Лекционный комплекс

Дисциплина:	**Фармакология-1**
Код дисциплины:	**Farm 3203-1**
Название и шифр ОП:	**6В10106 – Фармация**
Объем учебных часов /кредитов:	**150/5**
Курс и семестр изучения:	**3/5**
Объем лекции:	**10**

Шымкент, 2024 г.

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисиплины (силлабусом) «Фармакология-1» и обсужден на заседании кафедры

Протокол №11 от «10» 06 2024г.

Зав.кафедрой к.ф.н., и.о. профессора Токсанбаева Ж.С.

Кредит №1

Тема №1: Введение. Понятие о фармакологии. Фармакодинамика, фармакокинетика лекарственных средств. Фармакология как научная дисциплина и предмет преподавания. Связь фармакологии с фармацией, токсикологией и медико-биологическими дисциплинами. История развития, достижения и перспективы.

Цель: ознакомить студентов с понятием о фармакологии как науке, фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, направлениями поиска новых лекарственных средств.

Тезисы лекции:

Фармакология – учение о лекарствах.

Общая фармакология – основные закономерности действия лекарств и организма на друг друга (фармакодинамика и фармакокинетика).

Частная фармакология – действие отдельных лекарств на отдельные органы

Фармакология древности:

1. Гиппократ – систематизация существующих в то время лекарственных средств.
2. Диоскарид – автор первого трактата о лекарственых растениях.
3. Гален – очистка лекарственного средства от балласта, разработал принципы применения лекарственных средств (галеновы препараты – очищенные).
4. Парацельс – основоположник ятрохимии.
5. Авиценна – описал способы и показания к применению различных лекарственных средств.

Фармакология нового времени.

Фармакопеи – руководства по фармакологии. Первая создана в Америке в 1820 г. В настоящее время состоит из 4-х частей:

1 том – рецептурные препараты.
2 том – безрецептурные препараты.
3 том – стандарты лекарственных средств.
4 том – основные фармакопейные статьи.
1765 г. – первая российская военная фармакопея (на латинском языке).
1778 г. – первая гражданская фармакопея (на латинском языке).
1847 г. – первая экспериментальная лаборатория в России (Юрьев).

Основоположники фармакологии:

1. С.П.Боткин – изучение препаратов, действующих на сердце (экспериментальная лаборатория, где заведовал И.П.Павлов)
2. И.П.Павлов – основатель психофармакологии.
3. Н.П.Кравков – автор первого средства для внутривенного наркоза (гедонал) и идеи комбинированного наркоза (гедонал+хлороформ).
4. С.В.Аничков – работы по фармакологии ВНС, каротидного синуса, нервных дистрофий.
5. В.В.Закусов – влияние веществ на синаптическую передачу, возбуждение в ЦНС; основатель и первый директор института фармакологии АМН СССР.
6. М.П. Николаев – работы по патологической фармакологии сердечно-сосудистой системы.
7. А.А.Лихачев – фармакология теплообмена и газообмена, токсикология БОВ.
8. В.И.Скворцов.
9. М.Д.Машковский – новые лекарственные средства, руководство для врачей.
10. З.В.Ермольева – автор первого советского пенициллина (открыт А. Флемингом).
11. Дж. Вейн – механизм действия ненаркотических анальгетиков, метаболизм арахидоновой кислоты, открытие простациклина, двух видов циклооксигеназы – нормальной и патологической).

Принципы создания и исследования лекарственных препаратов:

1. Получение из натурального сырья (растения, животные) – сердечные гликозиды, свиной и бычий инсулины.

Синтез:

- скрининг – выбор максимально активного препарата из целого ряда созданных
- направленный синтез веществ близких по строению к природным веществам
- противоположных по действию БАВ
- модифицированных БАВ, получение соединений с заданными свойствами
- пролекарства, превращаемые с помощью ферментов организма в БАВ.

2. Биотехнология, генная инженерия. Так были получены:

a) рекомбинантный инсулин
b) интерлейкины
c) интерфероны

Фармакодинамика – действие лекарственных веществ на организм.

Фармакокинетика – действие организма на лекарство.

1. всасывание
2. распределение
3. депонирование
4. биотрансформация
5. выведение

Липофильные неполярные соединения проникают через мембрану после диффузии в липидной фазе (легко проникают внутрь клетки).

Гидрофильные вещества проникают в клетки:

1.Фильтрацией (с водой через водные поры) или пассивной диффузией в водной фазе (только маленькие по размеру молекулы). Это означает, что гидрофильные вещества (вводимые, например, внутривенно) могут проникать через межклеточное промежутки в эндотелии почечных клубочков, капилляров. Замечания:

- В ***капиллярах мозга*** нет промежутков, т.е. формируется ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. Но есть одно место в мозгу, где гидрофильные вещества всё-таки могут проникать в вещество мозга – пусковая зона рвотного центра.
- Малы промежутки между ***эпителиоцитами ЖКТ***, следовательно всасывание полярных продуктов затруднено.
- Между эпителиоцитами **почечного канальца** (но не **клубочка**) отсутствуют межклеточные промежутки, следовательно полярные соединения не реабсорбируются.

2. Путем активного транспорта и облегченной диффузии

Распределение.

Зависит от гидрофильных, гидрофобных свойств.

Биотрансформация.

Липофильные вещества метаболизируются системой микросомального окисления печени (ферменты эндоплазматического ретикулума) в гидрофильные вещества, которые легко выводятся из организма.

Выведение:

1. фильтрация
2. секреция в проксимальных канальцах
3. реабсорбция в дистальных канальцах (липофильные вещества)

Для лучшего выведения лекарственных средств иногда используют свойство заряженных молекул плохо диффундировать через биологические мембраны. Например, для выведение фенобарбитала (слабая кислота) защелачивают почечный фильтрат с помощью введения гидрокарбоната (при форсированном диурезе).

Фармакодинамика :

Фармакологические эффекты – изменения органов и систем организма при введении лекарственных средств.

Механизмы действия. Мишени:

1. рецепторы
2. ионные каналы
3. ферменты (ингибиторы АХЭ, другие ингибиторы)
4. транспортные системы (антидепрессанты, ингибиторы Na^+/K^+ АТФазы)

Рецепторы – функционально активные макромолекулы или их фрагменты, которые селективно взаимодействуют с определенными веществами (лигандами), из-за чего возникает цепь биохимических реакций в клетке, что приводит к развитию фармацевтических эффектов.

Свойства рецепторов:

1. селективность (определяется строением)
2. лабильность (регулируется лигандами)
3. по локализации в клетке делятся на:
   - мембранные
   - внутриклеточные

Мембранные рецепторы:

1. непосредственно связанные с ионными каналами (Н-холинорецепторы, ГАМКа-рецепторы, Гли-рецепторы)
2. непосредственно связанные с ферментами (рецепторы к инсулину, связанные с тирозинкиназой)
3. взаимодействующие с G-белками (G_s, G_i ->АТФаза, G_q – ФЛС). Характеризуются каскадным усилением сигнала.

- М-холинорецепторы
- рецепторы к пептидным гормонам
- рецепторы к адреналину

Количественные аспекты взаимодействия вещества с рецептором.

Обычно лекарственные вещества образуют нековалентные (ионные, ван-дер-ваальсовы связи), что определяет обратимость взаимодействия.

Аффиность – способность вещества связываться с рецептором.

Аффинитет – прочность связывания вещества с рецептором – количественная характеристика.

Биоэквивалентность – соотношение эффективности различных препаратов, содержащих одно вещество в одной фазе (сходная биодоступность, сходное время достижения максимальной концентрации)

Агонисты – вещества, стимулирующие рецепторы, связывающиеся с ними.

Антагонисты – вещества, связывающиеся с рецепторами, но не стимулирующие их (препятствуют другим веществам).

Внутренняя активность – способность вещества стимулировать рецепторы.

Полные агонисты – вещества, обладающие аффинитетом и максимальной внутренней активностью. Внутренняя активность антагонистов нулевая.

Частичные агонисты - вещества, обладающие аффинитетом, но не обладающие максимальной внутренней активностью (внутренняя активность меньше максимальной).

Агонисты-антагонисты - стимулируют одни и блокируют другие подтипы рецепторов данного вида (например опиоидные рецепторы).

Частичные агонисты – антагонисты полных агонистов.

