

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет)

Институт фармации им. А.П. Нелюбина

Кафедра фармакологии

Методические материалы по дисциплине:

Фармакология

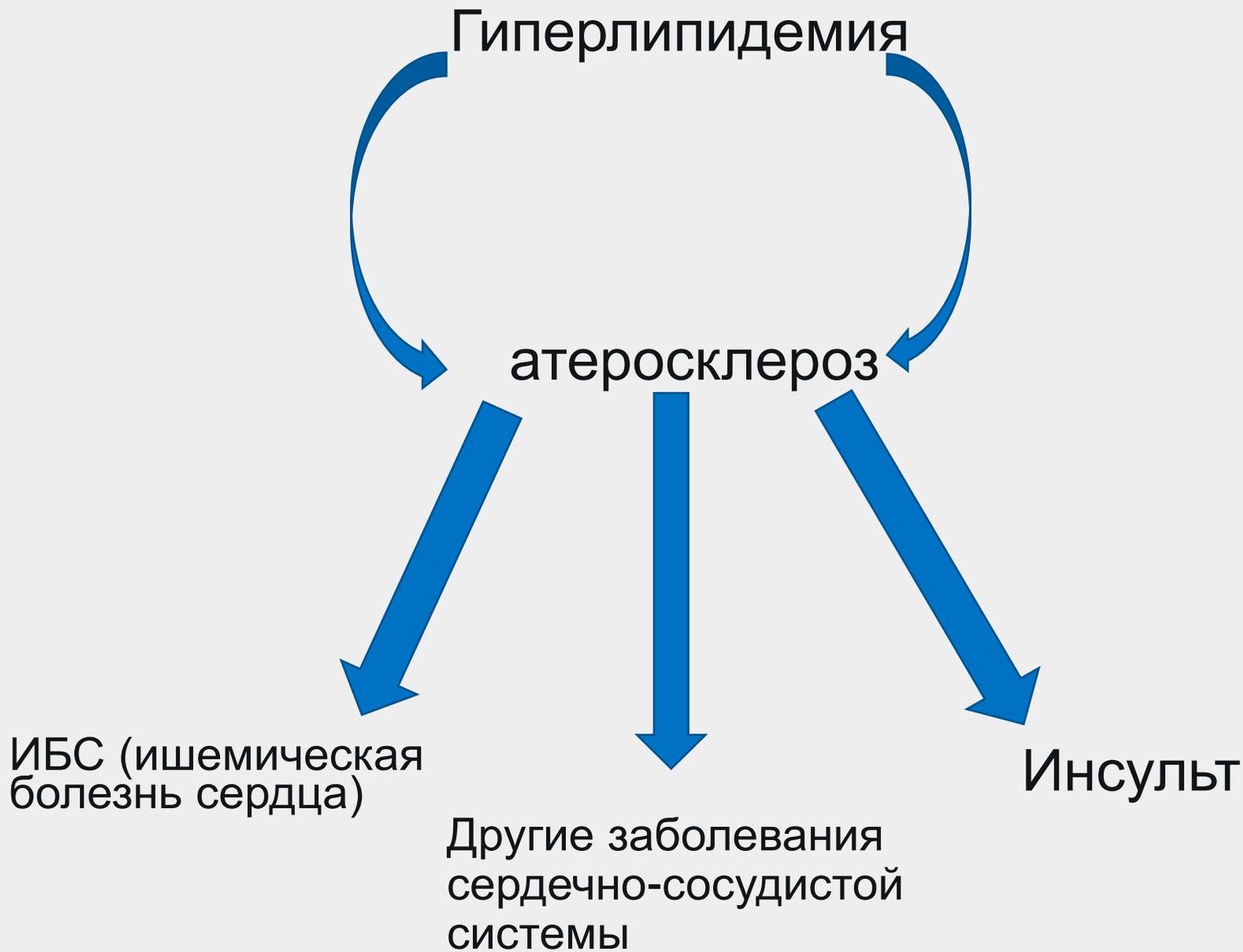
основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия

Гиполипидемические средства

Доцент, к.б.н. Сологова С.С.

Кафедра фармакологии
Институт Фармации
Сеченовский Университет
Москва, Россия

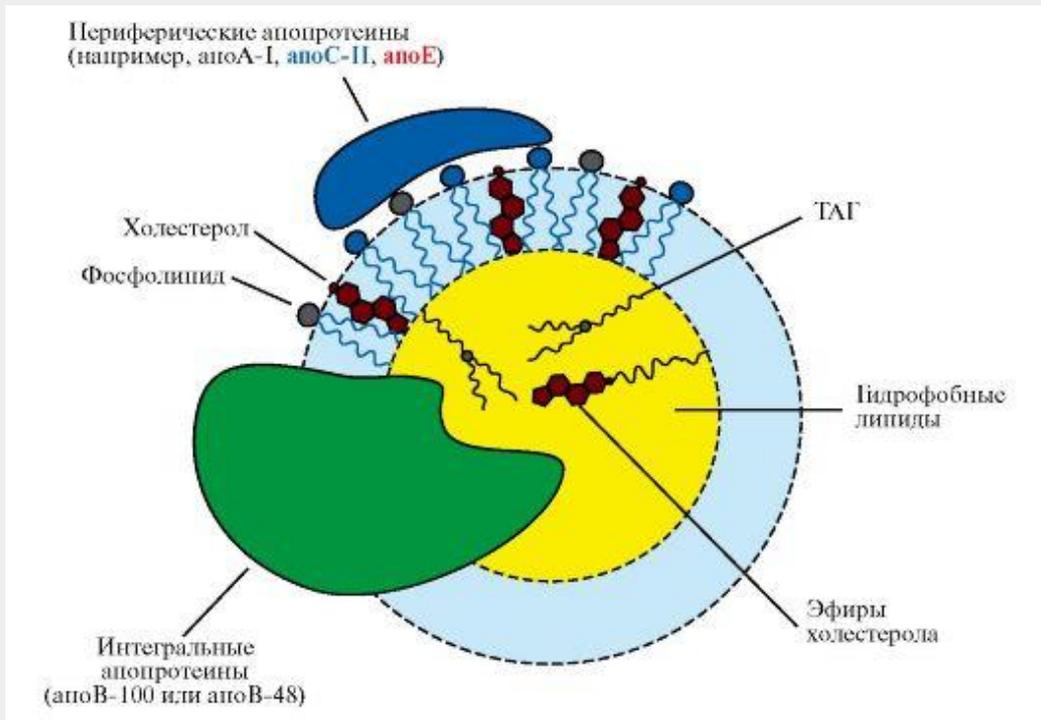


Нарушения липидного обмена (гиперлипидемии)

Врожденные
(наследственный фактор)

Вторичные

- При сахарном диабете
- Гипотиреозе
- Нефротическом синдроме
- Холестазах
- Опухолевых процессах
- Хроническом алкоголизме
- приеме некоторых препаратов

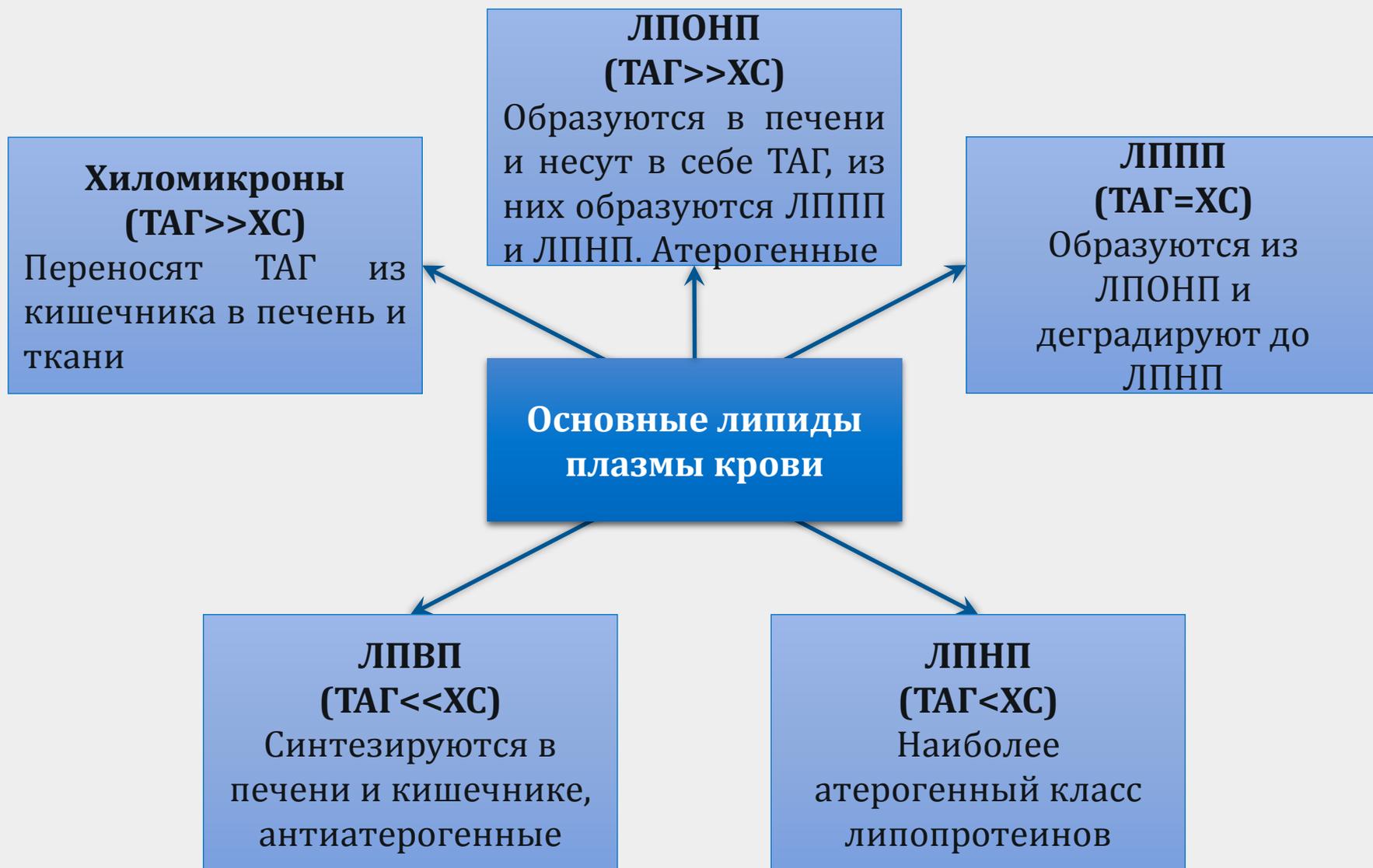


Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска

Возраст	Мужчины > 40 лет, Женщины > 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертензия	АД \geq 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак >6,0ммоль/л (110мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза.	IIa, IIb и III типы дислипидемии
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, или индекс массы тела \geq 30 кг/м ²
Хроническое заболевание почек	ХПН со снижением СКФ < 60 мл/мин. или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек

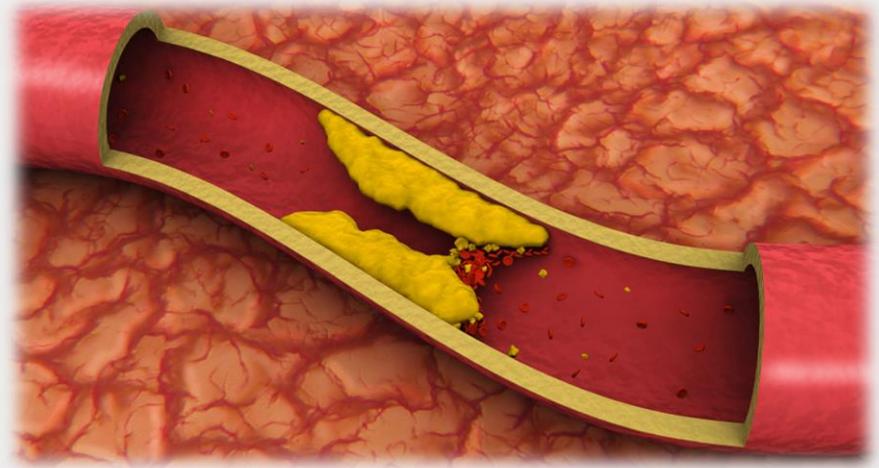
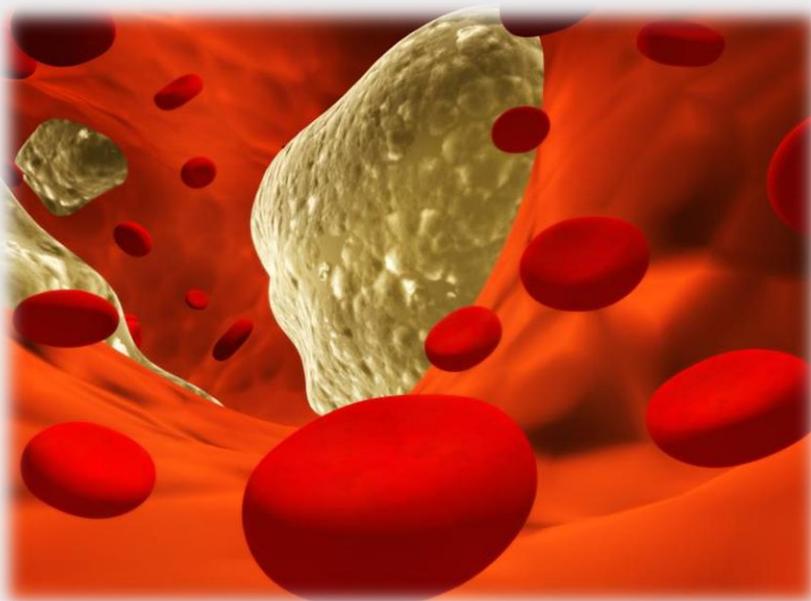
ОСНОВНЫЕ ЛИПИДЫ ПЛАЗМЫ



ТАГ - триацилглицеролы

Оптимальные значения липидов крови

Липидные параметры	Ммоль/л
Общий холестерин	< 5,0
Холестерин липопротеинов низкой плотности	< 3,0
Холестерин липопротеинов высокой плотности	≥ 1,0 (у муж.), 1,2 (у жен.)
Триглицериды	< 1,7



ДИСЛИПИДЕМИИ

Тип гиперлипидемии	Повышенный уровень	Клинические проявления
I	Хиломикроны и ТАГ	Ожирение, боли в животе, увеличение печени и селезенки
IIa	ЛПНП	Липоидная дуга роговицы, ИБС, артериальная гипертензия
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	
III	ЛППП	Липоидная дуга роговицы, ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальная гипертензия, панкреатит, атеросклероз периферического артерий
IV	ЛПОНП	Увеличение печени и селезенки, артериальная гипертензия, ИБС
V	ЛПОНП и хиломикроны	Увеличение печени и селезенки, ожирение, боли в животе

