динопростон	Родовозбуждение, проведение аборта, пузырный занос, атония матки
Производные простагландина $F_2\alpha$	Латанопрост	Широкоугольная глаукома в виде глазных капель

■ ПРОВЕРЬ СЕБЯ

- По каким показаниям применяются антигистаминные препараты?
- Какие побочные действия могут возникать при лечении дифенгидраминам?
- Охарактеризуйте механизм действия, показания и противопоказания к применению суматриптана.



Гормоны надпочечников

■ Действующие вещества

Глюкокортикоиды и минералокортикоиды — стероидные гормоны. Глюкокортикоиды отличаются противовоспалительным действием и фармакокинетикой.

Некоторые обладают также минералокортикоидным действием (→ табл. 3.3).

Кушинг-порог — это доза, стойкое превышение которой при лечении типичных симптомов приводит к синдрому Кушинга. Она лежит в пределах 30 мг/сут у кортизола, для других веществ — эквивалентные дозы, которые привязаны к противовоспалительной активности (→ табл. 3.3).

3. Гормоны

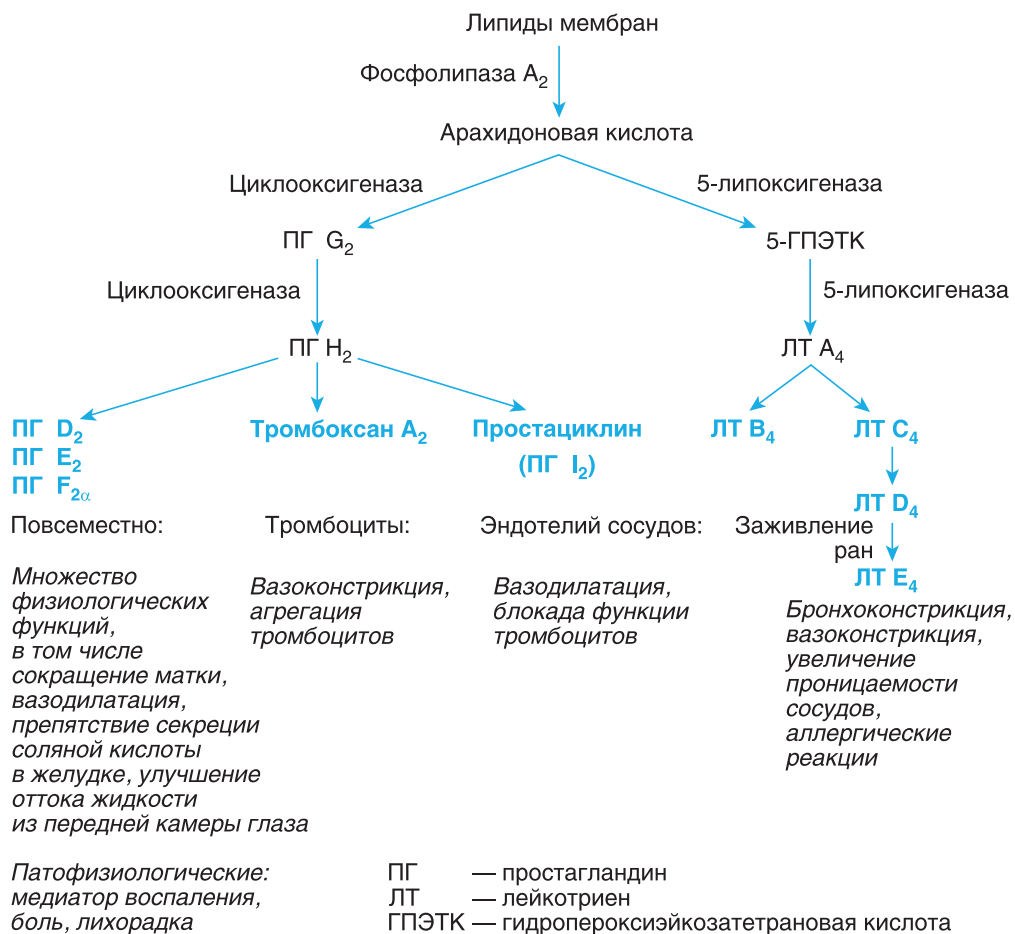


Рис. 3.1. Метаболизм арахидоновой кислоты

■ Механизм действия

Глюкокортикоиды и минералокортикоиды достигают своего действия путем связывания с внутриклеточными рецепторами и оказывают влияние на транскрипцию генов.

Глюкокортикоиды

При физиологических концентрациях оказывают следующие действия.

- Катаболизм белка → атрофия мышц.
- Усиливают глюконеогенез → уровень глюкозы в крови ↑.
- Сенсбилизация к катехоламинам → липолиз.
- Антагонизм к витамину D: глюкокортикоиды препятствуют резорбции кальция

и фосфора в почках и кишечнике и подавляют активность остеобластов → концентрация кальция ↓, кости разрушаются.

При терапевтическом применении глюкокортикоидов в супрафизиологических концентрациях появляются дополнительные эффекты (→ табл. 3.4).