Пример частичных агонистов:

β-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

Факторы влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику:

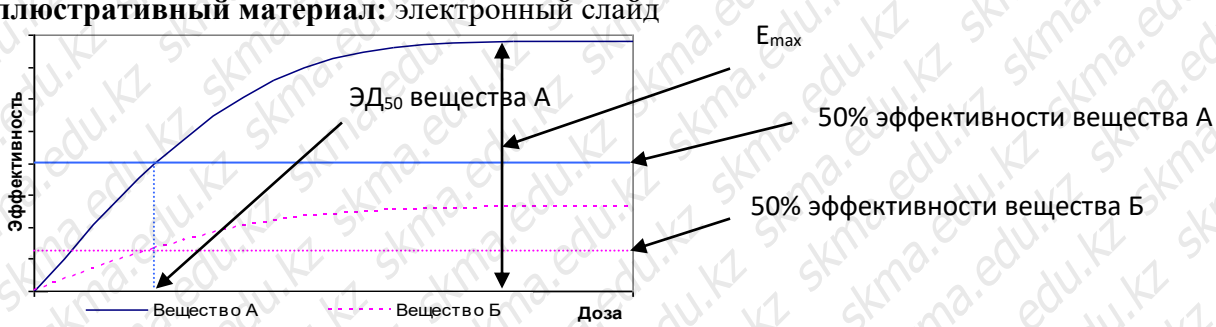
Свойства вещества:

-структура

-физико-химические свойства

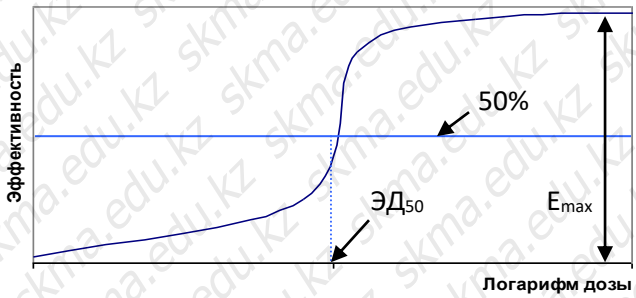
-доза или концентрация

Иллюстративный материал: электронный слайд



$ЭД_{50}$ – мера активности вещества

E_{max} – мера эффективности (max эффект)



Для удобства подсчета $ЭД_{50}$ шкалу абсцисс можно сделать логарифмической (см. выше).

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

- В чем преимущество перорального введения лекарств?
- Какие лекарственные формы вводят перорально?
- Как влияет пища на всасывание лекарственных средств в желудочно- кишечном тракте?

Тема: №2 Средства влияющие на эфферентную иннервацию. Холинергические средства.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющими на эфферентную иннервацию. Ознакомить с мерами помощи при отравлении холинергическими средствами.

Тезисы лекции:

Парасимпатические нервы. Отличительной анатомической особенностью парасимпатических нервов является то, что у них пресинаптическое волокно значительно длиннее постсинаптического волокна. В окончаниях парасимпатического нерва выделяется ацетилхолин.

Симпатические нервы. У симпатических нервов ганглии располагаются непосредственно вблизи позвоночного столба, и соответственно, пресинаптические волокна короче постсинаптических. В окончаниях выделяется норадреналин.

Двигательные нервы не имеют переключателя - ганглия. В окончаниях двигательного нерва выделяется ацетилхолин.

Различают два типа рецепторов, влияющие на холинэргическую передачу нервных импульсов: м-холинорецепторы и н-холинорецепторы.

Лекарственные средства, способные взаимодействовать с этими рецепторами и изменять их активность, называют **холинергическими**. Есть препараты, которые взаимодействуют с обоими типами рецепторов, а есть ЛС, взаимодействующие только с одним типом рецепторов.

ДЕЙСТВИЯ ХОЛИНОМИМЕТИКОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ СИСТЕМЫ И ОРГАНЫ:

ГЛАЗА.

Со стороны глаз наблюдается симптом четырех “С”:
-сужение зрачка
-спазм аккомодации
-снижение внутриглазного давления
-снижение слезотечения

Наиболее удобен в практическом плане эффект снижения внутриглазного давления, что позволяет использовать препараты подобного ряда в клинике глазных болезней (такие препараты, как карбахолин, пилокарпин используются при лечении глаукомы).

СО СТОРОНЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ: наблюдается усиление слюноотделения. С другой стороны, когда действует препарат противоположного ряда - атропин, наблюдается сухость во рту.

БРОНХИ: ацетилхолин оказывает суживающее действие, это говорит о том, что эти препараты нельзя применять для снятия бронхоспазмов.

СЕРДЦЕ: холиномиметики вызывают брадикардию, замедление сердечного ритма.

ЖЕЛУДОК И ЖКТ: холиномиметики вызывают усиление секреции, тонуса, перистальтики желудка, кишечного тракта.

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

В зависимости от способности препаратов возбуждать подобно медиатору или тормозить (блокировать) эти системы, различают 2 группы веществ.
* м-холиномиметики (холинпозитивные вещества)
* н-холиномиметики (антихолинергические)

Точно также существуют н-холиномиметики и н-холиноблокаторы.

ВЕЩЕСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ делятся на две группы: - препараты прямого типа действия

- вещества непрямого типа действия (действующие не на рецептор, а на фермент, разрушающий ацетилхолин - ацетилхолинэстеразу)

Препараты прямого типа действия подобно медиатору возбуждают рецепторы. Вторая возможность заблокировать функцию фермента используются антихолинэстеразными средствами (фосфакол, армин, и др.)

ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ:

ацетилхолина хлорид. Применяется редко (в кардиохирургии, учитывая его свойство замедлять ритм сердца, его используют для временной остановки сердца с диагностической целью, также иногда при эндоартериитах.

-карбахолин
-пилокарпин
-ацеклидн

ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ: холинэстеразу можно ингибировать

обратимо и необратимо. В клинике применяют обратимые ингибиторы холинстеразы: под их влиянием наблюдается временно ингибирование (минут 30-40). Сюда относятся: гоматропин, прозерин и др. К необратимым ингибиторам относятся фосфорорганические соединения (ФОС). Раньше в клинике применялся фосфакол, но теперь он не применяется. Производные ФОС применяются в качестве: инсектицидов и как боевые отравляющие вещества

Карбохолин (0.5% раствор) и **пилокарпин** (1% или 0.5% растворы) применяются для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Действие на бронхи представляет собой побочное действие препаратов: на сердце оказывается побочное действие в виде замедления частоты сердечных сокращений. Этот эффект можно использовать в кардиологии при тахиаритмиях.

Прозерин используется при старческих и послеоперационных атониях (атония мочевого пузыря, атония кишки). Кроме того, препараты вызывают соко - и потогонный эффект. Это используется в практике врачей-токсикологов для устранения ядов из организма, так как яды могут выводится не только с мочой или калом, но и с потом.

Бывают случаи отравления этими препаратами при передозировке, например, в глазной клинике применяется карбохолин в концентрации 0.5%, а парентерально его можно вводить в концентрации 0.05%. При случайном неправильном введении можно получить отравление: резкое снижение АД, сильнейшие спазмы внутренних органов.

Меры помощи при отравлении: при отравлении холиномиметиками, или веществами содержащими мускариноподобные вещества назначают м-холинолитики (атропин).

ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ, то есть антихолинестеразные средства, имеющие ингибирующее действие на холинэстеразу, что приводит к накоплению эндогенного медиатора - ацетилхолина, которые в итоге будет возбуждать м-холинреактивные системы, а также н-холинореактивные системы. Более важен эффект возбуждения н-систем: повышение тонуса скелетных мышц, поэтому прозерин и др. препараты часто применяют в клинике нервных болезней при лечении миастении. Показания к применению антихолинестеразных препаратов обратимого типа действия также как и показания к применению м-холиномиметиков прямого типа действия:

- в офтальмологии: для снижения внутриглазного давления при глаукоме
- в гастроэнтерологии для снижения кислотности и моторики желудка
- в кардиологии при аритмиях
- в акушерстве и гинекологии как препараты обладающие утеростимулирующим действием

ПРЕПАРАТЫ НЕОБРАТИМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ (НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ) имеют токсикологическую значимость. В настоящее время отравления, особенно фосфорорганическими соединениями, занимают лидирующее место. Нужно помнить, что при необратимом ингибировании холинэстеразы, накопление ацетилхолина приводит к возбуждению м - и н-холинреактивных систем: возникает коллаптоидное состояние, вследствие резкого снижения кровяного давления. У больного наблюдаются судороги. На всех стадиях отравление наблюдается гипоксия. ФОС, кроме того, обладают общетоксическим, прямым возбуждающим на м-систему действием.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ ОБРАТИМОГО ДЕЙСТВИЯ:

необходимо назначить препараты, которые будут блокировать мускарино - и никотиночувствительные системы. Назначают м - и н-холинолитики (например, бензогексоний).

ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОС:

применение м - холинолитиков: атропин 0.1% подкожно, внутримышечно или внутривенно. На одном атропине можно достичь стабилизации АД, работы сердца. Однако судороги атропин не устраняет.

Назначение реактиваторов холинэстеразы. Они освобождают связь препарата с холинэстеразой: дипироксим (10% раствор) - работает преимущественно на периферии, диэтиксим - действует на ЦНС (холинэстеразу мозга)

Так как необходимо ввести свежую холинэстеразу то переливают свежую кровь

назначение препаратов активирующих микросомальные ферменты печени: 40% раствор глюкозы, барбитураты (фенобарбитал)

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ РЕФЛЕКТОРНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ возбуждают рефлекторно жизненно важные центры за счет возбуждения н-холинорецепторов каротидного синуса, что приводит к рефлекторному возбуждению дыхательного центра. Их применение весьма ограничено, поскольку, как правило, нарушения угнетения дыхания связывалось с действием препаратов угнетающего типа, и при этом страдает рефлекторная активность. Поэтому эти препараты назначают при сохраненных рефлексах: при отравлении СО, при асфиксии новорожденного.

Также дыхательные аналептики входят в состав таблеток для отвыкания от курения (Табекс, Лобексин) - содержат цититон, лобелин. Эти вещества, подобно никотину, возбуждают н-холиночувствительные системы, и потом, внутренний эффект подобен действию никотина, а внешне эффект проявляется в отвыкании от курения

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Каковы побочные эффекты и противопоказания реактиваторов холинэстеразы?
- Каковы побочные эффекты холиноблокаторов?
- Каковы симптомы при отравлении холиномиметиками и реактиваторами холинэстеразы?