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

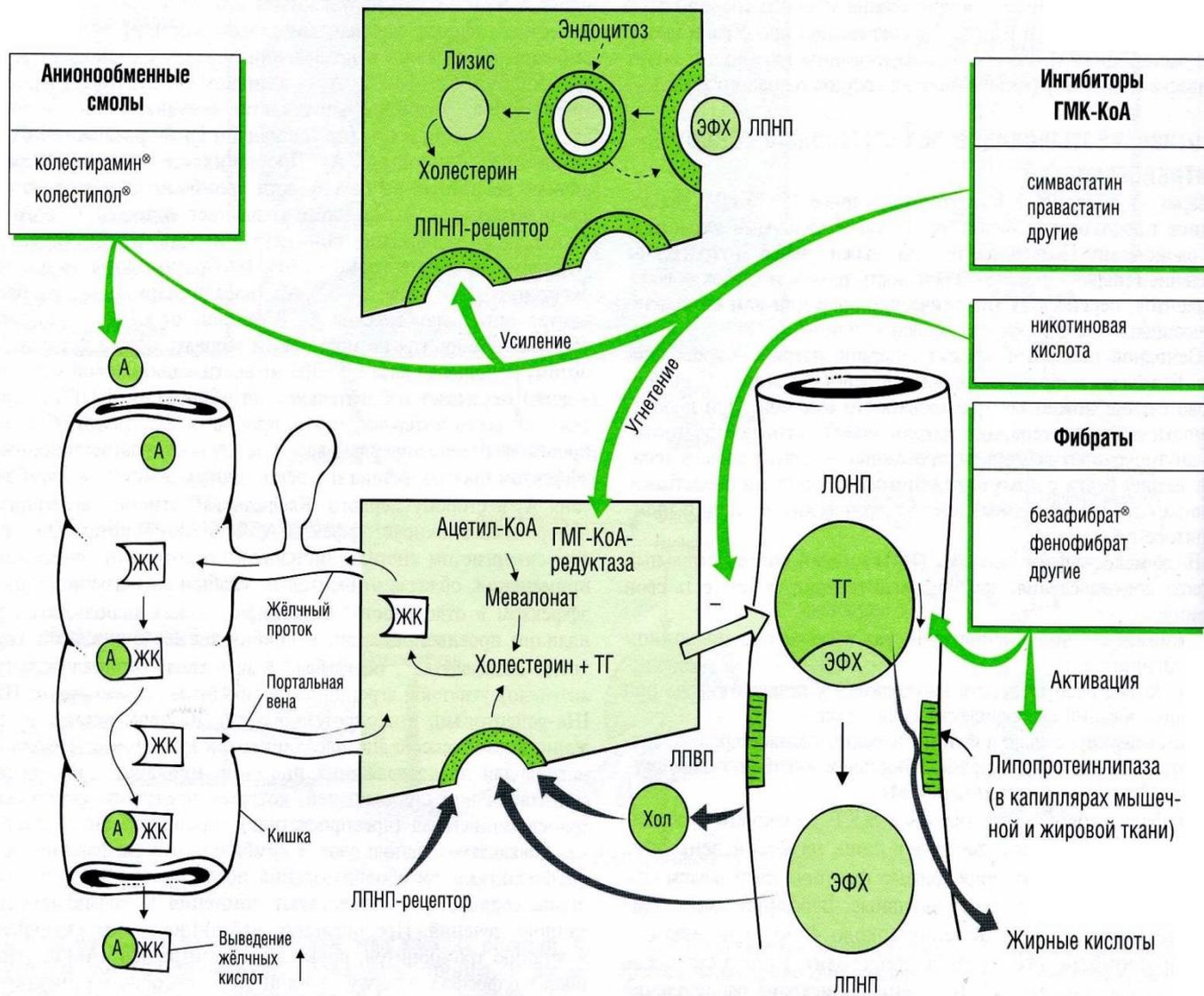
Группа лекарственных средств, способных изменять содержание различных фракций холестерина в крови

- 1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)**
 - Аторвастатин (липримар), Симвастатин (зокор), Флувастатин (лескол), Розувастатин (крестор)
- 2. Активаторы ЛП-липазы (фибраты)**
 - Фенофибрат (липантил 200 м), Ципрофибрат (липанор)
- 3. Ингибиторы ТАГ-липазы (препараты никотиновой кислоты)**
 - Никотиновая кислота
- 4. Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)**
 - Колестирамин (квестран)
- 5. Средства, селективно нарушающие всасывание холестерина**
 - Эзетимиб (эзетрол)
- 6. Препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот**
 - Омакор, Рыбий жир

Возможности лечения гиперлипидемий:

- Диета и физическая нагрузка
- Снизить всасывание желчи и холестерина из кишечника помогают секвестранты желчных кислот, эзетимиб
- Снизить синтез холестерина в печени позволяют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
- Увеличить периферический клиренс липопротеинов можно с помощью производных фиброевой кислоты
- Снизить инкрецию ЛПОНП печенью помогает никотиновая кислота

Гиполипидемические лекарственные средства



ТГ секретируются (печенью) в кровь в составе ЛПОНП. В эндотелии капилляров мышечной и жировой ткани происходит синтез липопротеинлипазы, гидролизующего ТГ до жирных кислот. ЖК проникают в мышечные волокна (в качестве источников энергии) или депонируются в жировой ткани (избыток вызывает ожирение).

Остальные частицы, содержащие эфиры холестерина (ЭФХ), называют ЛПНП. Печень и другие клетки имеют рецепторы к ЛПНП, удаляющие их из плазмы путем эндоцитоза.

Захват ЛПНП клетками печени является основным механизмом контроля их содержания в плазме.

СТАТИНЫ

Ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу

Нарушается биосинтез ХС на стадии мевалоновой кислоты

Снижается внутриклеточное содержание ХС

Компенсаторно активируются ЛПНП-рецепторы печени

Происходит «захват» ЛПНП из крови в печень

Снижают ТАГ

Снижают ЛПНП

Повышают ЛПВП

(ГМГ-КоА-редуктаза) 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

(не связаны с липидным обменом)

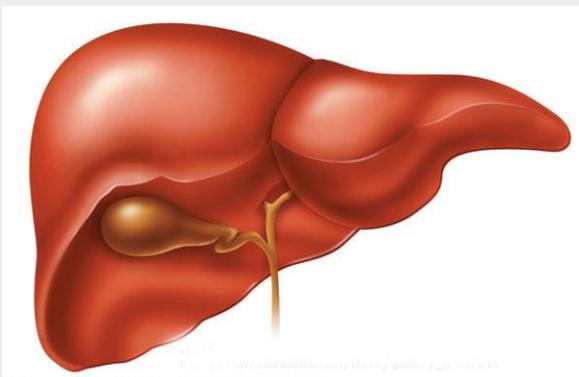
1. **Вазодилатация.** Усиление продукции NO в эндотелии сосудов
2. **Стабилизация бляшки.** Уязвимость бляшки ведет к разрыву и тромбозу и это имеет большее клиническое значение, чем стеноз, вызываемый самой бляшкой.
3. **Противовоспалительный эффект.** Снижают уровень C-реактивного белка.
4. **Антиоксидантный эффект.** Снижают окисление ЛПНП и их поглощение макрофагами.
5. **Антикоагулянтный эффект.** Снижают венозную тромбоземболию за счет снижения фибриногена.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ

- Снижение уровня ХС зависит от дозы статина
- Каждый статин имеет низкую дозу, понижающую ЛПНП на 20-30%
- Эффект статинов увеличивает при наращивании дозы
- Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% (правило шести)
- **Применение статинов:**
 - ✓ Дислипидемии IIa/IIb
 - ✓ Профилактика ИБС
 - ✓ Дислипидемии на фоне сахарного диабета

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Гепатотоксичность

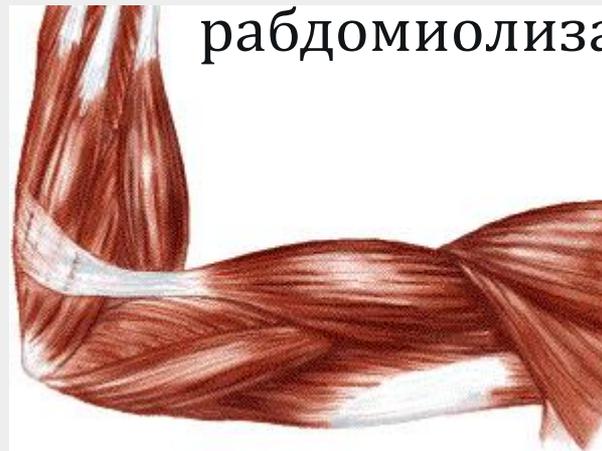


Нарушения со стороны ЖКТ:
диарея, тошнота, неприятные
ощущения в области печени,

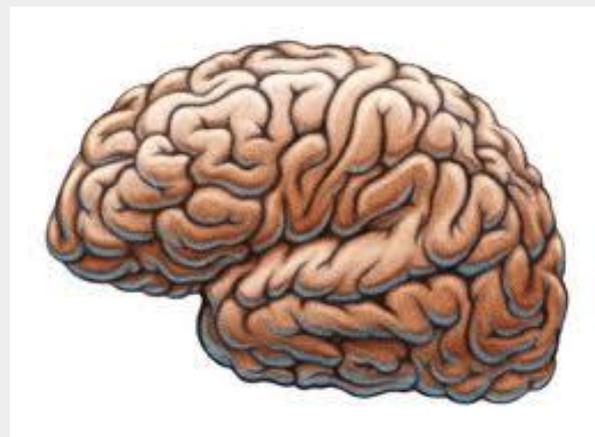
запоры



Миопатия (вплоть до рабдомиолиза)



Нарушения со стороны ЦНС:
бессонница, головные боли и т.д.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Для безопасной и эффективной терапии необходимо:

- Перед назначением статинов провести анализ крови на ХС, АЛТ, АСТ и КФК.
- Через 4-6 недель лечения статинами проводить повторный анализ крови для оценки эффективности и безопасности терапии статинами.

НЕЛЬЗЯ беременным !!! Статины оказывают тератогенное действие.



ФИБРАТЫ

Активируют ЛП-липаза

Усиливается катаболизм ЛППП и ЛПОНП

Умеренно снижают
ЛПНП
(сниж на 10%)

Снижают ТАГ
(сниж на 30%)

Повышают ЛПВП
(увелич на 10%)

Фибраты - препараты выбора при лечении пациентов с очень высоким содержанием ТГ в плазме крови, у которых высок риск развития панкреатита

ФИБРАТЫ

- **Механизм действия:** фибраты связываются с PPAR-рецепторами (пероксисомальные рецепторы, активирующие пролиферацию), что приводит к: 1) активации ЛП-липазы и 2) стимуляции окисления жирных кислот.
- **Влияние на уровень ХС:** ↓ЛПНП, ↓ТАГ, ↑ЛПВП
- **Плейотропные эффекты (не связаны напрямую с липидным обменом):**
 - ✓ Антикоагулянтное действие
 - ✓ Усиление фибринолиза
 - ✓ Противовоспалительное действие
- **Применение:**
 - ✓ Дислипидемии IIb, III, IV и сопровождающиеся значительным повышением ТАГ
 - ✓ Сахарный диабет
 - ✓ Метаболический синдром
 - ✓ В редких случаях возможна комбинация со статинами, однако подобное сочетание значительно повышает риск миопатий
- **Побочные эффекты:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, миалгия, анемия

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



- Для повышения ЛПВП никотиновую кислоту назначают в дозе 1 мг/сут
- Для воздействия на другие фракции требуются более высокие дозы – до 4-6 г/сут
- Рекомендуется медленное титрование дозы для улучшения переносимости – с 0,25-0,5 г до 4-6 г с интервалом 1 нед

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Плейотропные эффекты:

- Вазодилатация на уровне мелких сосудов
- Улучшение микроциркуляции
- Слабое антикоагулянтное действие
- Восполнение дефицита витамина РР

Показания к применению:

- Гипертриглицеридемия в соч. с низким содержанием ЛПВП
- Дислипидемия и атеросклероз нижних конечностей
- Гипо- и авитаминоз РР
- Состояния повышенной потребности витамина РР
- Ишемическое нарушение мозгового кровообращения

Побочные эффекты:

- Гиперемия кожи лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, снижение АД, ортостатическая гипотензия (при быстром введении), суправентрикулярные аритмии
- Головокружение, головная боль, мигрень, астения, повышенная нервная возбудимость
- Повышение активности трансаминаз
- Обострение ЯБЖ и ДПК
- При комбинации со статинами\фибратами риск миопатии

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СЕКВЕСТРАНТОВ ЖК



СЖК –положительно заряженные аммониевые полимеры, взаимодействуют с отрицательно заряженными желчными кислотами в тонком кишечнике и образуют нерастворимые комплексы в тонком кишечнике, которые выводятся с фекальными массами.

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (СЖК)

Показания к применению:

- Неэффективность немедикаментозного лечения
- Комбинированная терапия со статинами при дислипидемии IIa

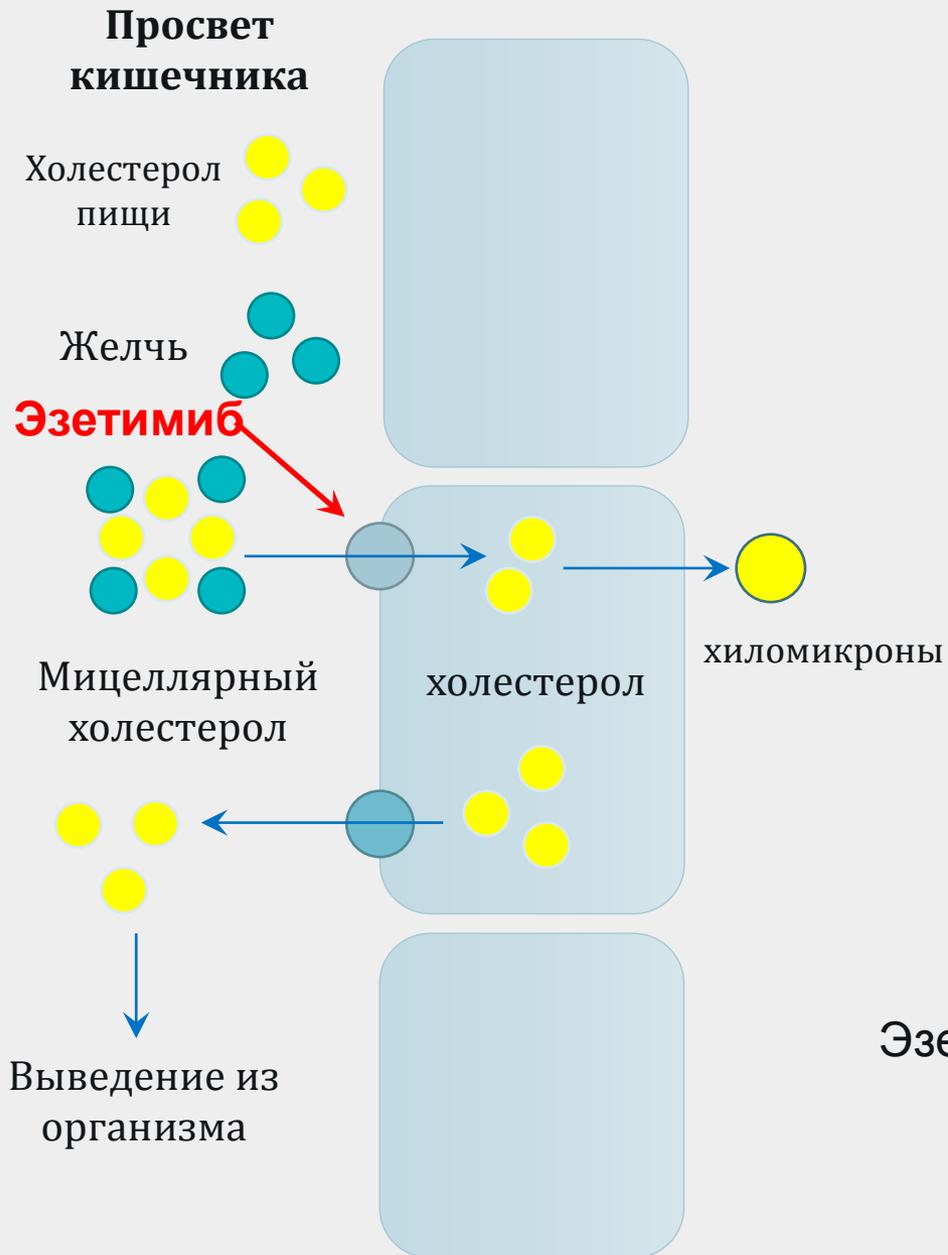
Побочные эффекты:

- Запор, изжога, стеаторея
- Обострение ЯБЖ, ЖК кровотечения
- Образование камней в желчном пузыре
- Усиление желудочного-пищеводного рефлюкса

Всасывания СЖК не происходит, по этой причине ПЭ.