Минералокортикоиды

Проявляют свои эффекты в конечном отделе дистальных канальцев и собирательных трубочках почек. Там они альдостеронзависимо стимулируют синтез протеинов, в частности синтез натриевых каналов, натрий-протонных антитранспортеров и натрий-калиевой АТФазы. Следствия:

Таблица 3.3. Кортикостероиды: действующие вещества с показателем их относительной противовоспалительной и минералокортикоидной силы действия, а также Кушинг-порог. Сила действия кортизола принята за 1

Кортикоид	Действующее вещество	Относительная сила противовоспалительного действия	Относительная сила минералокортикоидного действия	Кушинг-порог, мг/сут
Глюкокортикоид	Кортизол	1	1	30
	Преднизон, Преднизолон	4	0,6	7,5
	Метилпреднизолон	5	0	6
	Триамцинолон	6	0	5
	Дексаметазон, Бетаметазон	30	0	1
	Беклометазон, Будесонид, Флунизолит	>1,000	0	Только местное действие
Минералокортикоид	Альдостерон (физиологический минералокортикоид)	0	>1,000	–
	Флудрокортизон (терапевтический минералокортикоид)	10	100	–

- резорбция натрия \uparrow \rightarrow гипернатриемия;
- секреция калия и протонов \uparrow \rightarrow гипокалиемия, алкалоз.

В то время как рецепторы глюкокортикоидов стимулируют только глюкокортикоиды, рецепторы минералокортикоидов могут активироваться и минерало-, и глюкокортикоидами. Специфический фермент почек — 11-гидрооксикортикостероиддегидрогеназа инактивирует глюкокортикоиды. Поэтому при высоком дозировании глюкокортикоиды обладают сначала минералокортикоидным действием.

■ Показания

Глюкокортикоиды

- Заместительная терапия при надпочечниковой недостаточности, лучше всего кортизол.
- Хронические воспалительные заболевания, например, ревматоидный артрит.

- Острые воспалительные заболевания, например, острая ревматическая лихорадка с вовлечением сердца.
- Кожные заболевания, например, псориаз, экзема.
- Аллергические реакции, например, приступ бронхиальной астмы, аллергический шок, экзогенный аллергический альвеолит.
- Иммуносупрессия, например, после трансплантаций, при аутоиммунных заболеваниях.
- Злокачественные опухоли, например, лейкемия.
- Отек мозга.
- Для созревания легких при преждевременных родах от 24 до 33 (+6) нед беременности (бетаметазон внутримышечно).
- Адьювантная терапия болевого синдрома, вызванного опухолями (\rightarrow гл. 13).

Минералокортикоиды

- Болезнь Аддисона (первичная надпочечниковая недостаточность).
- Андрогенитальный синдром с потерей солей в комбинации с кортизолом.

3. Гормоны

Таблица 3.4. Действия глюкокортикоидов при терапевтическом применении

Эффект	Проявление
Минералокортикоидный	Задержка натрия, воды, секреция калия ↑ (гипокалиемия)
Противовоспалительный	Ингибирование фосфолипазы A ₂ , ЦОГ-2 и образования цитокинов
Иммunosupрессивный	В частности, ингибируют интерлейкин-1 → снижается активация Т-лимфоцитов
Антипролиферативный	Препятствуют активности фибробластов и синтезу коллагена
Антиаллергический	Препятствуют высвобождению гистамина
Проконвульсивный	Снижение порога судорожной готовности
Прокоагуляционный	Повышение числа тромбоцитов
Психотропный	Депрессия, дисфория
Антигонадотропный	Препятствуют высвобождению лютропина и фолликулостимулирующего гормона
Лабораторно-химические изменения	Лейкоциты ↑, эритроциты ↑, тромбоциты ↑, эозинофилы ↓, лимфоциты ↓, липиды ↑, глюкоза ↑, натрий ↑, калий ↓, кальций ↓

■ Применение

Для заместительной терапии глюкокортикоидами при надпочечниковой недостаточности применяются кортизол и моделирование физиологических циркадных ритмов: суточная доза делится на 2–3 приема с наибольшей утренней, например, 20–0–10 мг или 15–10–5 мг.

В стрессовых ситуациях требуется повышение дозы.

При терапевтическом системном применении используются глюкокортикоиды с более выраженным эффектом, например, преднизолон:

- принимается обычно утром, лучше чередуя каждые 2 дня, чтобы уменьшить подавление коры, а следовательно, синтез адренкортикотропного гормона;
- при длительном применении: по возможности, держаться ниже Кушинг-порога;
- после длительного применения: никогда не корректировать дозу резко, уменьшать ее постепенно, в противном случае — угроза надпочечниковой недостаточности.

Суспензии кристаллов глюкокортикоидов, такие как триамцинолон ацетонид, могут применяться как **препараты пролонгированного действия**, например, в виде подкожных инъекций.

Применяемый в терапии минералокортикоид флудрокортизон также обладает глюкокортикоидной активностью (→ табл. 3.3). Считается, что его необходимо комбинировать с кортизолом.

■ Фармакокинетика

- Хорошо резорбируются.
- Метаболизируются и инактивируются в печени.
- Различные периоды полувыведения: бета и дексаметазон действуют очень длительно: не приспособиваются к циркадным ритмам.
- Беклометазон, будесонид, флунизолид практически не обладают оральной биодоступностью. Они полностью метаболизируются при первом прохождении через печень и при ингаляционном применении в легких. Поэтому используются только для местного применения. Все остальные вещества обладают хорошей биодоступностью при пероральном применении и действуют системно.