Тема: №3 Средства влияющие на эфферентную иннервацию. Адренергические средства.

Цель: Ознакомить студентов со средствами, влияющими на эфферентную иннервацию. Ознакомить студентов с адренергическими средствами.

Тезисы лекции:

Адренергическая нервная система играет важную роль при различного рода опасных или стрессовых ситуациях, когда организм вынужден защищаться. При этом мы может отметить наиболее яркие эффекты: усиление, учащение работы сердца, повышение артериального давления, отмечается вазоконстрикция, усиливаются гликолитические процессы то есть повышается сахар, расширяются зрачки и т.д. Таким образом наблюдаются реакции направленные на преодоление опасной ситуации или стресса. В настоящее время установлено, что медиатором симпатических нервных волокон является норадреналин и лишь в 3-5% выделяется адреналин. Адреналин и норадреналин называют катехоламинами.

Норадреналин синтезируется в окончаниях симпатических нервных волокон. Синтез продолжается 12 дней. Часть выделенного медиатора вступает в связь с биохимическими структурами, с тем чтобы импульс перешел на исполнительный орган, вторая часть возвращается на пресинаптическую мембрану и депонируется там, третья взаимодействует с ферментами - моноаминооксидазой и катехолметилтрансферазой - это ферменты, ингибирующие медиатор, разрушающие его.

Адренорецепторы. Различают 2 типа адренорецепторов: альфа (делятся на 1 и 2), и бета, которые также делятся на 1 и 2. Альфа1-адренергические системы воспринимают

возбуждающие импульсы по отношению к **сосуду** - наблюдается вазоконстрикция, бета2 адренергические рецепторы - тормозные (при этом наблюдается расширение сосудов).

Локализация альфа1-адренреактивных систем: периферические сосуды кожи, слизистых, почек, скелетных мышц, органов брюшной полости, трабекулах селезенки. Альфа2-тормозные рецепторы находятся на пресинаптических мембранах,

Бета1-адренорецепторы находятся в **миокарде**, при их возбуждении отмечается усиление и учащение сердечной деятельности, повышается сердечный выброс, но при этом увеличивается потребность миокарда в кислороде. Бета2-рецепторы локализованы в: **сосудах жизненноважных органов**: мозга, сердца, скелетных мышц (эти сосуды являются периферическими), а также в гладкой мускулатуре бронхов.. Бета2-адренорецепторы выполняют тормозную функцию: **бронхи** расширяются, происходит **угнетение** сократительной способности **матки**, (поэтому бета2-адреномиметики применяются в акушерской практике как токолитики), при возбуждении бета2-адренорецепторов наблюдается усиление гликогенолиза и гликолиза.

Антиадренергические средства (адреноблокаторы) делятся на 3 группы: средства, блокирующие альфа-адренорецепторы, бета-адренорецепторы и вместе - альфа и бетаадренорецепторы.

АЛЬФА1-АДРЕНОМИМЕТИКИ. Типичным представителем этого ряда является норадреналина гидротартрат. Подобно медиатору он оказывает прямое возбуждающее действие на альфа1- адренорецепторы, что приводит к вазоконстрикции и повышению давления. Однако при подкожной или внутримышечной инъекции он вызывает сильнейшую вазоконстрикцию в месте инъекции, что приводит к некрозу, поэтому норадреналина гидротартрат вливают в литре изотонического раствора (в глюкозе) - допускается 0.1% или 0.2% растворы. Таким образом, норадреналин применяют для немедленного повышения кровяного давления при значительном его снижении (травматический шок, отравления ганглиоблокаторами, сосудистом коллапсе и т.п.). К препаратам этого ряда принадлежат мезатон, фетанол, они значительно хуже подвергаются инактивации в организме, поэтому их можно применять и подкожно и внутримышечно и внутривенно и даже в таблетках. Для местного применения используются санорин, нафтизин которые сужая сосуды уменьшают отек слизистой носа при ринитах.

АЛЬФА2АДРЕНОМИМЕТИКИ. Сюда относится клофелин. У этого препарата 2 мишени:

- альфа2рецепторы сосудодвигательного центра,
- окончания симпатических нервов.

Возбуждая альфа2-адренорецепторы гипоталамуса, клофелин уменьшает поток сосудосуживающих импульсов, усиливает депрессорное влияние. Возбуждая альфа2адренорецепторы на пресинаптических мембранах в нервных окончаниях, препарат тормозит выделение медиаторов, использование обоих этих эффектов позволяет применять препарат не только для лечения гипертонической болезни, но и для купирования кризов. Если препарат используется для купирования криза, необходимо разбавить ампулу в 20 мл изотонического раствора так как при передозировке (если забыли разбавить) клофелин проявляет миметическое действие. Препарат потенциирует действие снотворных, наркотиков, алкоголя.

БЕТА АДРЕНОМИМЕТИКИ. Наибольшую ценность среди бета-адреномиметиков представляют вещества, которые действуют на уровне сосудов жизненноважных органов, на уровне бронхов и на уровне матки. Типичным бронхолитиком является изадрин, сюда же относятся сальбутамол, солутан, и др. Эти препараты возбуждая бета2-адренорецепторы бронхов расширяют бронхи. Изадрин применяют в виде таблеток для рассасывания и 0.5% раствор для ингаляций.

Непрямые адреномиметики. Механизм действия - под влиянием непрямых адреномиметиков облегчается выброс медиатора связанного с белком, непрямые адреномиметики тормозят возврат медиатора в пресинаптической мембране, повышают чувствительность рецепторов к медиатору, ингибируют моноаминооксидазу (МАО), разрушающую медиатор. При использовании адреномиметиков непрямого типа действия в синаптической мембране накапливается медиатор - норадреналин, который проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное возбуждающее действие на сосудодвигательный центр. Однако при частом применении препаратов этого ряда наблюдается снижение и даже полное отсутствие эффекта в связи с опустошением пресинаптической мембраны (нет медиатора, нужно ждать 12 дней, пока не синтезируется еще медиатор). Показания - гипотония, бронхиальная астма, коллапс, аллергические риниты, отравления, сопровождающиеся понижением уровня АД. Эфедрин вводят всеми путями. Сиднокарб, сиднофен обладают более выраженным действием по сравнению с эфедрином на ЦНС. При этом наблюдается уменьшение чувства утомления, улучшается и повышается настроение, работоспособность то есть это стимулятор, допинг для ЦНС. Однако у 15% испытуемых наблюдается обратный эффект. При длительном применении препаратов они вызывают тахифилаксию (истощение резервов).

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Какие типы адренорецепторов вы знаете?
- Какие препараты относятся к «адреномиметическим средствам»?
- Какие препараты относятся к «адреноблокирующим средствам»?

Кредит №4

Тема:№1 Снотворные средства. Анальгетики

Цель: Ознакомить студентов со свойствами снотворных средств, их побочными эффектами, а также с мерами помощи при отравлении ими.

Ознакомить студентов с наркотическими анальгетиками. представление о лекарственных средствах, обладающих анальгетическими свойствами, мерами помощи при отравлении наркотическими анальгетиками.

Тезисы лекции:

Снотворные средства способствуют засыпанию. Различают медленный сон и быстрый сон. Дефицит медленного сна приводит к хронической усталости, а недостаточность быстрого сна – причина возбудимости и раздражительности. Различают следующие нарушения сна - трудное засыпание, пробуждение во время сна, раннее пробуждение. При назначении снотворных средств учитывают нарушения сна: при трудном засыпании назначают короткодействующие средства (зопиклон, зольпидем), в остальных случаях длительно действующие препараты.

Снотворные делят на:

- наркотического типа действия (барбитураты) – фенобарбитал
- ненаркотического действия –бензодиазепины (нитразепам, феназепам, сибазон).

Механизм действия- эти препараты активизируют влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС. ГАМК – это медиатор торможения ЦНС.

Барбитураты медленно выводятся из организма (кумулируют), нарушают структуру медленного сна. Поэтому человек тяжело пробуждается, чувствует себя вялым (синдром последействия). Барбитураты стимулируют ферменты печени, поэтому могут применяться

для активизации антитоксической функции печени. Барбитураты вызывают зависимость, т.е. действуют наркотически.

Бензодиазепины мало нарушают структуру сна, также стимулируют влияние ГАМК в ЦНС, т.е. тормозят ЦНС. Пробуждение легкое после бензодиазепинов, но отмечается вялость, мышечная слабость, головокружение. Возможна зависимость (наркотическое действие) и привыкание (снижение эффекта).

Все снотворные средства оказывают разнообразные эффекты: при малых дозах – успокаивают (седативный), при увеличении дозирования – противосудорожный эффект, дальнейшее увеличение приведет к снотворному действию.

При систематическом применении снотворных развивается привыкание, возможно - пристрастие, возможна идиосинкразия - повышенная чувствительность (особенно к барбитуратам). Снотворные понижают тонус и перистальтику ЖКТ.

Отравления.