NB! Применяются за час до или через 4-6 ч после других ЛС.

ЭЗЕТИМИБ (ЭЗЕТРОЛ)



- Избирательно нарушает всасывание холестерина в кишечнике – блокирует белок типа Ньюмана – Пика
- Снижает ЛПНП и ТАГ, повышает ЛПВП
- Эзетимиб можно комбинировать с любым из статинов во всем диапазоне доз.
- Побочные эффекты:
 - ✓ головная боль
 - ✓ боль в области желудка
 - ✓ диарея

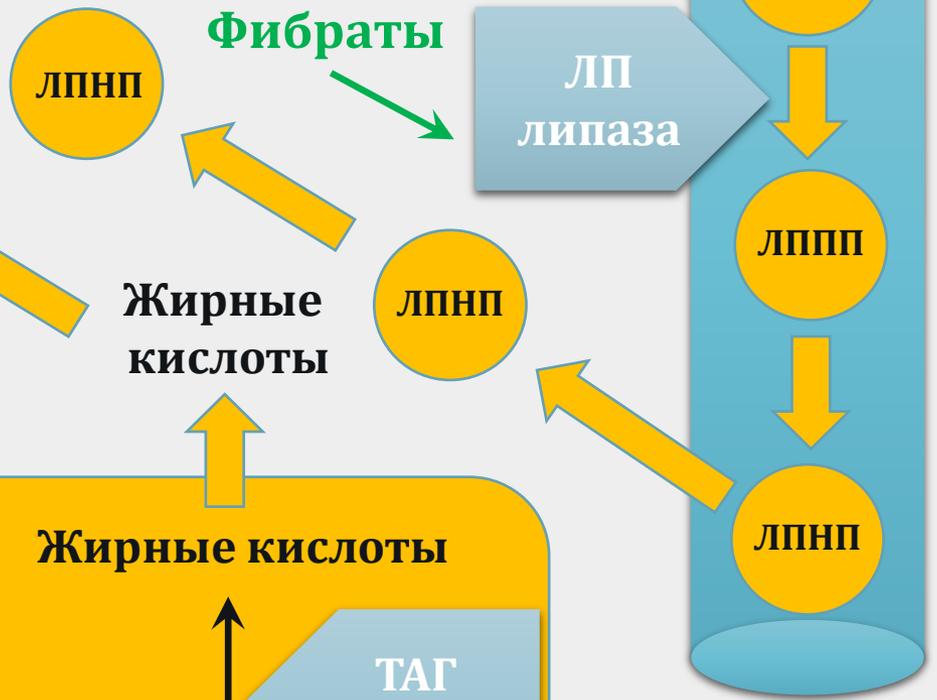
Эзетимиб – синергист статинов !!!

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Статины

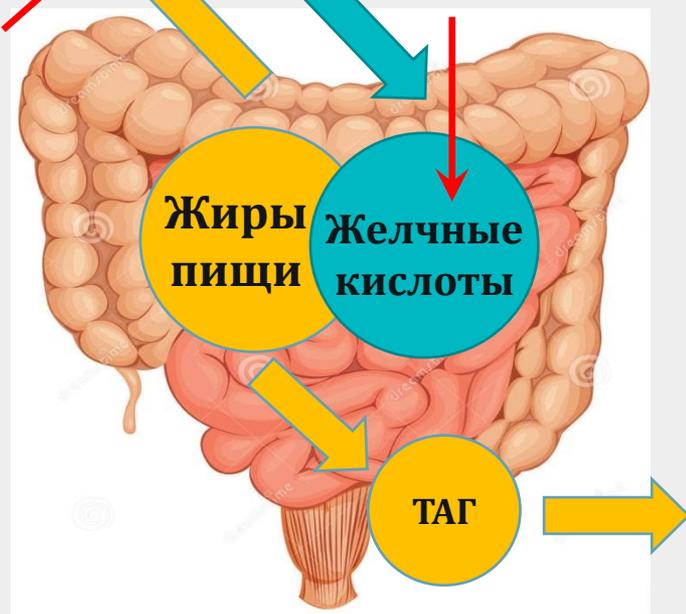


Фибраты



Секвестранты желчных к-т

Эзетимиб

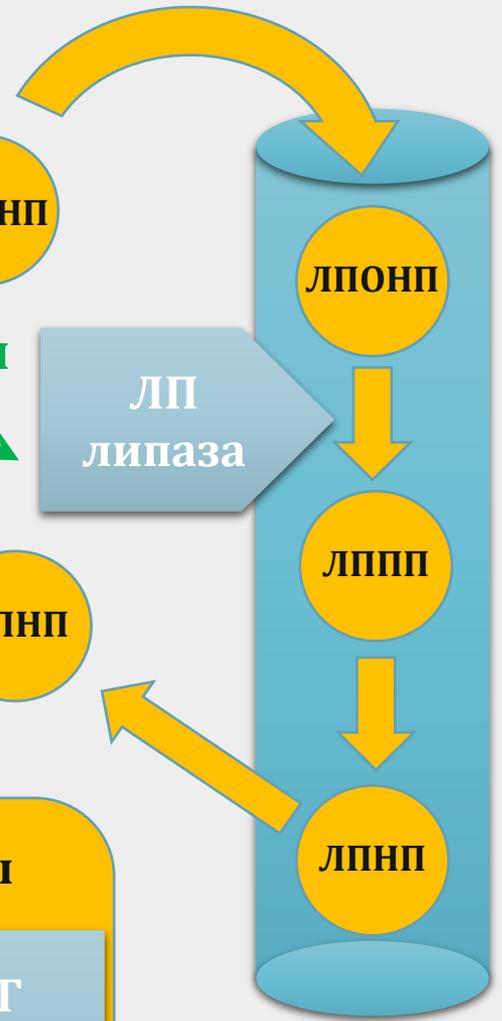


Жирные кислоты



Сосуды

Никотиновая к-та



Какой из препаратов – колестирамин или эзетимиб – нарушает всасывание жирорастворимых витаминов, может нарушать всасывание ЛВ?

ОТВЕТ:

Эзетимиб избирательно нарушает всасывание холестерина (ингибирует транспортный белок щеточной каймы эпителия тонкого кишечника)

Колестирамин связывает желчные кислоты. Поэтому нарушается всасывание жиров, жирорастворимых витаминов.

Колестирамин связывает многие ЛС (сердечные гликозиды, непрямые антикоагулянты, тиазидные диуретики и тд.) нарушает их всасывание.

Почему нельзя комбинировать ловастатин с гемфибрилом?

ОТВЕТ:

Статины (ловастатин) и фибраты (гемфибризол) вызывают миопатию. При совместном их применении возможен рабдомиолиз.

Почему целесообразно комбинировать симвастатин с эзетимибом?

ОТВЕТ:

Оба препарата снижают уровень холестерина в печени и увеличивают количество рецепторов ЛПНП. При совместном их применении уровень ЛПНП в плазме крови снижается на 60%

Ангиопротекторы

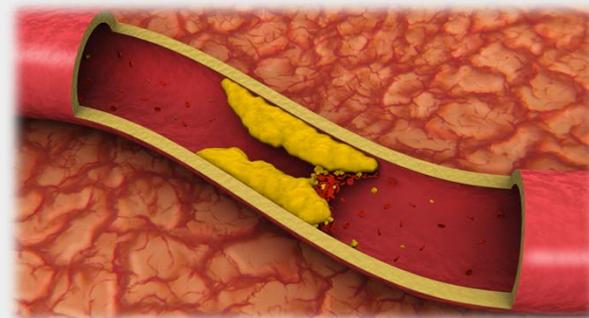
Ангиопротекторы - средства, нормализующие метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и улучшающие микроциркуляцию.

Ангиопротекторы применяются при различных патологических процессах, сопровождающихся поражением стенки артерий, вен и капилляров.

Поражения сосудистой стенки артерий могут быть обусловлены:
атеросклерозом
воспалительным процессом
механическими повреждениями сосудов при травмах.

При атеросклерозе:

1. патологический процесс начинается с внутренней оболочки стенки артерий (интимы)
2. проникновение атерогенных липопротеинов
3. образованию атеросклеротических бляшек
4. образованию тромбов
5. сужению просвета сосуда
6. риск ишемии и некроза тканей



В этом случае используются:

- средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (антиатеросклеротические ЛС)
- средства, препятствующие образованию тромбов
- средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (ангиопротекторы).

Ангиопротекторы применяются в комплексной терапии капилляротоксикозов и диабетических ангиопатий.

Капилляротоксикоз – повреждение стенки капилляров острым инфекционным процессом, например, при гриппе.

Диабетические ангиопатии повреждение мелких сосудов, в особенности сетчатки глаз (*ретинопатии*), почечных капилляров (*нефропатии*), крупных магистральных сосудов, что может приводить к нарушению кровообращения в конечностях.

Фармакологические эффекты ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции:

1. Общая спазмолитическая активность
2. Сосудорасширяющее действие
3. Улучшение микроциркуляции сосудов
4. Нормализация реологических свойств крови
5. Уменьшение отечности тканей
6. Усиление лимфатического дренажа
7. Активация метаболических процессов в стенках капиллярных сосудов

Ангиопротекторы

- препараты группы витамина Р (рутина), аскорбиновой кислоты
- этамзилат (Дицинон)
- кальция добезилат (Докси-Хем)
- детралекс
- трибенозид (Гливенол)
- эсцин (Эскузан)

Этамзилат увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой молекулярной массы и повышает устойчивость капилляров, нормализуя их проницаемость, улучшает микроциркуляцию.

Оказывает кровоостанавливающее действие (стимулирует образование тромбоцитов, снижает образование простациклина в эндотелии сосудов, повышает образование тромбопластина в месте повреждения мелких сосудов).

Применяется для профилактики и остановки кровотечений в послеоперационном периоде, при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, а также при геморрагических диатезах и при кровотечениях у больных с лейкозами и тромбоцитопенической пурпурой.

Вводят внутрь и парентерально (в/м, в/в).

При в/в введении гемостатическое действие развивается через 5-15 мин (максимальный эффект — через 1—2 ч, при введении внутрь - через 3 ч).

Побочные эффекты: изжога, головная боль, гиперемия лица, снижение артериального давления, парестезии нижних конечностей.

Кальция добезилат

Показания

Применяется при сосудистых поражениях с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров (диабетическая ретинопатия, микроангиопатия) и других нарушениях, связанных с сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями, при венозной недостаточности.

Противопоказан при геморрагиях, вызванных антикоагулянтами, при беременности.

Побочные эффекты более выражены по сравнению с этамзилатом.

Детралекс - таблетки, содержащие по 0,45 г микронизированного диосмина и 0,05 г гесперидина.

Гесперидин — вещество флавоновой структуры, близкое по структуре и действию к рутину и кверцетину.

Диосмин - также флавоноидное соединение (рамноглюкозид), близкое к гесперидину (замещенное сахарным радикалом).

Оба соединения обладают ангиопротекторной активностью, улучшают микроциркуляцию, лимфатический отток, повышают венозный тонус. Детралекс повышает венозный тонус, укорачивает время опорожнения вен, уменьшает их растяжимость, снижает венозную застой, улучшает лимфоотток.

Показания: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ощущение тяжести в ногах, боль, судороги, трофические нарушения), функциональные нарушения при острых геморроидальных приступах.

Побочные действия: диспепсия, нейровегетативные нарушения.

Трибенозид — полусинтетическое соединение — глюкофуранозид, производное из группы сахаров.

Используется для лечения варикозного расширения вен. Обладает противовоспалительной, противоаллергической и анальгетической активностью.

Оказывает тонизирующее влияние на стенки вен, уменьшает застойные явления в венозном отделе микроциркуляторного русла, снижает проницаемость сосудистой стенки, блокирует диапедез форменных элементов и плазмы в межклеточное пространство.

Механизм действия обусловлен антагонизмом с брадикинином и биогенными аминами (серотонином и гистамином).

Показания: нарушение венозного кровообращения, флебиты, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, трофические язвы кожи конечностей. Трибенозид абсолютно противопоказан при беременности.

Побочные действия: диспептические явления (тошнота, рвота, абдоминальные боли, запор или диарея), аллергические реакции (кожные высыпания, покраснение и зуд).

Эскузан — стандартизированный водно-спиртовой экстракт из плодов конского каштана (*Aesculus hippocastanum L.*).

Содержит флавоноиды (близкие по природе к рутину), сапонины и другие вещества, в том числе тритерпеновый гликозид (сапонин) **эсцин**.

Эскузан уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус венозных сосудов, уменьшает воспалительные явления.

Применяют как венотонизирующее и антитромботическое средство при венозном застое и расширении вен нижних конечностей, геморрое, язвах голени.

Назначается внутрь по 10-20 капель 3 раза в день до еды.

Лечение следует проводить под контролем свертывания крови.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!

Антиангинальные средства

Доцент, к.б.н. Сологова С.С.

**Кафедра фармакологии
Институт Фармации
Сеченовский Университет
Москва, Россия**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

- Острая или хроническая дисфункция, возникающая вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью

ИБС проявляется следующими клиническими формами:

- 1) Стенокардия (*angina pectoris* – грудная жаба)
- 2) Инфаркт миокарда (некроз участка стенки миокарда)
- 3) Внезапная коронарная смерть

Стенокардия (от др.-греч. στενός — «узкий, тесный; слабый» + др.-греч. καρδία — «сердце»), (устаревшее грудная жаба (лат. angina pectoris) — наиболее распространенное заболевание, связанное с ишемией тканей.



Боль при этом заболевании обусловлена накоплением метаболитов в миокарде и возникает, когда коронарный кровоток не соответствует потребностям сердца в кислороде.

ФАКТОРЫ РИСКА



**Артериальная
гипертензия**



**повышение уровня
липидов в крови**

**ИШЕМИЧЕСКАЯ
БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**



**■ ожирение
■ избыточное потребление
высококалорийной пищи,
богатой легкоусвояемыми
углеводами, жирами и
холестерином**



**■ курение
■ алкоголизм**



гиподинамия

ВИДЫ СТЕНОКАРДИИ



Стабильная
(классическая
стенокардия
напряжения)

Нестабильная
(стенокардия
покоя)

Спонтанная
(стенокардия
Принцметала,
вазоспастическая,
вариантная)

Стенокардия напряжения – за груди́нные боли,
возникающие во время нагрузки, чаще всего
обусловленные атеросклеротическими
изменениями сосудов



Стабильная (классическая стенокардия напряжения)
(90%случаев)

Стенокардия покоя – возникает вследствие внезапного прогрессирования стабильной стенокардии или возникающая в покое



Нестабильная (стенокардия покоя)
10-20%
прогрессирует в
инфаркт миокарда

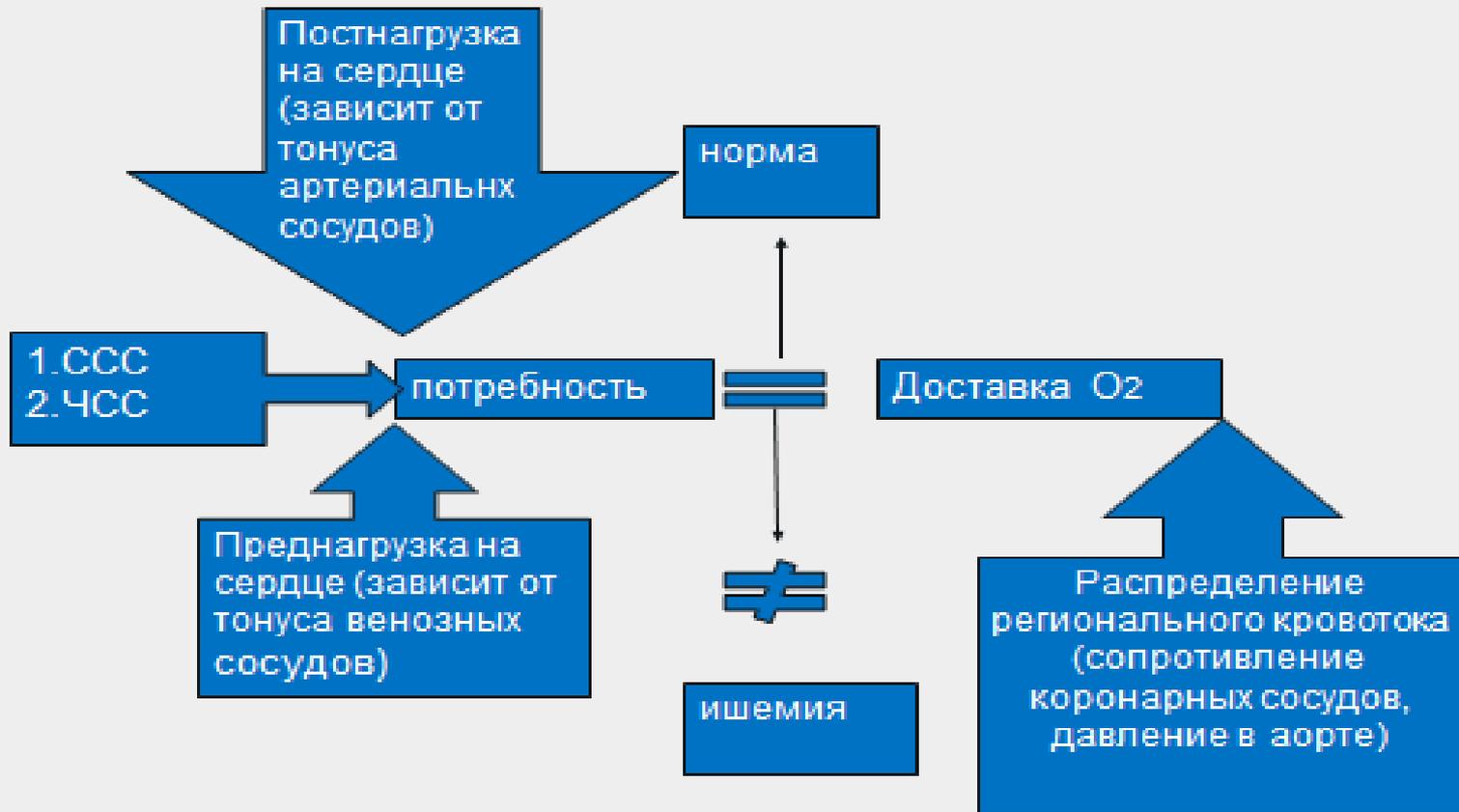
Стенокардия спонтанная – стенокардия,
обусловленная спазмом коронарных артерий



Спонтанная
(стенокардия Принцметала, вазоспастическая, вариантная)

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕННЫ ПРИСТУПЫ СТЕНОКАРДИИ?

Ответ: дисбалансом между потребностью миокарда в O_2 и недостаточным объемом кровоснабжения миокарда



НУЖНО!!!!

СНИЗИТЬ ПОТРЕБНОСТЬ и УВЕЛИЧИТЬ ДОСТАВКУ

Органическая обструкция коронарных артерий (атеросклеротические бляшки, тромб)

Динамическая обструкция коронарных артерий за счет коронароспазма

Снижение адекватности расширения коронарных артерий под влиянием местных вазодилатирующих факторов (аденозин) при возрастании потребности миокарда в кислороде

Повышение агрегации тромбоцитов, развитие микроагрегатов в микроциркуляторном русле

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСБАЛАНСА

Недостаточность коллатерального кровообращения в сердце

Повышение потребности миокарда в кислороде под влиянием интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса (из-за выброса избыточных количеств катехоламинов)

Повышение перекисного окисления липидов

Стратегия лечения ИБС

1. Назначение антиангинальных препаратов.
2. Борьба с факторами риска
(ацетилсалициловая кислота, гиполипидемические средства, коррекция АД ингибиторами АПФ)
3. Реваскуляризация миокарда - балонная дилатация + стентирование (смертность – 0,2-0,5%), аорто-коронарное шунтирование = коронарная ангиопластика (ауто-бедренная вена, грудные артерии, ауто-тефлон, смертность 1-2%)

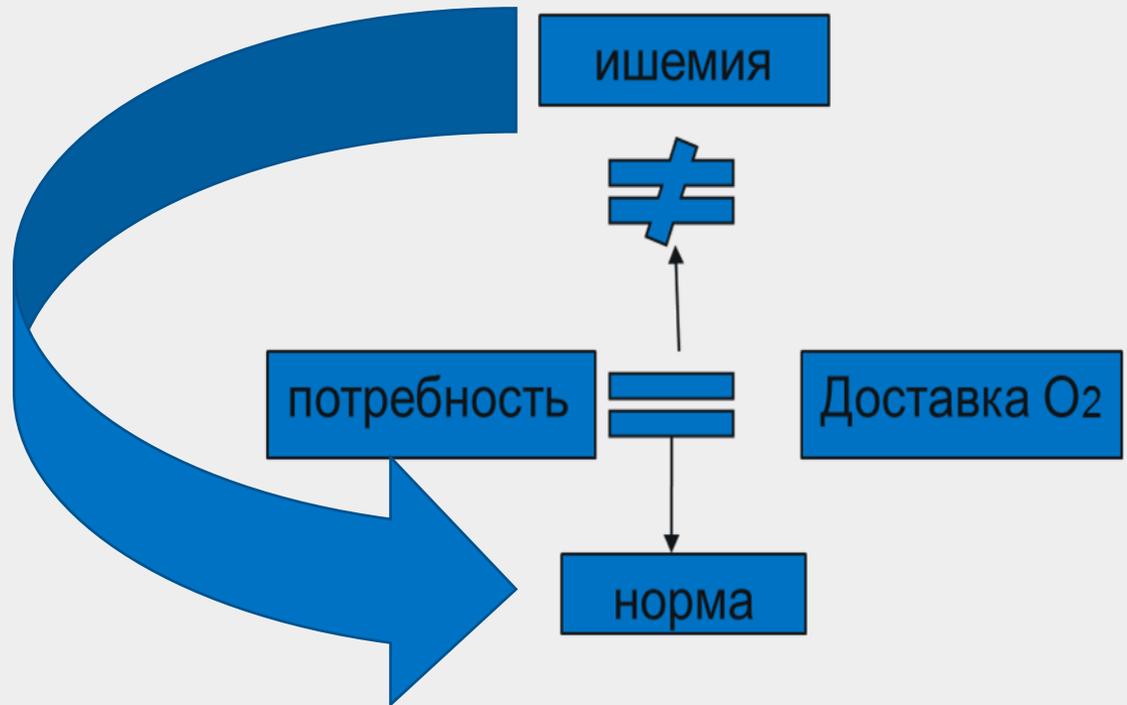
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ

Цель:

предотвращение гипоксии миокарда

Пути достижения:

1. Повысить кровоток (увеличить доставку O_2)
2. Снизить потребность миокарда в O_2



Антиангинальные средства – это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

Эффект этих средств может достигаться 3 способами:

- 1. Понижение потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).**
- 2. Повышение доставки крови к миокарду**
- 3. Смешанный тип действия.**

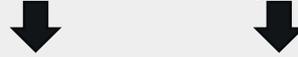
КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- 1. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду**
 - а) Миотропные коронарорасширяющие средства: Дипиридабол
 - б) Рефлекторные коронарорасширяющие средства: Валидол
- 2. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде**
 - а) **β-адреноблокаторы:**
 - **Селективные:** Атенолол, Бисопролол, Метопролол, Небивалол
 - **Неселективные:** Пропранолол
- 3. Средства, увеличивающие доставку кислорода и уменьшающие потребность миокарда в кислороде**
 - а) **Нитроглицериды - Донаторы NO**
 - **Органические нитраты:** Нитроглицерин, Изосорбида-5-мононитрат, Изосорбида динитрат
 - **Производные синдонимина:** Молсидомин
 - б) **Блокаторы медленных Ca²⁺-каналов (БМКК)**
 - **Дигидропиридиновые:** Нифедипин, Амлодипин
 - **Недигидропиридиновые:** Верапамил, Дилтиазем
- 4. Кардиопротекторы:** Триметазидин
- 5. Ингибиторы позднего тока ионов Na⁺ в клетки миокарда:**
Ранолазин

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Дипиридабол (Курантил)



Ингибирует фермент ФДЭ, повышает уровень цАМФ, что приводит к снижению содержания Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных волокон артерий

Увеличивает уровень аденозина (препятствует захвату аденозина эритроцитами и блокирует фермент аденозиндезаминазу), который через A_2 -рецепторы активирует АЦ и повышает уровень цАМФ

Валидол



Потенциально опасный кардиотропный препарат. Обладает отвлекающим действием за счет раздражения рецепторов подъязычной области, что приводит к перехвату нервного импульса от ишемизированного участка до входа в ЦНС и маскировки ИБС

β-адреноблокаторы



Снижают частоту и выраженность приступов стенокардии напряжения за счет уменьшения:

- 1) ЧСС (частоты сердечных сокращений)
- 2) ССС (силы сердечных сокращений)
- 3) АД (артериального давления)



Уменьшающие потребности миокарда в кислороде

Когда применение β -адреноблокаторов противопоказано?

ОТВЕТ:

Пациентам с вариантной стенокардией (Стенокардией Принцметала) , астмой, сахарным диабетом и заболеваниями периферических сосудов. В качестве альтернативы используются блокаторы Са-каналов!!!

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Классификация

- **Дигидропиридиновые**

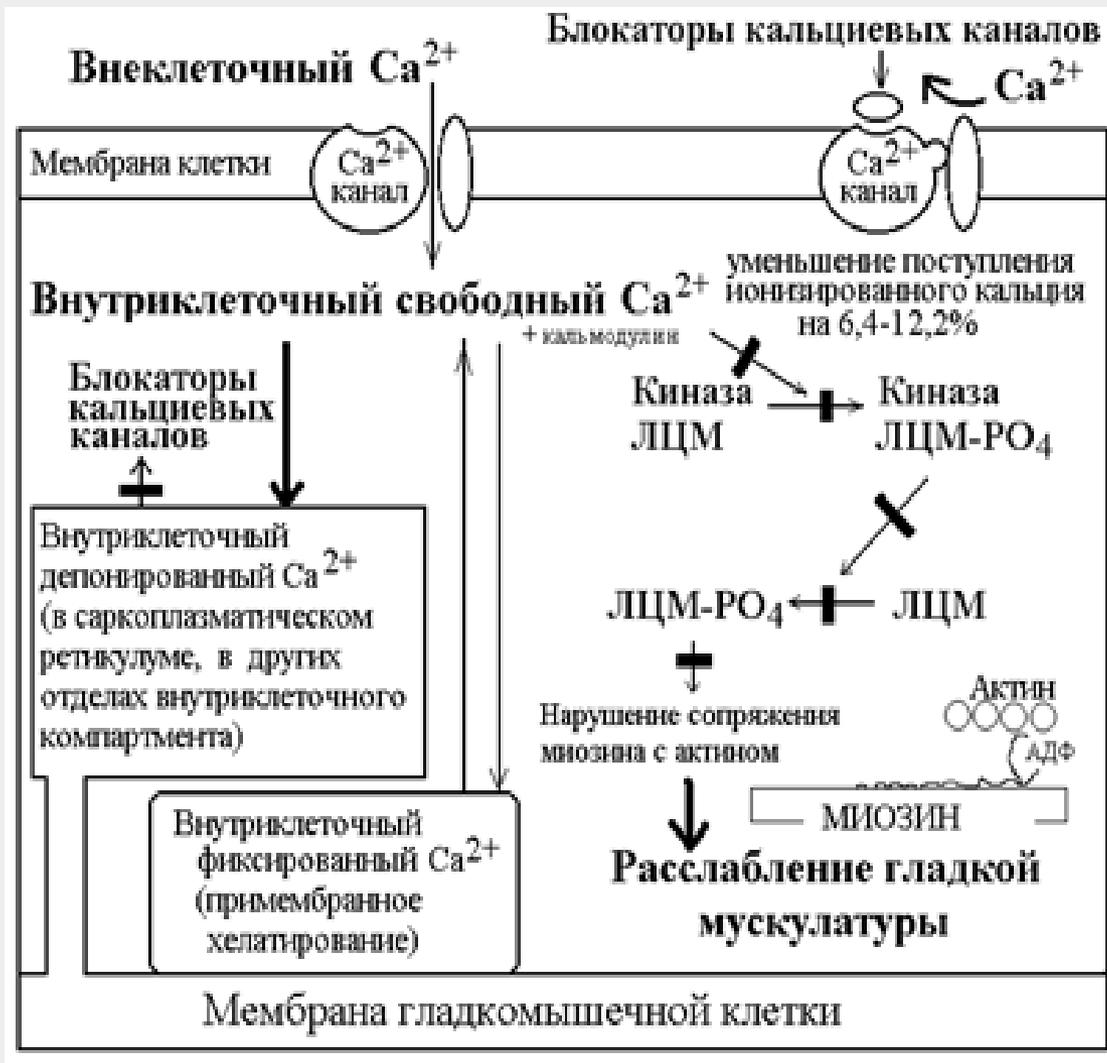
Нифедипин (Коринфар, Кордафлекс), Амлодипин (Норваск), Лерканидипин (Занидип, Леркамен), Фелодипин (Плендил), Нимодипин (Нимотоп)

- **Недигидропиридиновые**

(антагонисты кальция с пульс-урежающим действием):

- Производные фенилалкиламина - Верапамил (Изоптин, Финоптин),
- Производные бензотиазепина - Дилтиазем (Кардил)
- Производные дифенилпиперазина – Циннаризин (Стугерон)

Механизм действия блокаторов кальциевых каналов (БКК)



К БКК относятся средства, которые блокируют потенциалозависимые медленные Ca каналы цитоплазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, препятствуя входу Ca в цитоплазму клетки. Для ССС функциональное значение имеют Ca каналы L-типа, поэтому блокаторы этого типа каналов используются в кардиологии. При блокаде потенциалзависимых Ca каналов, киназа легких цепей миозина (ЛЦМ) в клетке ингибирует киназу ЛЦМ- PO_4 , в результате чего миозин не взаимодействует с актином и наступает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки

Антиангинальный эффект обусловлен:

- **Улучшением перфузии миокарда при ишемии**
 - вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных сосудов и снижения их сопротивления
- **Уменьшением постнагрузки сердца**
 - вследствие расширения периферических артерий и артериол
 - снижения общего периферического сопротивления сосудов
 - прямого отрицательного инотропного действия

Особенности действия верапамила и нифедипина



Основные фармакологические эффекты БКК

Фармакологический эффект	Препарат	Классификация по химической структуре	Точки приложения	Реализация фармакологического эффекта
1. Антиангинальный	Нифедипин Амлодипин Лерканидипин	Производные дигидропиридина	Коронарные и периферические сосуды	Блокада медленных кальциевых каналов, уменьшение тока кальция внутрь клетки, снижается сопротивление сосудов, увеличивается коронарный кровоток и повышается доставка O ₂ к миокарду, достигается гемодинамическая разгрузка сердца
	Верапамил Дилтиазем	Производные фенилалкиламина Производные бензотиазепина	Проводящая система сердца и рабочий миокард	Снижение силы и частоты сердечных сокращений, уменьшается работа сердца и понижается потребность миокарда в O ₂
2. Антиаритмический	Верапамил Дилтиазем	Производные фенилалкиламина Производные бензотиазепина	Проводящая система сердца и рабочий миокард	Блокада кальциевых каналов миокарда замедляет спонтанную деполяризацию в синусовом узле, предсердиях и атрио-вентрикулярном узле.
3. Антигипертензивный	Нифедипин Амлодипин Лерканидипин Фелодипин Верапамил Дилтиазем	Производные дигидропиридина Производные фенилалкиламина Производные бензотиазепина	Периферические сосуды	Снижение общего периферического сопротивления, как результат расширения сосудов за счет блокады медленных кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов, снижение системного артериального давления
4. Антиишемический (улучшение переносимости и дефицита кислорода на метаболическом уровне)	Нимодипин Циннаризин	Производные дигидропиридина Производные дифенилпиперазина	сосуды мозга (артерии)	Блокирование медленных кальциевых каналов сосудов мозга предотвращает их спазм после субарахноидального кровоизлияния, препятствует сужению сосудов; блокада кальциевых каналов может ослаблять или предотвращать реактивное расширение сосудов

Блокаторы Са – каналов блокируют потенциалзависимые Са – каналы кардиомиоцитов и гладких мышц артерий. Почему верапамил вызывает брадикардию, а нифедипин - тахикардию?