Тяжелые отравления развиваются при приеме 10-20-кратных доз снотворного. При этом наблюдается глубокий сон, переходящий в наркоз. Наступает угнетение дыхания, резко снижается давление (так как угнетается сосудодвигательный центр и сократительная активность миокарда, уменьшается передача сосудосуживающих импульсов по симпатическим нервам). Смерть наступает от паралича дыхательного центра. При отравлениях назначают аналептики прямого действия («оживляющее» действие), но они повышают потребность мозга в кислороде и могут вызвать судороги, поэтому практически их не применяют. Промывают желудок, подают кислород.

Ненаркотические анальгетики - синтетические вещества, характеризующиеся обезболивающими свойствами, противовоспалительным и жаропонижающим действием. В отличие от наркотических анальгетиков не вызывают состояния эйфории и пристрастия.

Классификация. По химической природе:

1. Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия.
2. Производные пиразолона: анальгин, бутадион.
3. Производные индолуксусной кислоты: индометацин.
4. Производные анилина - фенацетин, парацетамол, панадол.
5. Производные алкановых кислот - бруфен, вольтарен (диклофенак натрия).
6. Производные антраниловой кислоты (мефенамовая и флуфенамовая кислоты).
7. Прочие - натрофен, пироксикам, димексид, хлотазол.

Все эти препараты обладают следующими эффектами:

- Анальгетическим
- Жаропонижающим
- Противоспалительным

Показания к применению

1. Для обезболивания (для лечения головной, зубной боли, для премедикации).
2. Как жаропонижающее
3. Для лечения воспалительного процесса, часто при заболеваниях двигательного аппарата, - миозиты, атриты, артрозы, радикулиты, плекситы
4. Десенсибилизирующие при аутоиммунных заболеваниях - коллагенозах, ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

Механизм анальгетического действия связан с противовоспалительным действием, т.к. влияют на образование простагландинов. Механизм анальгезии связан с угнетением циклооксигеназ и уменьшения образования простагландинов - профакторов воспаления. Количество их уменьшается, уменьшается отек, уменьшается сдавление чувствительных нервных окончаний. Другой механизм действия связан с влиянием на передачу нервного

импульса в центральную нервную систему. По этому пути работают сильные анальгетики. Центральные механизмы действия влияния на передачу импульса есть у следующих препаратов: анальгин, парацетамол, напроксин.

Ненаркотические анальгетики снижают только повышенную температуру. Поэтому жаропонижающие применяют при температуре больше 39 градусов (для ребенка выше 38.5).

Побочные эффекты ненаркотических анальгетиков. Так как они работают через простагландины, наблюдаются положительные и отрицательные эффекты:

Ульцерогенный эффект - объясняется тем, что препараты уменьшают количество простагландинов в слизистой желудочно-кишечного тракта, которые нужны для стимуляции образования муцина (слизи), снижения секрецию соляной кислоты, гастрина, секретина. При угнетении выработки простагландинов, уменьшается синтез защитных факторов желудочно-кишечного тракта.

При использовании ненаркотических анальгетиков выражено влияние на свертывание крови, что может провоцировать кровотечение. Наиболее выражено это действие у аспирина, поэтому его используют как антиагрегант при лечении стенокардии, инфаркта миокарда и т.п. У некоторых препаратов есть фибринолитическая активность - индометацин, бутадион.

Ненаркотические анальгетики могут провоцировать аллергические реакции (кожная сыпь, ангоиневротический отек, приступ бронхоспазма).

При лечении производными пиразолона может наблюдаться угнетение кроветворения (агранулоцитоз, тромбоцитопения). Значительно чаще оно вызывается бутадионом. Поэтому при систематическом приеме пиразолоновых препаратов необходим тщательный контроль за кровью.

Наркотические анальгетики. Наркотики обладают сильной анальгетической активностью, при первом введении вызывают эйфорию, при повторном - явление лекарственной зависимости. Отличаются от ненаркотических анальгетиков силой эффекта, с другой стороны ненаркотические анальгетики не вызывают лекарственной зависимости.

Классификация наркотических анальгетиков:

производные алкалоидов опия (морфин, омнопон, кодеин, этилморфина гидрохлорид).
Производные дифенилпиперидина (промедол, фентанил).
Производные бензоморфина (пентазоцин, ликсир)
Разнообразные по химической природе вещества: трамал, деларин, нальбуфин имодиум

Механизмы анальгетического действия наркотических анальгетиков.

- Нарушается передача болевого импульса
- нарушение интеграции болевого импульса
  - нарушение интеграции (эмоциональная оценка боли)

Во всех этих путях передачи, интеграции оценки боли медиаторами являются специфические пептиды - эндорфины и энкефалины, они обеспечивают эффект обезболивания, связываясь с опиатными рецепторами. Увеличение медиаторов (агонистический эффект) приводит к торможению, уменьшению боли.

Морфин является агонистом опиатных рецепторов, повторяя эффект эндорфинов, энкефалинов, и способствует выбросу эндорфинов из пресинаптической мембраны, то есть и у морфина есть непрямое действие. Эндорфины и энкефалины разрушаются ферментом энкефалиназой. Непрямой эффект морфина связан с угнетением энкефалиназы. Есть различные виды опиатных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма. Мю-рецепторы объясняют следующие эффекты наркотиков - супраспинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания, физическую зависимость. Через каппа-рецепторы - реализуется спинальная анальгезия, миоз, седативные эффекты. Опиатные рецепторы находятся на путях проведения боли, но не только - также во многих нервных окончаниях, в афферентных окончаниях, в

кишечнике (лоперамид или имодиум действует как раз на опиатные рецепторы кишечника, применяется при поносе).

Одной из задач современной фармакологии является создание анестетических препаратов, которые бы больше влияли на каппа, а не на мю-рецепторы (то есть меньше вызывали физическую зависимость и угнетение дыхания).

Налорфин является агонистом-антагонистом, поэтому на абстинентный синдром он может влиять, а может не влиять. Полным антагонистом - антидотом морфина является налоксон, может применяться при остром отравлении морфином, у наркомана будет провоцировать абстиненцию.

Центральные эффекты морфина: на кору, подкорку и на уровне спинного мозга, морфин действует на эти центры мозаично. Кора: центры удовольствия, радости активизируются введением наркотика, а центры неудовольствия, переживаний угнетаются. За счет этого формируется психическая зависимость. Действие на подкорку - морфин возбуждает центр вагуса (брадикардия) и центр глазодвигательного нерва (миоз). Угнетает дыхательный и кашлевой центр. На рвотный центр действует в 50% случаев. На сосуды морфин и его аналоги действуют в токсических дозах, угнетают сосудодвигательный центр, снижая АД (морфиновый шок). Действие на гипоталамус проявляется в снижении температуры, повышением продукции пролактина (соматотропного гормона), снижение гонадотропина и андрогена, угнетении полового поведения, повышение сахара в крови, гистаминоблокатор.

Периферические эффекты морфина связаны с центральными. Самым главным периферическим эффектом морфина является спазмогенный: повышение тонуса гладких мышц бронхов и ЖКТ, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей (могут использоваться свечи с экстрактом опия при поносах).

Меры помощи при остром и хроническом отравлении: при остром отравлении морфином и опиатами необходимо ввести его полный антагонист-агонист. Кроме того, вводят атропин, чтобы устранить вагусные эффекты и спазмолитики для предотвращения разрыва мочевого пузыря, и предотвращения вагусных влияний на бронхи (бронхоспазм). Если интервал между введением морфина и оказанием помощи меньше 2- часов тогда имеет смысл сделать промывание желудка марганцовкой (она окисляет морфин и опиаты) - в результате рециркуляции морфин в больших количествах поступает в просвет ЖКТ, где его и необходимо обезвредить. При хроническом отравлении морфином ведущим моментом является борьба с абстинентным синдромом. Абстинетный синдром проявляется через несколько часов - сначала это слезотечение, потом проявляются боли в эпигастральной области, тремор. Происходит активация адренергических процессов: повышение АД, через сутки - двое, учащение дыхания, боли в икроножных - мышцах. Это бум катехоламинов, поэтому используются при лечении бета-адреноблокаторы, нейролептики, центральные м - холинолитики. При абстиненции возникает страх, тревожность, беспокойство.

Сегодня наркомания становится очень серьезной проблемой, поскольку отсутствуют эффективные методы борьбы и лечения, а ввоз наркотиков увеличивается. Определенный контингент наркоманов возникает за счет людей, которым наркотик был, назначен направлено (так как даже однократное введение может привести больного к физической зависимости).

Показания к применению наркотиков.

1. Для устранения боли у онкологических больных.
2. В послеоперационный период для устранения болевого синдрома, предупреждения шока.
3. При инфаркте миокарда (в предынфарктном состоянии) и при травматическом шоке.
4. При кашле рефлекторного характера, если у больного травма грудной клетки
5. Для обезболивания родов

6. При коликах - почечной - промедол (так как он не влияет на тонус мочевыводящих путей), при желчной колике - ликсир. Кодеин можно использовать как противокашлевое средство, если имеет место сухой изнурительный кашель при коклюше, при тяжелой форме бронхита или пневмонии

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какова классификация снотворных средств?
2. Какие требования предъявляются к снотворным средствам?
3.Какие фармакологические эффекты характерны для производных бензодиазепина?
4. Каковы особенности анальгетиков?
5. Каков механизм действия морфина?
6. Каков механизм действия ненаркотических анальгетиков?

Тема №5 Психотропные средства.

Цель: Дать представление о психотропных средствах и их фармакологических свойств.