ОТВЕТ:

Разные по химическому строению БКК взаимодействуют с разными местами связывания в потенциал-зависимых Са-каналах.

Верапамил относится к производным фенилалкиламина, которые в большей степени действуют на сердце. Блокирует Са-каналы синоатриального узла и урежает сокращения сердца.

Нифедипин (производное дигидропиридина) в большей степени действует на артериальные сосуды, вызывает их расширение, снижение АД и рефлекторную тахикардию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- БМКК (Антагонисты кальция):
 - ✓ Артериальная гипотензия, головная боль, головокружение, гиперемия, тахикардия
 - ✓ Отек лодыжек
 - ✓ Синдром обкрадывания (нифедипин)
 - ✓ Атриовентрикулярная блокада
 - ✓ Снижение сократимости миокарда

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- Дипиридамо́л:
 - ✓ Экстрасистолия (аритмогенное действие)
 - ✓ Снижение АД
 - ✓ Боли за грудиной (диагностика ИБС – синдром обкрадывания)
 - ✓ Тахикардия
 - ✓ Аллергические реакции
- β-адреноблокаторы:
 - ✓ Синусовая брадикардия
 - ✓ Обострение скрытой серд. недостаточности
 - ✓ Бронхоспазм
 - ✓ Гипогликемия
 - ✓ Нарушение половой функции у мужчин
 - ✓ Общая слабость, сонливость, депрессия
 - ✓ Возможно развитие синдрома отмены
 - ✓ AV-блокада

Почему у части больных стенокардией дигипиридамола может провоцировать приступ стенокардии?

ОТВЕТ:

У больных стенокардией напряжения (стабильная стенокардия) дигипиридамола, расширяя относительно здоровые коронарные сосуды, вызывает перераспределение крови в пользу относительно здоровых участков миокарда («синдром обкрадывания»)

МЕХАНИЗМ СИНДРОМА ОБКРАДЫВАНИЯ



Синдром обкрадывания – ухудшение кровоснабжения ишемизированных тканей

Нитрогвазодиллататоры

- это лекарственные средства, из которых в неповрежденном эндотелии сосудов образуется ОКСИД АЗОТА (NO, эндотелиальный релаксирующий фактор, ЭРФ).
- **Короткодействующие** формы используются для купирования стенокардии
- **Пролонгированные** формы используются для профилактики приступов стенокардии

Классификация нитроглицеридов

- Глицерина тринитрат (Нитроглицерин):
 - Сублингвальные капсулы, таблетки, р-р для инфузий: Нитроглицерин;
 - Пероральные пролонгированные формы: Нитролонг, Нитронг форте;
 - Пленки для наклеивания на десну: Тринитролонг;
 - Пластыри и диски (ТТС): Депонит;
 - Спрей сублингвальный: Нитроспрей, Нитроспринт, Нитроминт.
- Изосорбид динитрат (Кардикет, Нитросорбид, Изокет, Изакардин);
 - Пролонгированные формы: Кардикет
- Изосорбид моонитрат (Эфокс, Моночинкве, Монизол);
 - Пролонгированные формы: Эфокс лонг, Оликард 60 ретард, Монолонг, Пектрол
- Нитратоподобные (Молсидомин, Никорандил)

Нитроазодилататоры - ФАРМАКОДИНАМИКА



В организме нитраты отщепляют окись азота NO, который взаимодействует в эндотелии с сульфгидрильными группами с образованием S-нитрозотиолов. Данные вещества стимулируют цитозольную гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации цГМФ. В итоге снижается внутриклеточное содержание ионов Ca и происходит релаксация гладкомышечных элементов клеточной стенки.

Механизм действия нитратов определяется следующими факторами



Эффект нитроглицерина в зависимости от дозы

Низкие дозы



Расширение вен, что вызывает уменьшение преднагрузки



Высокие дозы



Расширение артериол, что приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и АД

Фармакокинетика препаратов органических нитратов

Показатель	Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)	Изосорбида ди- нитрат	Изосорбида мононитрат
Биодоступность	Перорально 0–10% (сублингвально 36–50%)	Перорально 20–30% (сублин- гвально 59%)	Перорально до 100%
Эффект перво- го прохождения	+	+	–
Активные мета- болиты	+	+	–
Период полу- выведения	2–4 мин	30–40 (до 90) мин	240–360 мин
Плазменный клиренс, л/мин	50–70	4	0,11
Объем распре- деления, л/кг	3	4	0,6
Действие	Короткое (сублингвально 20–30 мин)	Средней длитель- ности (сублин- гвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительное (перораль- но 300–360 мин)

Фармакокинетика

Нитроглицерина

1. Обладает липофильностью (быстро всасывается через слизистые оболочки и поступает в системный кровоток при сублингвальном, буккальном, в/в, ингаляционном введении).
 - При сублингвальном эффект – через 1-2 мин, продолжается 20-30 минут
 - При приеме внутрь – метаболизируется в печени («эффект первого прохождения через печень»), поэтому внутрь не менее 5 мг
2. Связывается с белками плазмы на 60%
3. Период полувыведения – 2-4 мин
4. Выводится почками

Изосорбида динитрата

1. Хорошо проникает через мембраны
2. Частично распадается на изосорбид-5-мононитрат

Изосорбида мононитрат

1. Высокая полярность
2. Низкая скорость всасывания
3. Не подвергается пресистемному метаболизму при приеме внутрь

Фармакокинетика и фармакодинамика нитратоподобных соединений

Молсидомин

1. Пролекарство. При метаболизме превращается в метаболит – линсидомин.
2. Линсидомин образуется без участия SH-группы
3. Хорошо всасывается из ЖКТ в кровь
4. T_{max} составляет 1 час
5. Период полувыведения 3,5 часа.
6. Не вызывает толерантность

Никорандил

Механизм действия:

- Высвобождение NO
- Активация K^+ каналов (создание гиперполяризации клеточной мембраны K^+ каналов) и как следствие увеличение внутри клетки цГМФ
- Расслабление гладкой мускулатуры
- Клеточная защита миокарда при ишемии

Купирует приступ стенокардии в течении 4-7 минут после приема под язык



Когда применение нитратов противопоказано?

ОТВЕТ:

Нитраты не следует применять совместно с препаратами, используемыми для лечения эректильной дисфункции, например с силденафилом (виагрой).

Такая комбинация может стать причиной выраженной гипотензии (вплоть до коллапса!!!) Так как, силденафил ингибирует фосфодиэстеразу V, препятствует превращению активного цГМФ в неактивный ГМФ и т.о. усиливает действие NO, высвобождаемого при метаболизме нитроглицерина.

Почему нитроглицерин применяют при сердечной недостаточности?

ОТВЕТ:

Он увеличивает сократимость сердца, потому что снижает нагрузку на недостаточное сердце (расширяет венозные сосуды и снижает преднагрузку, расширяет артериальные сосуды и снижает постнагрузку на сердце).

Механизмы развития толерантности:

- Уменьшение активности гуанилатциклазы и уровня цГМФ.
- Снижение содержания SH-групп, обеспечивающих превращение нитратов в оксид азота и нитрозотиолы.
- Активация симпатoadреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Увеличение продукции гипероксидов.
- Уменьшение биотрансформации нитратов.

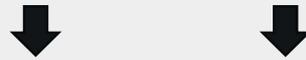
Мероприятия по профилактике толерантности к нитратам

- Увеличение дозы препарата. Однако в большинстве случаев этот метод дает временный эффект, так как к большей дозе также развивается привыкание.

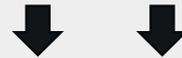
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- Органические нитраты:
 - ✓ Ортостатическая гипотензия
 - ✓ Прилив крови к лицу (покраснение лица)
 - ✓ Звон в ушах, головокружение
 - ✓ Пульсирующие головные боли (из-за расширения артерий твердой мозговой оболочки)
 - ✓ Гиперемия
 - ✓ Рефлекторная тахикардия
 - ✓ Метгемоглобинемия
 - ✓ Толерантность к нитратам (истощение SH-групп)

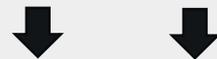
Ингибитор позднего тока ионов Na^+ в клетки миокарда (Ранолазин)



Снижение внутриклеточного накопления натрия



уменьшение избытка внутриклеточных ионов кальция



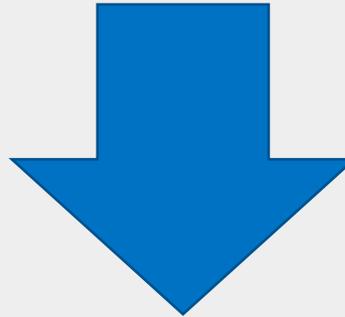
расслаблению миокарда и т.о. снижается диастолическое напряжение стенки желудочков



снижается частота приступов стенокардии

Средства, улучшающие кровоснабжение мозга

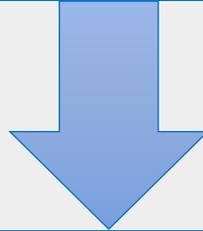
ИШЕМИЯ
отделов
мозга



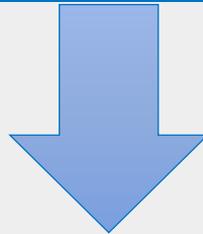
Используются при:

1. Атеросклерозе сосудов головного мозга
2. Тромбозе мозговых сосудов
3. Спазмах сосудов после субарахноидального кровоизлияния

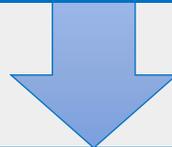
Снижение содержания
АТФ в нейронах



Снижение активности Ca²⁺-АТФазы
эндоплазматического ретикулума



Повышение уровня Ca в цитоплазме нейронов
активирует протеазы и фосфолипазы

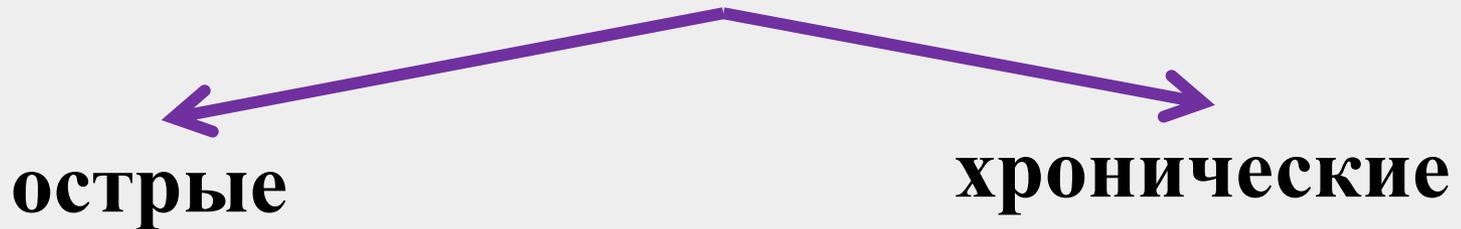


Разрушение нейронов



Неврологические расстройства

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



вызывают тяжелые повреждения головного мозга и сопутствующие нарушения его функций.

Способы фармакотерапии расстройств мозгового кровообращения направлены на

✓сохранение

✓восстановление жизнеспособных структур и функций мозга

Острая ишемия мозга

- **Инсульт** - острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге, вызванное патологическим процессом.

- **Инсульт геморрагический**

обусловлен кровоизлиянием в головной мозг или его оболочки.

- **Инсульт ишемический**

обусловлен прекращением или значительным уменьшением кровоснабжения участка мозга (аномалии развития сосудов, атеросклеротические бляшки)

- **Инсульт тромботический**

обусловлен закупоркой сосуда мозга тромбом

- **Инсульт эмболический**

обусловлен закупоркой сосуда мозга эмболом

- **Инфаркт мозга**

участок в тканях головного мозга, подвергшийся аутолизу и размягчению вследствие внезапного нарушения его кровоснабжения.

Хроническое нарушение кровоснабжения

Дисциркуляторная энцефалопатия - дистрофические изменения головного мозга

возрастные изменения (атеросклероз сосудов, артериальная гипертензия, нарушения метаболических процессов в тканях мозга). Наблюдаются: двигательные нарушения, постепенное расстройство памяти, нарушение интеллекта и другие изменения в психической сфере

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Восстановление церебральной гемодинамики
- Коррекция микроциркуляторных нарушений
- Метаболическая терапия.

СРЕДСТВА, РАСШИРЯЮЩИЕ МОЗГОВЫЕ СОСУДЫ

Церебральные вазодилататоры

НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Альфа-адреноблокаторы

Полусинтетические алкалоиды спорыньи

Дигидроэрготамин

Дигидроэрготоксин=Редергин

Дигидроэргокриптин=Вазобрал

Синтетический аналог алкалоидов спорыньи

Ницерголин (Сермион)

МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Алкалоиды барвинка малого:

Винкамин

Винпоцетин (Кавинтон)

Блокаторы кальциевых каналов:

Циннаризин (Стугерон)

Флунаризин (Сибелиум)

Нимодипин (Нимотоп)

Производные ксантина:

Пентоксифиллин (Трентал)

Аминофиллин (Эуфиллин)

АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Пирикарбат (Пармидин)

СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Корректоры энергетического обмена в мозге

СТИМУЛЯТОРЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

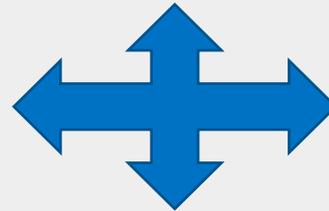
Пирацетам
(Ноотропил)
Гаммалон
Фенилпирацетам
(Фенотропил)

АНТИГИПОКСАНТЫ

Гинко-Билоба
Пиридитол
Оксибутират натрия
Диазепам
Седуксен

АНТИОКСИДАНТЫ

Уменьшающие перекисное
окисление липидов
Мексидол
Актовегин
Токоферол
Унитиол
Аевит



НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ

Церебролизин
Глицин
Семакс
Холина альфосцерат
(Глиатилин)

Идеальный вазодилататор

1. Преимущественное действие на артериальные сосуды ишемизированной зоны

Улучшение мозгового кровотока, не вызывая синдрома «обкрадывания»

(когда ишемизированные сосуды спазмируются и не могут расширяться

под действием препарата – расширяются соседние сосуды и обкрадывают).

2. Тонизирующее действие на мозговые вены (а не расслабляющее)

При острой и подострой патологии это должно уменьшать обычное депонирование в них крови

(что ухудшило бы венозный отток из полости черепа и спровоцировало бы отек головного мозга).

3. Не оказывает существенного влияния на уровень системного артериального давления

Снижение АД уменьшает подпор крови на входе в церебральные артерии и

может ухудшить мозговое кровообращение.

Нельзя вызывать расширение периферических сосудов.

(Не снижать АД у больного с острым инсультом!)

4. Улучшение реологических свойств крови

5. Нормализация метаболизма мозговой ткани

6. Минимум побочных эффектов

Основные показания к назначению

1. Инсульты.
2. Последствия нарушений мозгового кровообращения различного генеза
(церебральные кризы, транзиторные ишемические атаки)
3. Дисциркуляторная энцефалопатия
4. Начальные проявления недостатка мозгового кровообращения
5. Посттравматическая энцефалопатия
6. Постгипоксическая энцефалопатия
7. Реабилитация больных после перенесенных нейроинфекций

Мочегонные средства (диуретики)

Доцент, к.б.н. Сологова С.С.

Кафедра фармакологии
Институт Фармации
Сеченовский Университет
Москва, Россия

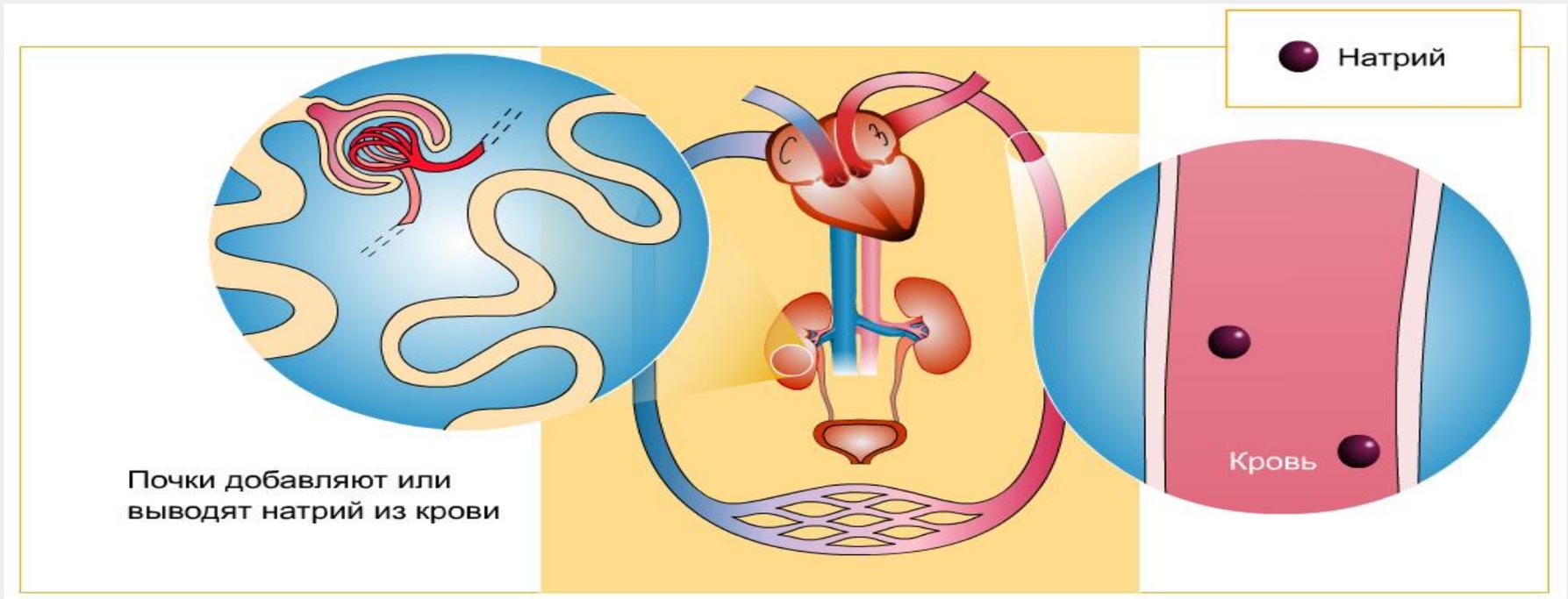


План лекции:



ФУНКЦИИ ПОЧЕК

1. Фильтрация, реабсорбция, секреция
2. Регуляция водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного баланса, артериального давления
3. Продукция гормонов (ренин, эритропоэтин)



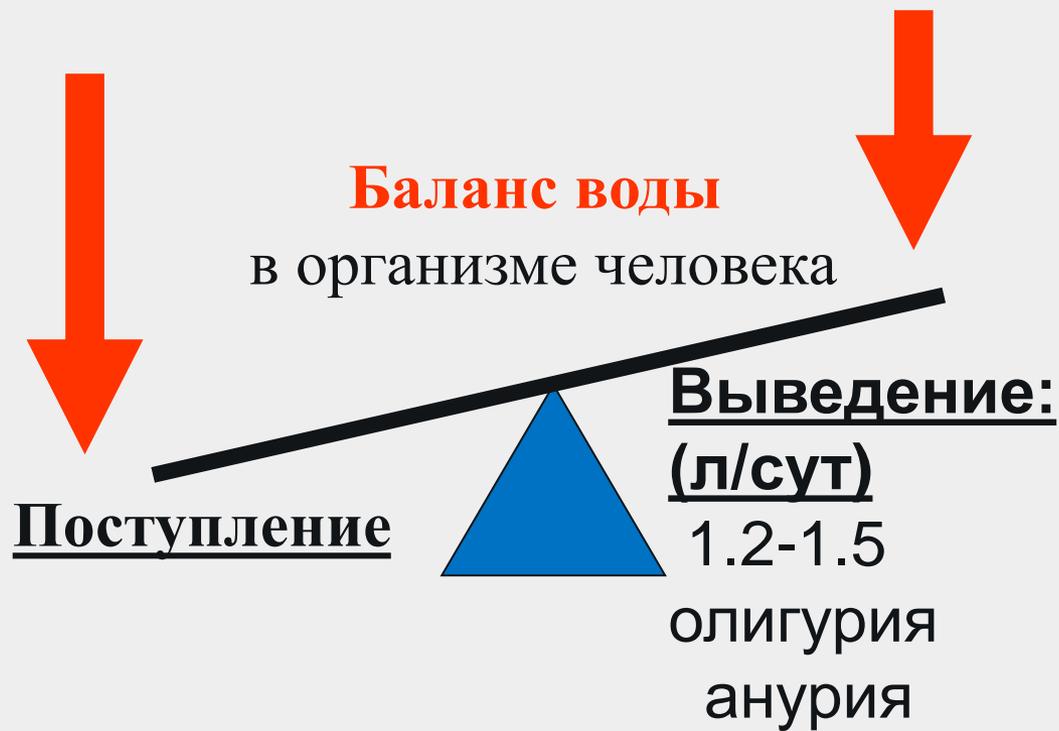
В мочеобразовании главную роль играют три процесса:

- 1) **Фильтрация** плазмы крови и образование первичной мочи, лишенной высокомолекулярных белков и других соединений
- 2) **Реабсорбция** (то есть обратное всасывание) в кровь воды, ионов натрия, калия, хлора, бикарбоната и др. Также на этом участке полностью реабсорбируются аминокислоты, витамины, глюкоза, белки, микроэлементы. Этот процесс идет с участием ряда ферментов (карбоангидраза и др.). В результате реабсорбции образуется вторичная моча, выделяющаяся из организма здорового человека в количестве 1, 5 л. Реабсорбция натрия происходит преимущественно в дистальных отделах канальцев под действием гормона коры надпочечников - альдостерона. В случае повышения уровня альдостерона происходит задержка натрия и воды в организме (что бывает при сердечной недостаточности, заболеваниях печени и др.). Выделение альдостерона стимулируется ангиотензином-II, и поэтому одной из функций последнего является опосредованная задержка в организме натрия, а значит и воды.
- 3) **канальцевая секреция** процесс, обратный реабсорбции - выделение в мочу различных веществ

Мочегонные средства (диуретики) – ЛС, усиливающие диурез (выведение из организма воды), и устраняющие отёки



По материалам лекций кафедры фармакологии ИФ



Основные показания к применению диуретиков

- **Отеки различного генеза: отек легких (петлевые), отек мозга (осмотические и петлевые)**
- **Гипертонический криз**
- **Форсированный диурез (фуросемид и маннитол)**
- **Глаукома (ацетазоламид)**
- **Эпилепсия (ацетазоламид)**
- **Лечение сердечной недостаточности (снижение периферического сосудистого сопротивления)**
- **Острые интоксикации**
- **Асцит (жидкость в брюшной полости)**

ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ - НЕФРОН

Диуретики действуют **на уровне нефрона** (структурный элемент почки - около 1 млн. в каждой), в котором происходит 3 процесса мочеобразования



Структурные элементы нефрона



Структурные элементы нефрона

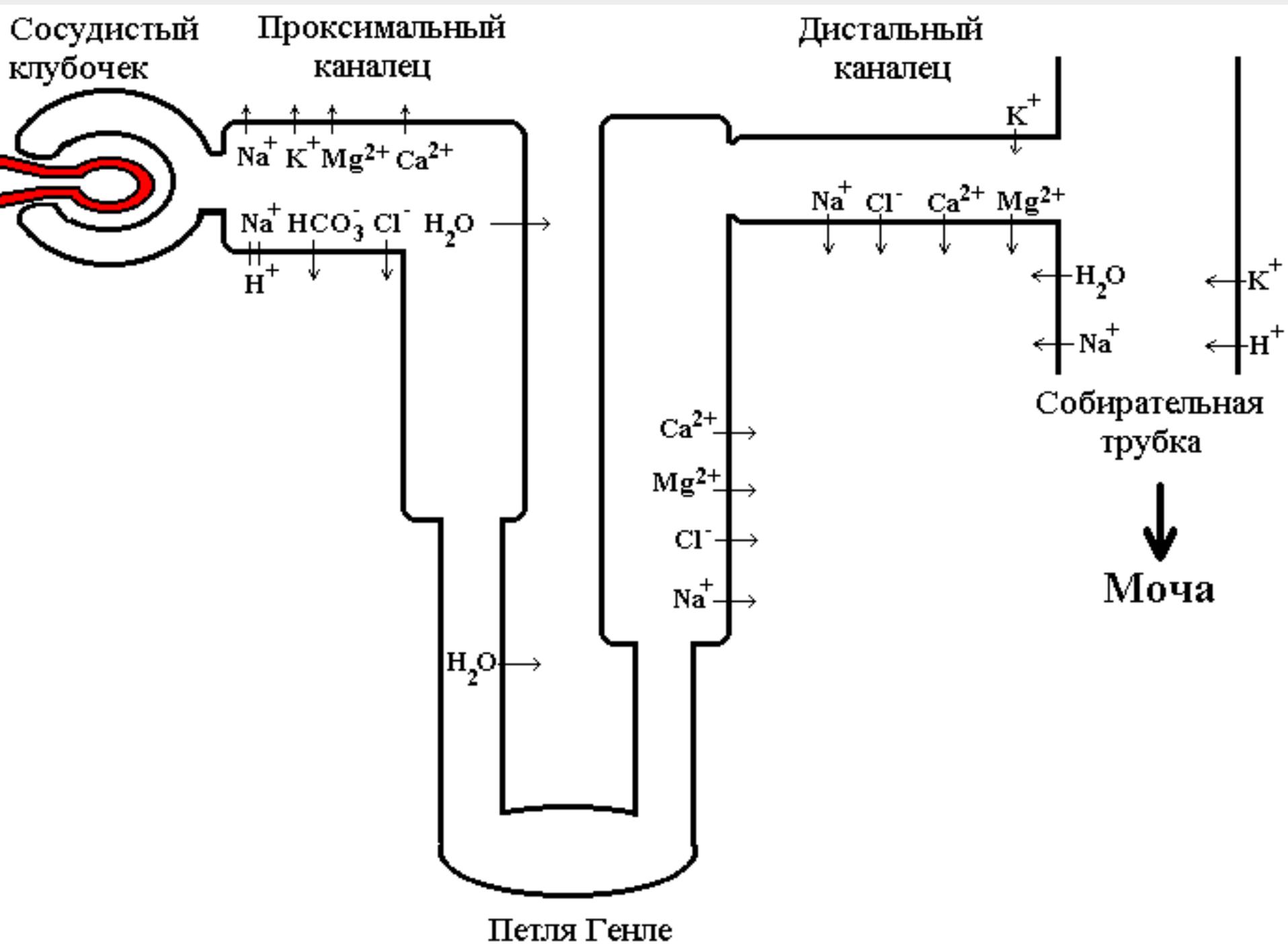
1. Проксимальный каналец - высоко проницаем для воды. Реабсорбируется 65% всего натрия, профильтрованного через клубочки. Натрий и калий активно обмениваются на кислород. Сопровождающие анионы на 2/3 состоят из хлоридов, остальное составляют бикарбонаты.

2. Восходящая часть петли нефрона, или петли Генле

Реабсорбируется 25% профильтрованного натрия. Ионы хлора, натрия и калия реабсорбируются здесь с помощью активных транспортных механизмов. Эта часть петли непроницаема для воды и концентрация натрия и хлора в ультрафильтрате последовательно падает.

3. Начальный отдел дистальных извитых канальцев, как и предыдущая, непроницаема для воды, но активно пропускает ионы натрия и хлора, что еще больше снижает осмотическое давление ультрафильтрата. Реабсорбируется около 5% от общего количества профильтрованного натрия.

4. Конечная часть дистальных канальцев и система собирательных трубочек является местом окончательной регулировки состава и объема мочи. Здесь идет дальнейшая реабсорбция некоторого количества натрия в обмен на калий и водород. Этот процесс контролируется альдостероном и концентрацией натрия в ультрафильтрате.



ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ

- Увеличивают объем выделяемой мочи.
- Влияют на транспорт ионов в нефроне.

Клинически эффективные диуретики в основном замедляют реабсорбцию Na^+ .

Вода при этом выводится пассивно для поддержания осмотического равновесия.

Если натрий не реабсорбируется, снижается реабсорбция воды, что и приводит к диурезу.

Количественная характеристика мочегонного эффекта препарата определяется его способностью задерживать реабсорбцию натрия и воды и зависит от точки приложения его действия..

План лекции:



КЛАССИФИКАЦИЯ (1 из 7) - по силе эффекта

(в скобках - экскретируемая фракция ионов натрия)

1. Сильные диуретики (15-25%)

Петлевые (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$) - Фуросемид (Лазикс - 0,04; 1% - 2,0),
Буметанид (Буфенокс, Юринекс), Этакриновая кислота (Урегит).

2. Средние диуретики (5-10%)

Осмотические - Маннитол (Маннит 15% - 200,0)

Тиазидные – Гидрохлоротиазид (Гипотиазид - 0,25; 0,1

Тиазидоподобные (нетиазидовые) производные сульфаниламида

(ингибиторы симпорта $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$) - Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05),
Клопамид (Бринальдикс).