Тезисы лекции:

Основные нейромедиаторы/нейромодуляторы центральной нервной системы (норэпинефрин, серотонин, допамин, ацетилхолин, аминокислоты, пептиды, пурины и др.), их роль в регуляции различный функций ЦНС. Влияние лекарственных веществ на различные этапы синаптической передачи.

Психотропные средства

Классификация психотропных средств, медико-социальное значение их открытия и широкого внедрения в практику.

Психотропные средства, угнетающие ЦНС

Антипсихотические средства

Хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, галоперидол, хлорпротиксен, сульпирид, клозапин, рисперидон, оланзапин.

Классификация. Механизм действия. Основные фармакологические эффекты. Сравнительная характеристика препаратов. Антипсихотические средства с выраженным седативным, активирующим и антидепрессивным действием. Применение. Основные побочные эффекты нейролептиков и их фармакологическая коррекция. Средства, редко вызывающие и практически не вызывающие экстрапирамидных расстройств – «атипичные» нейролептики, их особенности.

Анксиолитики (транквилизаторы)

Диазепам, феназепам, медазепам, буспирон, оксазепам, альпрозолам, флумазенил.

Определение. Отличие от нейролептиков. Классификация. Основные фармакологические эффекты производных бензодиазепина. Возможные механизмы действия. Понятия о бензодиазепиновых рецепторах, влияние на ГАМК-ергические процессы. Сравнительная характеристика препаратов из разных групп. Дневные транквилизаторы. Вещества разного химического строения (буспирон).

Показания к применению. Побочные эффекты. Возможность развития лекарственной зависимости.

Седативные средства

Дексмедетомидин, препараты валерианы, настойка пустырника, натрия бромид.

Механизм действия. Основные фармакологические эффекты. Показания к применению. Побочные эффекты.

Нормотимические средства. Лития карбонат.

Основные фармакологические эффекты. Применение. Побочные эффекты

Средства, стимулирующие ЦНС

Антидепрессанты. Амитриптилин, пиразидол, флуоксетин, венлафаксин, пароксетин, сертралин, миртазепин.

Общая характеристика. Классификация. Механизм действия. Влияние на адренергические процессы, серотонинергические и дофаминергические процессы в ЦНС. Основные фармакологические эффекты. Сравнительная характеристика препаратов. Особенности механизма действия мапротилина, пиразидола и тразодона. Применение. Побочные эффекты.

Психостимулирующие средства. Кофеин, мезокарб.

Классификация. Механизм действия. Характеристика психостимулирующего эффекта. Сравнительная характеристика препаратов. Кофеин, влияние на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, диурез, обмен веществ.

Показания к применению психостимуляторов. Побочные эффекты. Возможность развития лекарственной зависимости.

Актопротекторы и общетонизирующие средства

Бемитил, экстракт элеутерококка, настойка женьшеня.

Влияние на ЦНС. Показания к применению.

Ноотропные средства. Пирацетам, гопантеновая кислота, глицин.

Определение. Особенности механизма действия. Влияние на метаболические процессы в ЦНС, высшую нервную деятельность (процессы обучения и памяти), мозговое кровообращение. Антигипоксическое действие.

Ноотропные препараты ГАМК-ергической природы, производные витаминных препаратов и др. Показания к применению, побочные эффекты.

Аналептики. Бемегрид, кофеин-бензоат натрия, камфора, сульфокамфорная кислота и прокаин.

Классификация. Общая характеристика аналептиков. Механизмы стимулирующего действия на ЦНС. Влияние на дыхание и кровообращение. Сравнительная характеристика препаратов. Применение. Побочные эффекты.

Транквилизаторы -один из самых популярных классов лекарственных средств. 90%людей в развитых странах эпизодически принимают транквилизаторы, 20% -лечатся ими постоянно. Использование транквилизаторов растет из года в год. Транквилизаторы уменьшают волнение, беспокойство, аффективную насыщенность переживаний и захваченность ими, устраняют страх, тревогу, агрессию. Повышают устойчивость к стрессу, улучшают адаптацию при конфликтной и экстремальной ситуациях. Придают больным неврозом выдержку и самообладание. Транквилизаторы являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, ассоциированных как аллостерические центры с ГАМК-рецепторами типа *А*в коре больших полушарий, лимбической системе, полосатом теле, гипоталамусе, таламусе, ретикулярной формации, мозжечке, спинном мозге. Гликопротеиновый мультирецепторный комплекс $ГАМК_А$-субъединицы рецептора возрастает частота открытий хлорных каналов в мембране нейронов. Повышенный вход ионов хлора вызывает гиперполяризацию мембраны, что уменьшает освобождение возбуждающих нейромедиаторов.β- иα).В различных областях ЦНС рецепторы могут иметь неодинаковую композицию субъединиц. Современные представления о структуре и функции бензодиазепиновых рецепторов стали возможными благодаря широкому внедрению методов клони-рования, генной инженерии, радиолигандного анализа, иммуногистохимических исследований. Участок связывания бензодиазепиновых лигандов локализован на N-концевомвнеклеточном домене$_1$-субъединицы, сигнал на активный центр $ГАМК_А$$\gamma$-рецептора передается при участи и$_2$- субъединицы. Бензодиазепиновые рецепторы, выполняя функцию

модуляторов, усиливают кооперацию ГАМК с $ГАМК_А$-рецепторами. Установлены эндогенные лиганды бензодиазепиновых рецепторов.

Транквилизаторы хорошо всасываются при приеме внутрь, хотя их липофильность может отличаться в 50раз. Участвуют в энтерогепати-ческой циркуляции. Связь с белками крови составляет 70-99%.Препараты создают в спинномозговой жидкости такую же концентрацию, как в крови, хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко. Биотрансформация бензодиазепиновых транквилизаторов сопровождается продукцией активных метаболитов с длительным периодом полуэлиминации.

Транквилизаторы противопоказаны при миастении, глаукоме, дыхательной недостаточности, нарушениях дыхания во сне, беременности, грудном вскармливании, в детском возрасте. Тофизопам, кроме того, не применяют при психомоторном возбуждении, раздражительности, агрессивности.

Седативные средства. Седативные средства усиливают процессы торможения и ослабляют процессы возбуждения в коре больших полушарий, регулируют высшую нервную деятельность и другие функции ЦНС, потенцируют эффекты снотворных, анальгезирующих и других нейротропных успокаивающих средств, облегчают наступление естественного сна, не вызывая миорелаксацию, атаксию, психическую и физическую зависимости. Название седативные средства происходит от латинского слова *sedatio* - успокоение.

Несмотря на наличие современных транквилизаторов врачи продолжают назначать седативные средства для терапии невротических состояний в амбулаторной практике в связи с хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. В норме высшая нервная деятельность протекает в условиях равновесия процессов возбуждения и торможения. Работоспособность коры больших полушарий зависит от их силы и подвижности. Превышение естественного предела силы, уравновешенности и подвижности приводит к невротическому состоянию. Как правило, невроз возникает на фоне ослабления процесса торможения или усиления процесса возбуждения. Бромиды потенцируют торможение, а снотворные средства уменьшают возбуждение.

Растительные седативные средства

В медицинской практике используют препараты валерианы, пустырника, шлемника и пассифлоры.

Валериана ослабляет судороги, вызванные у экспериментальных животных стрихнином и бруцином, потенцирует действие снотворных средств, нейролептиков и транквилизаторов. Клиническое значение имеет влияние валерианы на сердечно-сосудистую систему. Ее препараты усиливают сердечные сокращения, препятствуют тахикардии, обладают противоаритмическими свойствами, расширяют коронарные сосуды и улучшают кровоснабжение сердца, снижают АД, оказывая миотропное спазмолитическое влияние на артериолы.

Настой корня и корневища, настойку,' жидкий и густой экстракты валерианы применяют при невротических состояниях, истерии, бессоннице, мигрени. Препараты валерианы показаны также при терапевтической патологии - кардионевpозе, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, стенокардии, гипертонической болезни, климактерических расстройствах, заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся спастической болью.

Лучшая лекарственная форма - настой корня и корневища валерианы из расчета б-10 г на стакан воды. Настой принимают по 1-2 столовых ложки в течение дня. Дозу увеличивают в то время суток, когда больной испытывает наибольшее волнение. Густо й экстракт валерианы в таблетках удобен для быстрого приема.

Седативный эффект валерианы появляется через 15-20 минут, длительность курса терапии - 10 дней. Препараты валерианы не кумулируют.

Валериана входит в состав комбинированных седативных средств
Иллюстративный материал: электронный слайд
Литература: Приложение-1
Контрольные вопросы (обратная связь):
1. Какие группы психотропных препаратов существует?
2. Механихм действия нейролептиков.
3. Побочные действия анксиолитиков.
4. Побочные действия нейролептиков..
5. Объясните понятие - последействие препаратов?
6. Классификация антидепрессантов.

Тема: №6. Средства, влияющие на иммунную систему
Цель: Ознакомить студентов с средствами влияющих на иммунную систему.
Тезисы лекции:

Иммунитет - наша естественная защита от инфекций. Вакцины, помогающие приобрести иммунитет к определенным инфекционным болезням. Лекарства, способные усиливать или подавлять наш иммунитет. Лекарства, помогающие бороться с аллергией.

Еще в древности в Египте и Греции за чумными больными ухаживали люди, прежде переболевшие чумой: опыт показывал, что они уже не подвержены заражению.