3. Слабые диуретики (3-5%)

Метилксантины - Теофиллин (0,1-0,3, 1,3-диметилксантин), Аминофиллин
(Эуфиллин, растворимый теофиллин (80% теофиллина + 20%
этилендиамина), Теобромин - 3,7-диметилксантин,

ИКА - Ацетазоламид (Диакарб - 0,25),

K⁺-сберегающие (антагонисты альдостерона и блокаторы Na^+ -каналов) - Спиринолактон
(Верошпирон - 0,025), Триамтерен, Амилорид

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

по скорости развития и продолжительности диуретического эффекта

1. Быстрые, непродолжительные

Осмотические, Петлевые

2. Средней силы и длительности

Ксантины, ИКА, Тиазиды, K^+ -сберегающие (Триамтерен, Амилорид)

3. Отсроченные, продолжительные

Тиазидоподобные, Спиронолактон

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

по влиянию на КЩБ, вызывают:

1. Ацидоз

ИКА, K^+ -сберегающие (умеренно)

2. Алкалоз

Петлевые, Тиазиды и Тиазидоподобные

4. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по характеру диуретического эффекта)

1. Осмолитики (гидруретики)
(выводят H_2O)

Осмотические диуретики

2. Салуретики

(первично тормозящие реабсорбцию

Na^+ , K^+ , Cl^-) - все остальные

Нефротоксичны (обратимо)

5. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по влиянию на экскрецию ионов калия)

1. Сильные калийуретики

(диурез/калийурез = 1:1)

ИКА, Тиазиды и Тиазидоподобные

2. Средние калийуретики

(диурез/калийурез = 1:0,75)

K⁺-сберегающие

3. Слабые калийуретики

(диурез/калийурез = 1:0,25)

Осмотические диуретики

6. КЛАССИФИКАЦИЯ

(по влиянию на экскрецию ионов **кальция**)

1. Повышающие экскрецию Ca^{2+}

Тиазиды и тиазидоподобные

2. Снижающие экскрецию Ca^{2+}

Петлевые диуретики

7. КЛАССИФИКАЦИЯ

по локализации действия в нефроне (учебник)

1. Повышающие фильтрацию в клубочках

Диметилксантины

2. Снижающие реабсорбцию

В проксимальных извитых канальцах - ИКА

В петле нефрона - Осмотические диуретики

В толстом сегменте восходящего колена петли - Петлевые диуретики

В дистальных извитых канальцах - Тиазиды, Тиазидоподобные

В дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках - K^+ -сберегающие

ДИУРЕТИКИ

Группа лекарственных средств, обладающих способностью тормозить реабсорбцию воды и электролитов в почечных канальцах, усиливая их выведение с мочой

1. Ингибиторы карбангидразы

- Ацетазоламид (диакарб), Дорзоламид (дорзопт-глазные капли)

2. Тиазидные диуретики

- Гидрохлоротиазид (гипотиазид)

3. Тиазидоподобные диуретики

- Индапамид (арифон), Хлорталидон

4. Петлевые диуретики

- Фуросемид (лазикс), Торасемид (диувер, бритомар), Этакриновая кислота (урегит),

5. Осмотические диуретики

- Маннитол (маннит)

6. Калий-сберегающие диуретики

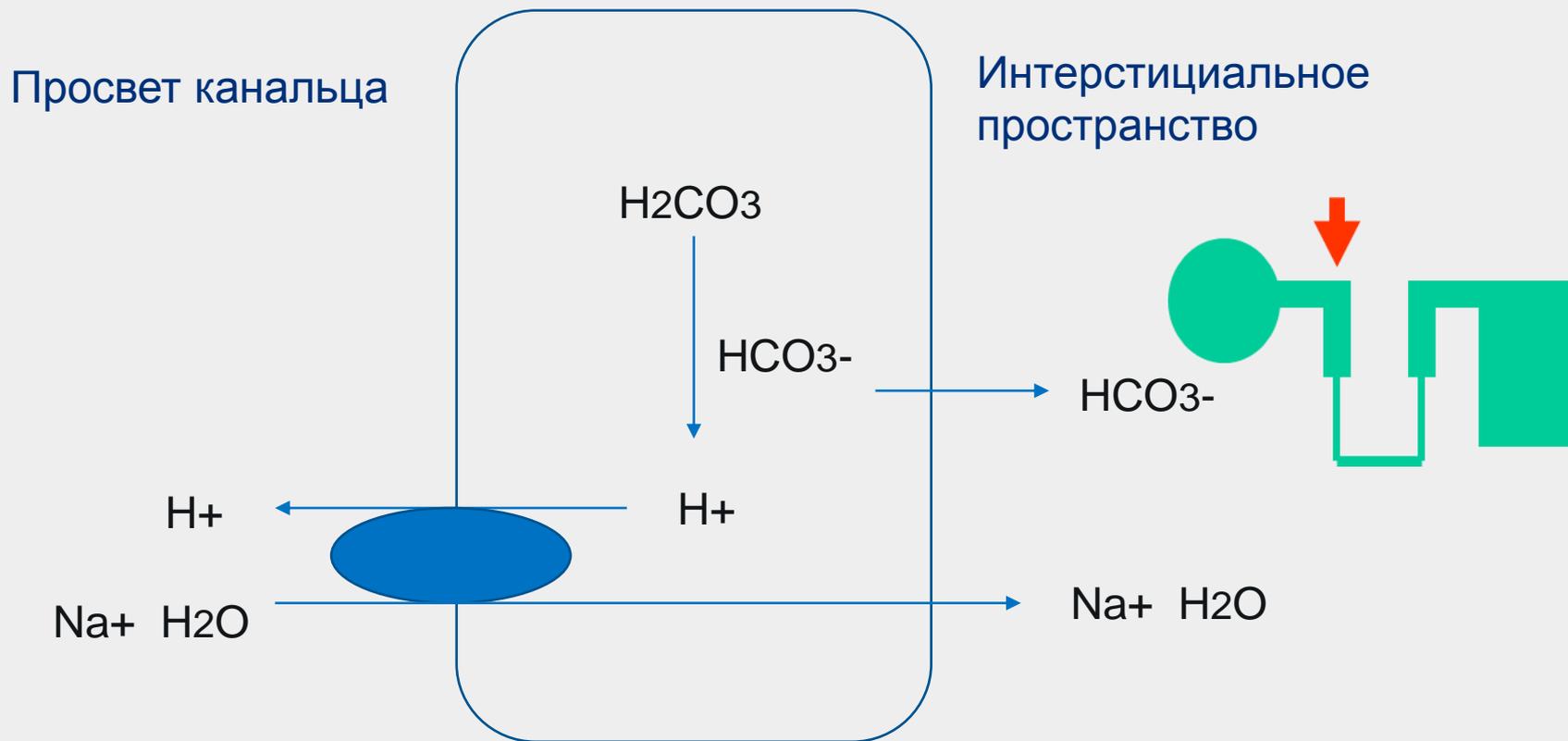
- **Блокаторы натриевых каналов:** триамтерен
- **Антагонисты альдостерона:** спиронолактон (верошпирон)

План лекции:



1. Ингибиторы карбоангидразы

Карбоангидраза – фермент, который катализирует реакцию $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$



!!! Ионы H^+ обмениваются на ионы Na^+ . При уменьшении концентрации H^+ , снижается реабсорбция Na^+ , что приводит к увеличению диуреза

1. Ингибиторы карбоангидразы. Механизм действия.

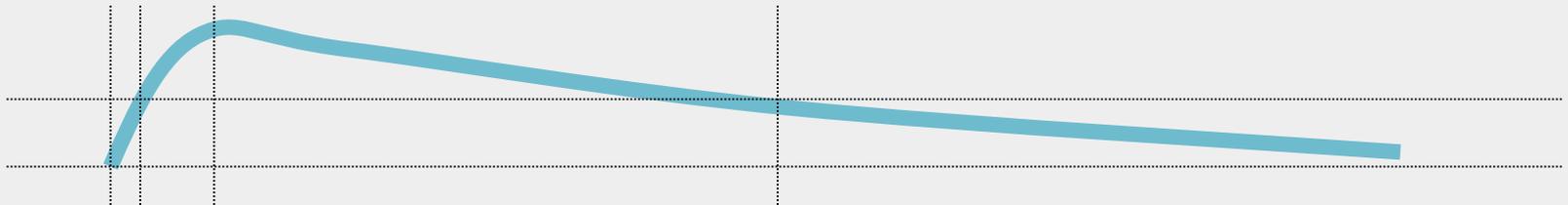
1. Нарушается процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов бикарбонатов в крови и тканях.
2. Вместе с тем, нарушается и реабсорбция ионов Na^+ на уровне Na^+ , H^+ -обменника апикальной мембраны.

Диакарб повышает рН мочи + смещает КЩБ крови в сторону гиперхлоремического ацидоза.

Ацидоз, в свою очередь, снижает диуретическую активность диакарба.

Поэтому для поддержания эффективности после 5 дней приёма препарата следует делать перерыв на 2 дня, после чего щелочной резерв крови возвращается к исходному уровню.

Диакарб хорошо всасывается после приёма внутрь. Эффект его начинает развиваться через 30-40 минут, достигает максимума через 2 часа и сохраняется в течение 10-12 часов.



1. Ингибиторы карбоангидразы. Показания к применению.

1. При глаукоме для снижения внутриглазной жидкости
2. Для коррекции метаболического алкалоза
3. Для профилактики «горной болезни»
4. Эпилепсия в комбинации с противоэпилептическими препаратами
5. При отравлении салицилатами или барбитуратами для увеличения диуреза и щелочности мочи

1. Ингибиторы карбоангидразы. Побочные действия.

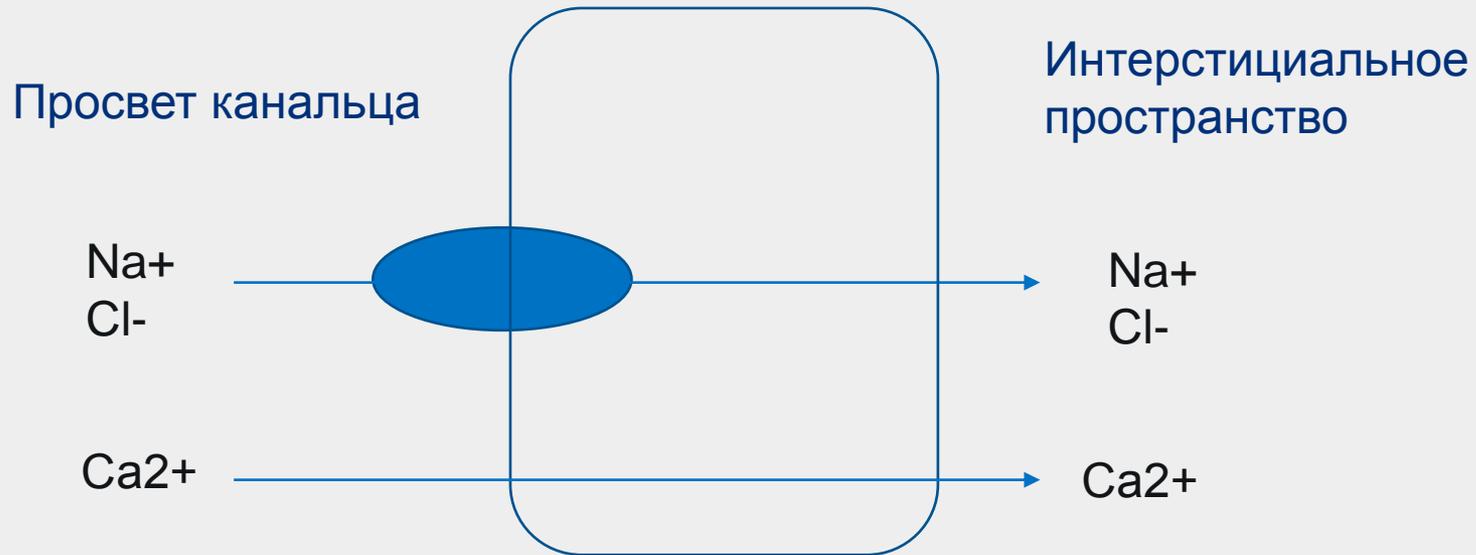
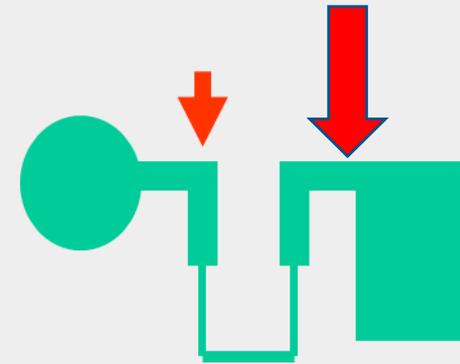
1. Судороги, парестезии, шум в ушах
2. Гипокалиемия и метаболический ацидоз

Противопоказания.

1. Острая почечная недостаточность
2. Печеночная недостаточность
3. Гипокалиемия, ацидоз

2. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце



!!! Блокируют Na⁺ Cl⁻ котранспортер в апикальных мембранах эпителиоцитов дистальных извитых канальцев

!!! Производные сульфонамида, по структуре сходны с ингибиторами карбоангидразы. Умеренно угнетают активность карбоангидразы, что также увеличивает натрийурез.

2. Тиазидные диуретики. Механизм действия.

1. Подавляют транспорт ионов Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце.
2. Повышают реабсорбцию ионов Ca^{++} , что связано с понижением концентрации ионов Na^+ в эпителиальных клетках канальца и активацией функции $\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$ -АТФ-азы на базальной мембране.
3. Проявляют антикарбоангидразную активность и могут тормозить реабсорбцию гидрокарбонатного иона и ионов K^+ в проксимальном канальце.

Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие и при ацидозе, и при алкалозе.

2. Тиазидные диуретики.

Показания к применению

1. Застойная сердечная недостаточность
2. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
3. Гипертоническая болезнь
4. Нефропатия (поражение паренхимы и клубочкового аппарата почек)
5. Нефролитиаз с явлениями гиперкальциурии (камни в почках)
6. Несахарный (нефрогенный) диабет
7. Глаукома.

2. Тиазидные диуретики. Побочные эффекты (при длительном применении)

1. Гипокалиемия, гипомагниемия (нарушение сердечной деятельности, слабость, сонливость)
2. Гиперурикемия и учащение приступов подагры.
3. Гиперкальциемия (отложение кальция в стенках сосудов)
4. Гипохлоремический метаболический алкалоз
5. Иногда при приёме этих препаратов может отмечаться тошнота, понос, общая слабость и аллергические реакции.

2. Тиазидные диуретики. Взаимодействия

1. Целесообразна комбинация с калийсберегающими диуретиками. Выпускаются комбинированные препараты – триампур (гидрохлоротиазид и триамтерен).

!!! Однако в силу различной фармакодинамики и фармакокинетики салуретики и калийсберегающие препараты целесообразно назначать по отдельности с интервалом в 2-3 часа, применяя вначале калийсберегающие средства.

2. Тиазиды увеличивают опасность возникновения интоксикации сердечными гликозидами.

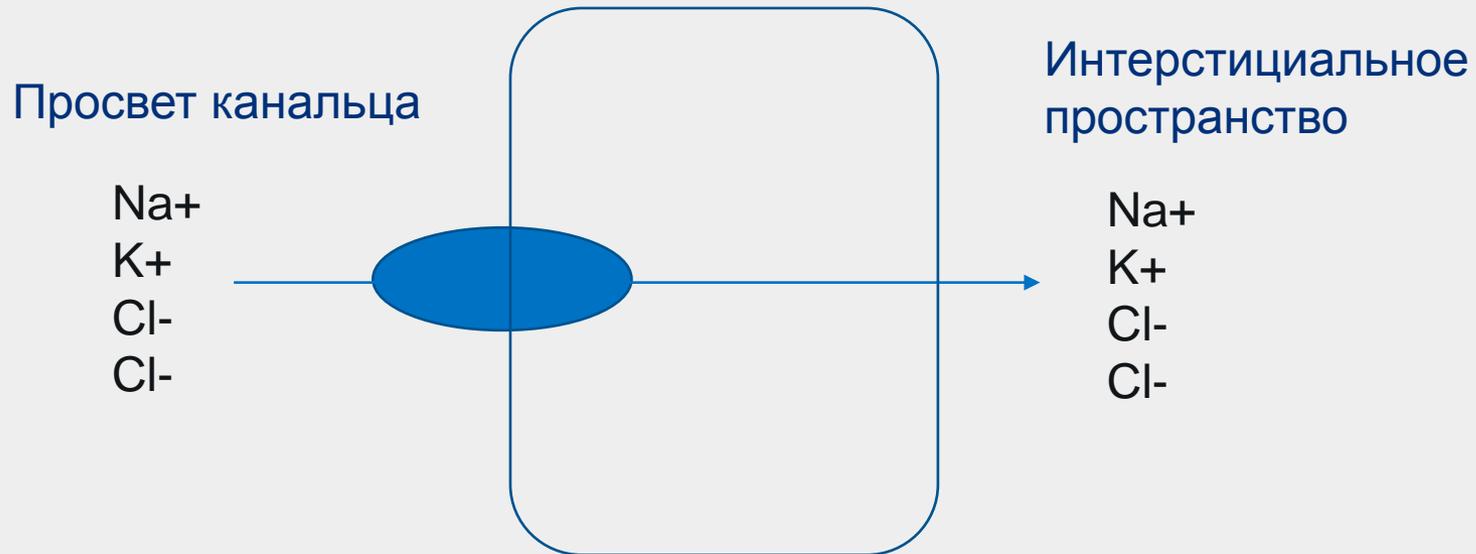
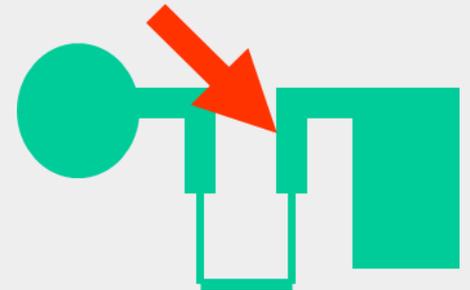
3. Усиливают гипокалиемию, возникающую при назначении глюкокортикоидов.