Нормальное состояние внутренней среды организма является залогом правильного функционирования клеток, не общающихся напрямую с внешним миром. А такие клетки образуют большинство наших внутренних органов. Внутреннюю среду составляют межклеточная (тканевая) жидкость, кровь и лимфа, а их состав и свойства во многом контролирует иммунная система.

Иммунитет (от латинского immunitas освобождение, избавление) - защита организма от внешних и внутренних биологически активных агентов (антигенов), направленная на сохранение постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма. Другими словами, это невосприимчивость организма к инфекционным агентам и веществам, обладающим антигенными свойствами.

Иммуностимуляторы - средства, повышающие иммунитет.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) - средства, которые подавляют иммунную систему).

Иммунотропные средства - это препараты природного, синтетического происхождения или полученные методом генной инженерии, усиливают (иммуностимуляторы) или ослабляют (иммунодепрессанты, иммуносупрессоры) иммунную систему организма.

Иммунная система человека обеспечивает защиту при инфекциях, опухолях, действия токсинов и в известной степени при травмах и включает специфическую и неспецифическую части.

Специфическая иммунная система представлена иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоциты), которые содержатся в вилочковой (вилочковой) железе (тимус), лимфатических узлах, костном мозге и селезенке. Она обеспечивает защиту организма при будущем контакте с микроорганизмами, их токсинами и др.

Неспецифическая иммунная система включает микро- и макрофаги и гуморальные защитные факторы (интерферон, лизоцим и т.п.) и обеспечивает немедленный ответ на вторжение конкретного микроогранизму.

Угнетение иммунной системы усиливает развитие патологического процесса, поскольку защитные механизмы не могут противостоять повреждению; на фоне сниженного иммунитета могут возникать суперинфекции и опухоли.

Примером такого состояния является синдром приобретенного иммунодефицита (СШД).

Повышение иммунного ответа может спровоцировать развитие гипериммунных болезней (автоалергийни и аутоиммунные) и отторжение трансплантатов.

Аутоиммунные расстройства возникают, когда организм вырабатывает антитела не против внешних факторов, а против собственных тканей. Ошибочная реакция может быть направлена на отдельные органы (например, на щитовидную железу - аутоиммунный тиреоидит) или вызвать генерализованное повреждение (миастения, системная красная волчанка, рассеянный склероз и т.д.).

Иммуностимуляторы - средства, повышающие иммунитет

Тималин - иммуностимулирующее средство, которое получают С вилочковой железы животных.

Стимулирует реакцию клеточного иммунитета, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз.

Показания к применению: острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, ожоги, трофические язвы, угнетение иммунитета после сеансов лучевой и химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и на фоне других болезней.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Пирогенал - иммуностимулятор, продукт жизнедеятельности микроорганизмов. После его введения повышается температура тела, стимулируется лейкопоэз, подавляется развитие рубцов, улучшается восстановление нервной ткани и др. Активность препарата измеряется в минимальных пирогенных дозах (МПД). 1 МПД - количество вещества ", которая при введении кроликам повышает температуру тела на 0,6 градусов и более.

Показания к применению: стимуляция восстановительных процессов после поражений и заболеваний ЦНС и периферической нервной системы, рассасывания патологических рубцов после ожогов, травм, спаек, в составе комплексной терапии пациентов с тяжелыми и затяжными инфекционными болезнями, хроническими воспалительными болезнями женских половых органов, комплексное лечение сифилиса и аллергических болезней.

Побочные эффекты: головная боль, рвота, боль в пояснице.

Противопоказания: острая лихорадка при любых болезнях, период беременности.

Больным сахарным диабетом и артериальной гипертензией препарат назначают в сниженных дозах и повышают ее постепенно в зависимости от реакции.

Продигиозан - иммуностимулятор бактериального происхождения, стимулирует специфическую и неспецифическую устойчивость организма, активирует образование Т-лимфоцитов и интерферона, функцию коры надпочечников.

Показания к применению: угнетение иммунитета на фоне хронических воспалительных процессов, ожогов, лучевой болезни и тому подобное.

Побочные эффекты: головная боль, боль в пояснице, слабость.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) - средства, подавляющие иммунную систему

Подавляют иммунную систему цитостатики (см. "Противоопухолевые препараты»), глюкокортикоиды (см. "Гормоны коры надпочечников"), антагонисты пурина (азатиоприн, меркаптопурин).

Азатиоприн (имуран, азамун, азанин, азапрес, имурель, тиоприн) - иммунодепрессант, который обнаруживает цитостатическое действие. В высоких дозах угнетает функцию костного мозга.

Показания к применению: профилактика реакции отторжения трансплантата (пересаженной ткани или органа), тяжелое течение ревматоидного артрита, гепатит, системная красная волчанка и другие коллагенозы.

Побочные эффекты: вторичные инфекции, анемия, лейкопения, тошнота, рвота, боль в суставах и мышцах и тому подобное.

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Препараты, подавляющие иммуногенез.
2. Препараты тимуса, стимулирующие Т-лимфоцитарную систему.
3. Иммуностимуляторы растительного происхождения.

Тема: №7. Антибиотики (1-часть)

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными средствами.

Тезисы лекции:

1. 1929-А.Флеминг открыл пенициллин
2. 1944-З.Ваксман открыл стрептомицин (противотуберкулезное)
3. 1942-З.В.Ермольева получила первый отечественный пенициллин

Классификация: Антибиотики: (антибактериальные средства)

По источнику получения	биосинтетические полусинтетические синтетические (синтетические антибактериальные средства)-сульфаниламиды, фторхинолоны	
По химическому строению	β-лактамы тетрациклины макролиды, азалиды полимиксины аминогликозиды	
По характеру антибактериального действия	бактериостатические	макролиды тетрациклины левомицетин
	бактерицидное	пенициллин цефалоспорины полимиксин аминогликозиды все β-лактамы азитромицин рифампицин нистатин
По механизму антибактериального действия	нарушение синтеза клеточной стенки	β-лактамы карбапенемы гликопептиды
	нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	полимиксины
	нарушение синтеза РНК	рифампицин

	нарушение синтеза белка на уровне рибосом	тетрациклины левомицетин макролиды азалиды аминогликозиды линкозамиды
По спектру действия	широкого спектра действия	цефалоридин
	ограниченного спектра действия	пенициллины
	узкого спектра действия	

β-лактамы

- пенициллины (биосинтетические, полусинтетические)
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

Механизм действия:

- угнетение синтеза пептидогликана клеточной стенки в период митоза.

Биосинтетические (естественные) пенициллины.

бензилпенициллин

- действует на Г+ кокки, Г- кокки, клостридии, возбудителя сибирской язвы, haemophilus, c. diphtheriae, трепонемы и боррелии
- действует только на стаффилококки, не продуцирующих β-лактамазу эффективен при внутривенном и внутримышечном введении
- не проникает через ГЭБ, но проникновение возможно при менингитах
- не кислотоустойчив (нельзя принимать внутрь)
- малоэффективен при частом применении (снижается эффективность за 5 суток)

бициллин-1

- МПК в течение 7-10 дней

бициллин-5

- бициллин-1 200000 ЕД+новокаиновая соль бензилпенициллина 300000 ЕД
- вводится 1 раз в месяц – лечение сифилиса

феноксиметилпенициллин

- не разрушается в кислой среде желудка (эффективен при приеме внутрь)

Полусинтетические пенициллины

ампициллин

- ШСД (+кишечная группа)
- прием внутрь, парентерально
- неустойчив к β-лактамазе

амоксициллин

- устойчив к β-лактамазе (+стаффилококк, продуцирующий β-лактамазу)

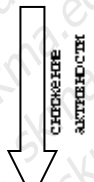
оксациллин

- внутрь (кислотоустойчив)
- принимают 4 раза в сутки

карбенициллина динатриевая соль

Азлоциллин

действует на P.aeruginosa



мезлоциллин
карбенициллин

Ингибиторы β-лактамазы:

- клавулановая кислота (+амоксициллин=аугментин)
- сульбактам
- тазобактам

Ампициллин+оксациллин=ампиокс

3) цефалоспорины

a. первого поколения	широкий спектр действия – действуют практически на все м/о бактерицидное действие препараты: цефалоридин, цефалексин (цепорекс)
b. второго поколения	• действуют также на Enterobacteriae • индолпозитивный Proteus
c. третьего поколения	• меньше действуют на Г- • действуют на Pseudomonas aeruginosa
d. четвёртого поколения	• действуют в основном на Г+-цефепим • цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотаксим, моксалактам • цефалексин и цефаклор эффективны при приеме внутрь • цефокситин действует на Bacteroides

4) карбапенемы

Имипинем

- устойчив к β-лактамазе
- разрушается дегидропептидазой (в канальцах почек)→комбинируют с её блокатором – циластатином (имипенем+циластатин=тиенам)
- назначается 1 раз в 6 часов

Меропенем (меронем)

- не разрушается в почках
- вводится внутривенно
- применяется в хирургической реанимации

5) монобактамы

Азтреонам

- действует на Г-→используется при атипичных пневмониях, неспецифических инфекциях мочеполовых путей

Отрицательные черты β-лактамов:

- аллергия (перекрестная)
- бактерицидное действие – эндотоксический шок, реакция обострения (повышение температуры до 39-39,5 в течение суток – эффективность ЛВ)
- нефротоксичность (максимальна у цефалоспоринов первого поколения)
- ШСД пропорциональна возможности развития суперинфекции: дисбактериоза, кандидомикоза, кандидосепсиса, аспергиллёза

Иллюстративный материал: электронный слайд
Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Как классифицируются антибактеральные антибиотики?
2. Каковы механизмы действия антибиотиков?
3. Какие требования предъявляются к антибиотикам?

Тема: №8. Антибиотики (1-часть)

Цель: Ознакомить студентов с антибактериальными средствами.

Тезисы лекции:

Макролиды:

Эритромицин

- действует на Г+, некоторые Г- кокки, Chlamydia, Rikketsia, Treponema, Borrelia
- аб резерва
- угнетает поздние этапы внутриклеточного синтеза белка
- накапливается в ФЦ
- действует 6 ч.

Побочные эффекты:

- аллергия
- гепатотоксичность (нарушение структурной целостности гепатоцитов)
- *Кларитромицин*
- более активен, чем эритромицин (в 2-4 р)
- *Рокситромицин*
- ШСД (+ Г- enterobacter)
- ***Азалиды:***
- *Азитромицин (сумамед)*
- высокая эффективность в отношении Г- кокков, возбудителей атипичных пневмоний (mycoplasma)
- х100 сильнее эритромицина накапливается в фагоцитах – повышение их активности
- применяется 1 раз в 1-2 дня (более активен)

Линкозамиды:

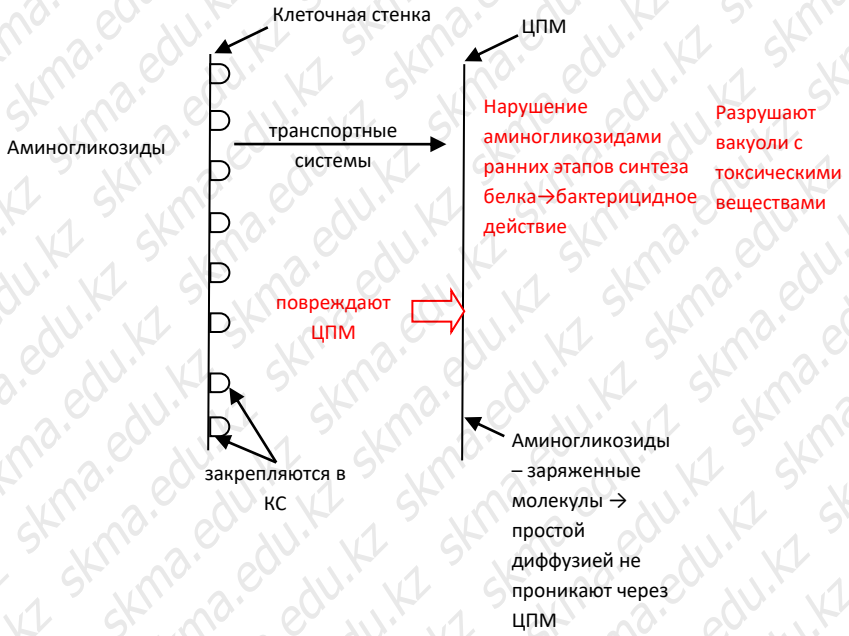
- линкомицин
- ***Отрицательные черты:***
- быстрое развитие резистентности и мокроорганизма
- действует на Bacteroides и другие анаэробы
- накапливается в костной ткани (хорошо применять при остеомиелите)
- ***Клиндамицин:***
- накапливается в костной ткани
- бактериостатическое действие
- внутрь и парентерально
- более активен, чем предшественник
- медленнее развивается резистентность

Побочные эффекты:

- возможно развитие псевдомембранозного колита

Аминогликозиды

- ШСД (корме анаэробов)
- ***Механизм действия стрептомицина.***



Таким образом, аминогликозиды:

- Нарушают ранние этапы синтеза белка→бактерицидное действие
- Разрушают вакуоли с токсическими веществами
- Повреждают ЦПМ

a. Первое поколение	*Стрептомицин* см. механизм действия *Канамицин* действует на m. tubercuosis *Неомицин В* стерилизация ЖКТ перед хирургическими операциями
b. Второе поколение	*Гентамицин* используют 2 раза в сутки *Тобрамицин* *Изомицин*
c. Третье поколение (полусинтетические)	*Амикацин* *Метилмицин* дозы ниже, чем у других действует на атипичные m. tuberculosis

Тетрациклины

- широкий спектр действия
- бактериостатические

1. короткого действия – на 20-45% связываются с белками плазмы	• тетрациклин • окситетрациклин
2. длительного действия – на 80-90% связываются с белками плазмы	• метациклин • доксициклин, морфоциклин

Побочные эффекты:

- гепатотоксическое действие (прямое токсическое действие на гепатоциты)

Левомицетин

- вводится внутрь, парентерально
- широкий спектр действия (кромк анаэробных)
- лечение тяжелых кишечных инфекций (препарат резерва)

Побочные эффекты:

- токсическое влияние на кроветворение
- у детей медленно метаболизируется (также у аллергиков)

Полимиксин

- не всасывается из ЖКТ
- бактерицидное действие
- действует только на Г- (инфекции мочевыводящий системы)

Побочные эффекты:

- нефротоксичность

Гликопептиды

- бактерицидное действие
- препараты резерва

Ванкомицин

Лейкоплакин

- действуют на Г+ кокки, Clostridium
- проникает через ГЭБ
- применяется парентерально

Фузидиевая кислота

- узкий спектр действия – Г+ микроорганизмы

Побочные эффекты антибиотиков

- влияние на иммунитет
- химиотерапевтическое действие
- токсические эффекты на органы и ткани
- смешанного характера

а) Влияние на иммунитет

- аллергия (ГНТ) – перекрестная в пределах одной группы препаратов
- подавление клеточного иммунитета (иммунодепрессанты) (бактерициидное действие меньше бактериостатического при нерациональном использовании)

а. Химиотерапевтическое действие

- суперинфекция (ШСД)
- реакция обострения (бактерицидный антибиотик)

а. Токсические органотропный эффект:

Гепатотоксичское действие	• тетрациклины (также являются хелатообразующими соединениями - связывают Ca^{2+} в кости – вызывают повышение окостенения, нарушение формирования зубов)
Нефротоксичность	• полимиксины • аминогликозиды • цефалоспорины I
Ототоксичность	аминогликозиды обратимо действуют на волосковые клетки (также действуют их метаболиты)→образуются в результате действия аминогликозидов NO, O_2→окислительный стресс→снижение выделения глутамата

	(первичного медиатора) корковая глухота (неправильное восприятие звуков)→отмена аминогликозидов ***Могут также вызывать:*** • ванкомицин • эритромицин при длительном назначении

Профилактика отрицательных черт - рациональная антибактериальная терапия:

- назначать антибиотики ШСД, бактерицидные
- подбирать оптимальную длительность использования
- комбинировать препараты (но не бактерицидные+бактеристатические)

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие группы антибиотиков относятся к резервным?
2. Антибиотикорезистентность?

Тема №9: Противовирусные средства

Цель: Ознакомить студентов с противовирусными средствами

Тезисы лекции:

Противовирусные средства — это лекарственные вещества, способные тормозить процессы адсорбции, проникновения и размножения вирусов.

Для профилактики и лечения вирусных инфекций применяют химиотерапевтические препараты, интерфероны и индукторы интерферона.

Противовирусные средства

Химиотерапевтические препараты, применяемые при вирусных инфекциях, классифицируют в зависимости от направленности действия на различныестадии взаимодействия вирусной частицы с клетками макроорганизма (табл. 39.1, рис. 39.1).

Классификация противовирусных средств

Стадия взаимодействия	Группа	Препараты
Адсорбция и проник-новение вируса в клетку	Препараты иммуноглобулинов	Гамма-глобулин Сандоглобулин
	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Депротеинизация	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Образование активных белков	Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, ганцикловир Фамцикловир, валацикловир
		Рибавирин, идоксуридин Видарабин
		Зидовудин, ламивудин Диданозин, зальцитабин
	Производное фосфорно-муравьиной кислоты	Фоскарнет натрия
Синтез структурных белков вируса	Производные пептидов	Саквинавир, индинавир

Гамма-глобулин (иммуноглобулин G) содержит специфические антителак поверхностным антигенам вируса. Препарат вводится внутримышечно 1 раз в 2-3 нед для профилактики гриппа, кори в период эпидемии. Другой препарат человеческого

иммуноглобулина G — Сандоглобулин - вводится внутривенно Iраз в месяц по тем же показаниям. При применении препаратов возможно развитие аллергических реакций.

Римантадин (Ремантадин) и Амантадин (Мидантан) являются трициклическими симметричными адамантанаминами. Применяют препараты с целью раннего лечения и профилактики гриппа типа A_2 (азиатский грипп). Назначают внутрь. К наиболее выраженным побочным эффектам препаратов относятся: бессонница, нарушения речи, атаксия и другие нарушения центральной нервной системы.

Рибавирин (Виразол, Рибамидин) – синтетический аналог гуанозина. В организме препарат фосфорилируется, превращаясь в моно- и трифосфат. Монофосфат рибавирина является конкурентным ингибитором инозинмонофосфат дегидрогеназы, что приводит к угнетению синтеза гуаниновых нуклеотидов, а трифосфат ингибирует вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование мРНК. В результате подавляется репликация как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов.

Рибавирин применяется при гриппе типа А и В, герпесе, гепатите А, гепатите В в острой форме, кори, а также инфекциях, вызванных респираторно-синтициальным вирусом. Препарат применяется внутрь и ингаляционно. При применении препарата возможны бронхоспазм, брадикардия, остановка дыхания (при ингаляциях). Кроме того, отмечаются кожные сыпи, конъюнктивит, тошнота, боли в животе. Рибавирин оказывает тератогенное и мутагенное действие.

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие заболевания вы знаете, вызванные вирусами?
2. Какова этиология вирусных заболеваний?
3. Каковы меры профилактики вирусных заболеваний?

Тема:№10. Противогрибковые средства.

Цель: Ознакомить студентов с противогрибковыми средствами.

Тезисы лекции:

Противогрибко́вые (**антимико́тики** - препараты, применяемые для лечения грибковых инфекций.

Не действуют против других инфекционных возбудителей-бактериальных, вирусных и протозойных. Различают *фунгицидное* (от лат. *fungus* «гриб» и лат. *caedo* «убиваю») действие антимикотика, при котором происходит гибель грибка, и *фунгистатическое* (от лат. *staticus* «останавливающий»), при котором прекращается рост и размножение.

Создание противогрибковых препаратов затруднено высоким сходством инфекционного агента и макроорганизма на биохимическом уровне, так как оба они являются эукариотами. Большая часть системных антимикотиков нацелена на ингибирование биосинтеза эргостерола и компонентов клеточной стенки.

Классификация препаратов

В зависимости от химической структуры и спектра активности подразделяются на несколько групп. Применяются системно и местно.

Азолы: Азолы подавляют превращение ланостерола в эргостерол путём ингибирования фермента ланостерол-14α-деметилазы Подразделяются на две подгруппы:

Имидазолы:бифоназол, бутоконазол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, сертаконазол

Триазолы: итраконазол, позаконазол, терконазол (для местного применения),флуконазол

Аллиламины: Синтетические лекарственные средства. Основные представители: нафтифин, тербинафин

Полиеновые антимикотики: Антимикотики природного происхождения:

- амфотерицин В, продуцируемый *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Активен в отношении *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. и других грибов.
- леворин, продуцируемый *Actinomyces levoris*
- натамицин (для местного применения). Оказывает фунгицидное действие на большинство патогенных дрожевых грибов, прежде всего *Candida albicans*. Резистентности к натамицину не наблюдалась
- нистатин, продуцируемый актиомицетом *Streptomyces nourse* (в основном для местного применения)

Эхинокандины: Противогрибковые препараты, препятствующие синтезу глюканов в клеточной стенке через неконкурентное ингибирование фермента 1,3-β-глюкан-синтазы, в связи с чем иногда их называют «противогрибковыми пенициллинами», так как пенициллин имеет аналогичный механизм действия против бактерий. Анидулафунгин,каспофунгин, микафунгин.

Другие: гризеофульвин, флуцитозин.

Полиены связываются со стеролами и изменяют проницаемость клеточной мембраны. Существуют четыре модели молекулярных механизмов, ответственных за противогрибковое действие полиенов. *Модель порообразования* основана на предположении, что результатом взаимодействия полиенов с эргостеролом является образование структур, сходных с ионными каналами. Это вызывает утечку ионов и малых органических молекул из клетки гриба, что приводит в конечном итоге к гибели клетки. Согласно *модели стероловой губки*, агрегаты параллельно выстроенных молекул амфотерицина В экстрагируют из клеточной мембраны стеролы. Как модель стероловой губки, так и *модель поверхностной адсорбции* предполагают, что экстракция или адсорбция стеролов из мембраны ведёт к её дестабилизации и нарушению важных клеточных процессов, таких как эндоцитоз и регуляция функции мембранных белков. *Модель окислительного повреждения* рассматривает окислительный стресс, вызванный полиенами. Он обусловливает повреждение ДНК, карбонилирование белков и перекисное окисление липидов, что приводит к смерти клеток гриба.

Флуцитозин (химическое название — 5-фторцитозин) в грибковой клетке превращается в токсичные метаболиты 5-фторурацила, которые ингибируют синтез ДНК и процессинг РНК.

Иллюстративный материал: электронный слайд

Литература: Приложение-1

Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Какие заболевания вызывают патогенные грибы?
2. Как классифицируются противогрибковые средства?
3. Каковы механизмы действия противогрибковых средств?

Приложение-1

Литература:

Основная:

1. Фармакология:оқу құралы = Фармакология:учебное пособие / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М. : "Литтерра", 2016. - 504 бет
2. Стикеева Р. Қ. Фармакология-1: оқу құралы / Р. Қ. Стикеева. - Алматы: Эверо, 2016. - 148 бет.с.

3. Харкевич Д. А. Основы фармакологии: учебник. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 720 с.
4. Аляутдин Р. Н. Фармакология: учебник.- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014.-704 с.
5. Харкевич Д. А. Фармакология:оқулық. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.-784 бет.
6. Рахимов Қ. Д. Фармакология :оқуқұралы. - Алматы : ЖШС "Жания-Полиграф", 2014. - 554 бет.с.
7. Орманов, Н. Ж. Фармакология. 1-кітап:оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы: Эверо, 2013. - 656 бет.с.
8. Орманов, Н. Ж. Фармакология. 2-кітап :оқулық / Н. Ж. Орманов, Л. Н. Орманова. - Алматы: Эверо, 2013. - 512 бет.с.
9. Фармакология: учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 832 +эл.

На англииском языке:

1. Katzung , Bertram G.Basic and Clinical Pharmacology [Text] : textbook / Katzung Bertram G. - 14 nd ed. - [S. l.] : McGraw-Hill education, 2018. - 1250 p.
2. Goodman end Gilman's , A. The Pharmacological Basis of Therapeutics [Text] : textbook / Goodman & Gilman's A. ; editor L. L. Brunton . - 13 nd ed. - New York : McGraw-Hill Education, 2018. - 1419 p.
3. Whalen Karen Pharmacology : lippincott lllustrated reviews / Karen Whalen ; ed.: Garinda Feild, Rajan Radhakrishnan. - 7th ed. - [s. l.] : Wolters Kluwer, 2019. - 593 p.

Дополнительная:

1. Фармакология:нұсқаулық = Фармакология : руководство / Г. М. Пичхадзе [т.б.]. - М.: "Литтерра", 2017. - 640 бет с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16.-е издание. перераб., доп. и испр. М. Новая волна. 2017. – 1216 с.
3. Микробқа қарсы дәрілердің фармакологиясы: оқу құралы /Т. А. Муминов [ж/б.]; қаз. тіл. ауд. Н. М. Малдыбаева.- Алматы : Литер Принт. Казахстан, 2016.-552 бет. с.
4. Фармакология антимикробных средств : учеб.пособие / Т. А. Муминов. - Алматы: Литер Принт. Казахстан, 2016.
5. Фармакология:руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / под ред. Д. А. Харкевича. - 6-е изд., испр. и доп. ; Рек. учебно-методическим объединением по мед. и фарм. образованию вузов России. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014.- 512 с
6. Рахимов Қ. Д. Фитофармакология. Фармакология - Тезаурус. : оқу құралы = Фитофармакология. Фармакология -Тезаурус : учеб. пособие. - Алматы: ЖШС "Жания-Полиграф", 2015. - 528
7. Фармакология негіздері және рецептурасы : оқулық / М. З. Шайдаров [ж/.б.]. - Астана:Ақнұр, 2014. - 398 бет. с.
8. Основы фармакологии с рецептурой : учебник / М. З. Шайдаров [и др.]. - Астана:Ақнұр, 2014. - 406 с.
9. Usmle Step 1. Pharmacology : Lecturer notes / D. Graig [et. al.]. - New York, 2019. - 321 p. - (Kaplan Medical)

Электронные

1. Kharkevitch, D. A. Pharmacology:textbookformedicalstudents / D. A. Kharkevitch. - Электрон.текстовые дан. (83.9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017. - эл. опт. Диск
2. Фармакология:оқу құралы / ред. бас. Г. М. Пичхадзе = Фармакология : учебное пособие / под ред. Г. М. Пичхадзе. - Электрон.текстовые дан. (43.0Мб). - М. : "Литтерра", 2016.
3. Курс лекций по фармакологии для студентов стоматологического факультета. Стикеева Р.Қ., Коранова Т.С. , 2014 https://aknurpress.kz/reader/web/1384
4. Орманов Н.Ж., Сырманова Н.Р., Орманова Л.Н. Жалпы рецептура. Жалпы фармакология-Алматы: Эверо, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/743/
5. Стикеева Р.К. Фармакология – 1 - учебное пособие. - Р.К.Стикеева.- Алматы: Эверо, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/2742/
6. Стикеева Р.Қ. Фармакология-I.- оқу құралы.- Стикеева Р.Қ. – Алматы Эверо.- 2020.https://elib.kz/ru/search/read_book/2741/
7. Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н. Фармакология-1. Алматы. «Эверо» ЖШС. 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/735/

8. Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н. Фармакология-2. «Эверо» ЖШС. Алматы, 2020. https://elib.kz/ru/search/read_book/736/