4. Потенцируют эффекты антидеполяризирующих миорелаксантов.

5. Потенцируют действие барбитуратов (снотворное действие).

4. Петлевые диуретики

действуют преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле



!!! Ингибируют систему котранспорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ в толстом сегменте восходящей части петли Генле

4. Петлевые диуретики. Характеристика

!!!! Вызывают наиболее значительное увеличение диуреза так как 25-30% $\text{Na}+\text{Cl}$ -реабсорбируется в восходящей части петли Генле.

Назначают петлевые диуретики натощак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

4. Петлевые диуретики.

Показания к применению

Наиболее мощные и быстрые диуретики

1. Неотложные состояния (отёк лёгких, мозга)
2. Острые отравления (форсированный диурез)
3. Системная артериальная гипертензия
4. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
5. Хроническая и острая почечная недостаточность
6. Асцит, гидроторакс
7. Гиперкальциемия

Быстро всасываются при приеме внутрь.

Фуросемид проявляет своё действие через 0,5 часа (действует 5-6 часов), буметанид – спустя 30-40 минут (действует 4-6 часов), этакриновая кислота – через 1 час (действует 6-8 часов).

Торасемид – длительность действия 12-24 часа.

Выводятся преимущественно путём клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах (частично - ЖКТ).

4. Петлевые диуретики.

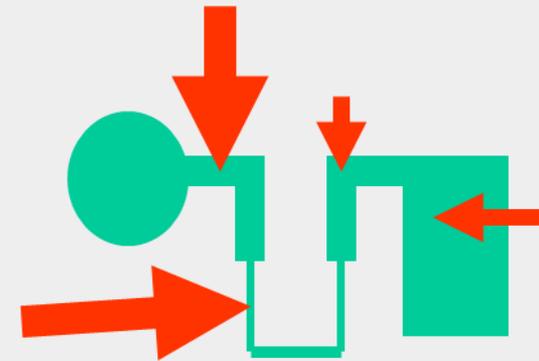
Побочные эффекты

1. Увеличение экскреции ионов K^+ .
2. Развитие гипокалиемического алкалоза
3. Гиперурикемия в связи с повышенной реабсорбцией мочевой кислоты в проксимальном канальце
4. Гипомагниемия
5. Обратимая ототоксичность (шум в ушах) особенно с аминогликозидами
6. Аллергические реакции.

5. Осмотические диуретики.

Хорошо проникают через эндотелий клубочков в просвет проксимального канальца и поддерживают высокое осмотическое давление в просвете нефрона, поскольку не способны реабсорбироваться.

Повышают в просвете канальца P осмотическое, притягивая воду на всем протяжении нефрона



5. Осмотические диуретики.

Показания к применению

1. ЧМТ, отёк мозга
2. Острые отравления
3. Острая застойная глаукома.

!!! Маннитол не способен проникать через гистогематические барьеры и поэтому применяется только внутривенно.

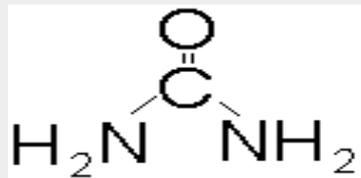
В свою очередь маннитол не вызывает повышения остаточного азота при почечной недостаточности

Маннитол



Не метаболизируется. Выводится из организма путём клубочковой фильтрации в течении 30-60 минут после введения.

Карбамида пероксид



Вызывает усиление диуреза через 15-30 минут, после в/в введения, который достигает максимума спустя 1 час после введения и длится до 6-10 часов.

При энтеральном назначении эффект развивается через 30-40 минут.

Выводится карбамида пероксид частично в неизменённом виде, частично инактивируется в печени.

5. Осмотические диуретики.

Побочные действия

1. Нарушение водно-электролитного баланса
2. Мышечная слабость, судороги
3. Сухость во рту, жажда
4. Нарушение сознания

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с сердечными гликозидами увеличение их токсического действия в связи с гипокалиемией

6. Калий-сберегающие диуретики

Блокаторы натриевых каналов: триамтерен

Антагонисты альдостерона: спиронолактон (верошпирон)



Это - слабые диуретики

Блокируют Na^+ каналы эпителиоцитов дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. В результате ионы Na не поступают из просвета канальцев в клетки эпителия. Это приводит к уменьшению выделения K^+ из клеток в просвет канальцев

Эти препараты не нарушают кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.

!!! Применяют в комбинации с другими диуретиками, например с тиазидными, чтобы уменьшить потерю ионов K^+

Спиронолактон

Механизм действия - конкурентный антагонист минералокортикоидов -альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Эффект выражен умеренно и начинает проявляться спустя 2-5 суток после начала приёма.

Метаболизм и инактивация спиронолактона осуществляется преимущественно в клетках печени.

Триамтерен и амилорид

Механизм действия

Понижают проницаемость апикальной мембраны и угнетают активный транспорт ионов Na^+ внутрь клетки.

Это снижает поступление ионов K^+ через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в мочу.

Триамтерен и амилорид по сравнению со спиронолактоном всасываются и проявляют своё действие значительно быстрее (при приёме внутрь спустя 2-3 часа).

Диуретический эффект этих препаратов значительно уступает тиазидовым и петлевым салуретикам.

Продолжительность их натрийуретического и калийсберегающего действия составляет 10-12 часов (у амилорида он несколько более продолжителен (до 24 часов)).

Назначают эти диуретики обычно в несколько приёмов (от 2х до 4х раз в сутки).

Триамтерен метаболизируется главным образом в печени.

Метаболиты триамтерена и амилорид в неизменённом виде выводятся с мочой.

Показания

1. Состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов,
2. Отёки сердечного происхождения,
3. Асцит,
4. Нефротический синдром,
5. Гипертоническая болезнь.

Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приёмов в первой половине дня. Часто входят в состав комбинированных препаратов (триампур, модуретин и др.)

Побочные эффекты (при длительном приеме)

1. Гиперкалиемия,
2. Гиперхлоремический метаболический ацидоз,
3. Гиперурикемия.

Иногда в курсе лечения этими диуретиками может отмечаться тошнота, рвота, гипотония, явления гинекомастии (при использовании спиронолактона), кожные высыпания.

При совместном приеме с лекарственными средствами, подавляющими образование ренина или ангиотензина II (β -блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии

План лекции:



ДИУРЕТИКИ

Общие побочные эффекты:

- Гипотония (петлевые, тиазидные, тиазидоподобные)
- Нарушение водно-электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия (характерно для тиазидных, тиазидоподобных и петлевых)
- Отек легких (осмотические)
- Метаболический ацидоз (ингибиторы карбангидразы)
- Гематотоксичность (ингибиторы карбангидразы)
- Импотенция, гинекомастия, нарушение менструального цикла (спиронолактон)
- Гиперкалиемия (калийсберегающие)

Выводы!!!



Рассмотрели с Вами:

1. Функции почек. Процессы мочеобразования
2. Структурные элементы нефрона. Точка приложения диуретиков.
3. Классификацию диуретиков
4. Подробный разбор каждой группы диуретиков

Вопросы для обсуждения



1. Целесообразно ли назначать фуросемид совместно с гидрохлоротиазидом?

Ответ: У Фуросемида и Гидрохлоротиазида разная локализация действия. Фуросемид действует в восходящей части петли Генле, а гидрохлоротиазид в начале дистальных канальцев. Поэтому при резистентных отеках эти препараты комбинируют.

2. Какой фармакологический эффект оказывает маннитол кроме диуретического?

Ответ: После внутривенного введения маннитола повышается осмотическое давление плазмы крови и вода из тканей, в которые маннитол не проникает (мозг, ткани глаз), переходит в плазму крови - дегидратирующий эффект. Этот эффект используют при отеке мозга, при операциях по поводу глаукомы.

3. В каких отделах почечных канальцев действует маннитол?

Ответ: Действие Маннитола проявляется в тех отделах канальцев, где реабсорбируется вода:

1) проксимальных 2) в нисходящей части петли Генле 3) в собирательных трубках.

Спасибо за внимание!

Лекарственные средства, применяющиеся при сахарном диабете

старший преподаватель кафедры,
Григоревских Екатерина Михайловна
Кафедра фармакологии Института
фармации

Сеченовский Университет

Москва, Россия

Неинфекционные заболевания (НИЗ)

- хронические заболевания, как правило, имеют **продолжительное течение** и являются результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов.

Неинфекционные заболевания (НИЗ)

К основным типам НИЗ (на эти четыре группы заболеваний приходится 81% всех случаев смерти от НИЗ):

- сердечно-сосудистые заболевания (такие, как инфаркт и инсульт) (каждый год умирает 17,9 миллионов человек)
- раковые заболевания (9 млн. случаев)
- хронические респираторные заболевания (такие, как хроническая обструктивная болезнь легких и астма) (3,9 млн. случаев)
- **диабет (1,6 млн. случаев)**

Терминология

- **Диабет** - это хроническая болезнь, которая возникает в тех случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин. Это приводит к повышенному уровню содержания глюкозы в крови (гипергликемии).

По оценкам, в 2014 году диабетом страдали **422 миллиона взрослых** во всем мире по сравнению с 108 миллионами в 1980 году

История изучения заболевания

- насчитывает более 3,5 тысяч лет:
- 1500 лет до н.э. в папирусе Эберса (состояние, сопровождающееся обильным выделением мочи)
- 30- 50 гг. н.э. Аретей Каппадокийский дал первое клиническое описание болезни, дал ей название «диабет»
- в XVII в. Томасом Уиллисом добавлен термин «сахарный» – от лат. mellitus – «сладкий, медовый»
- в 1880 г. Lancereaux E. – первая попытка классифицировать диабет **(а)легко поддающийся диетотерапии (diabete gras) и (б) быстро прогрессирующий, резистентный ко всякому лечению (diabete maigre).**

Сахарный диабет (СД)

1. Тяжелый аутоиммунный диабет, SAID
2. Тяжелый инсулин-дефицитный диабет, SIDD
3. Тяжелый инсулин-резистентный диабет, SIRD
4. Легкий диабет, связанный с ожирением, MOD
5. Легкий диабет, связанный с возрастными изменениями, MARD

Сахарный диабет (СД)

1. Диабет 1-го типа (5—25% случаев взрослые / 90% всех случаев сахарного диабета в детском и подростковом возрасте)
разрушение бета-клеток, ведущее к абсолютной инсулиновой недостаточности
2. Диабет 2-го типа (75—95% случаев): наблюдается нарушение действия инсулина и/или секреции инсулина
3. Другие специфические типы (при генетических нарушениях клеток поджелудочной железы, биологического действия инсулина и др.)
4. Диабет беременных (гестационный)

Действующие рекомендации ВОЗ в отношении диагностических критериев диабета и промежуточных показателей гликемии

Сахарный диабет Глюкоза плазмы крови натощак Глюкоза плазмы крови через 2ч после нагрузки* Уровень HbA1c	≥7.0 ммоль/л (126 мг/дл) или ≥11.1 ммоль/л (200 мг/дл) или ≥6.5%
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) Глюкоза плазмы крови натощак Глюкоза плазмы крови через 2ч после нагрузки*	<7.0 ммоль/л (126 мг/дл) и ≥7.8 и < 11.1 ммоль/л (140 мг/дл и 200 мг/дл)
Нарушенная гликемия натощак (НГН) Глюкоза плазмы крови натощак Глюкоза плазмы крови через 2ч после нагрузки*	6.1–6.9 ммоль/л (110 мг/дл to 125 мг/дл) и (при возможности измерения) < 7.8 ммоль/л (140 мг/дл)
Гестационный диабет (ГД) Одно или несколько: Глюкоза плазмы крови натощак Глюкоза плазмы крови через 1ч после нагрузки** Глюкоза плазмы крови через 2ч после нагрузки	5.1–6.9 ммоль/л (92–125 мг/дл) ≥10.0 ммоль/л (180 мг/дл) 8.5–11.0 ммоль/л (153–199 мг/дл)

* Содержание глюкозы в венозной плазме крови через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы

** Содержание глюкозы в плазме венозной крови через 1 часа после приема внутрь 75 г глюкозы

Сахарный диабет 1 типа

ранее известен как инсулинозависимый или детский диабет (большинство случаев заболевания диабетом типа 1 встречается у детей и подростков)

характерно отсутствие выработки инсулина

- ежедневное введение инсулина для регулирования количества глюкозы в крови. При отсутствии доступа к инсулину они погибнут.
- Причина возникновения не известна (считается непредотвратимым заболеванием, результатом сложного взаимодействия генетических факторов и окружающей среды)
- **Симптоматика:**
 - избыточное мочеиспускание и жажду,
 - постоянное чувство голода,
 - потерю веса,
 - ухудшение зрения и утомляемость

Сахарный диабет 1 типа

Аутоиммунный СД :

- гибель бета-клеток
- наличие аутоантител к бета-клеткам
- абсолютная инсулиновая недостаточность
- полной инсулинозависимостью
- тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу
- ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA)

Идиопатический СД*

- гибелью бета-клеток и склонностью к кетоацидозу
- без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой)

*форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения

Сахарный диабет 2 типа

ранее – инсулиннезависимый или взрослый диабет (ранее диабет этого типа наблюдался практически только среди взрослых людей, но теперь он поражает и детей)

- развивается в результате **неэффективного использования** организмом инсулина (нарушение метаболизма инсулина в организме). Часто он является результатом избыточного веса и отсутствия физической активности.

Риск развития: взаимодействием генетических и метаболических факторов.

- этническая принадлежность
- диабет в семейном анамнезе
- гестационный диабет вкупе с пожилым возрастом
- избыточный вес и ожирение
- неправильное питание
- недостаточная физическая активность
- курение

Симптомы похожи на симптомы диабета типа 1, но часто менее выражены или вообще отсутствуют

Сахарный диабет 2 типа

Больной СД2 (либо человек с диагностированным нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью) имеет метаболический синдром при наличии **двух** из следующих признаков:

- абдоминальное ожирение
- артериальная гипертензия
- повышение уровней триглицеридов и/или снижение уровней ЛПВП в плазме
- микроальбуминурии

Гестационный диабет (ГД)

- гипергликемия, которая впервые выявляется во время **беременности**
- диагностируется во время **пренатального скрининга**, реже на основании симптомов, на которые указала беременная
- показатели глюкозы в крови **выше нормы**, но все еще **ниже диагностического уровня**, при котором устанавливается диагноз диабета
- может оказывать разрушительное воздействие как на здоровье матери, так и ребенка, существенно увеличивая риск потери плода, врожденных пороков развития, мертворождения, перинатальной смерти, акушерских осложнений, а также материнской заболеваемости и смертности

Гестационный диабет (ГД)

Факторы риска и маркеры риска развития

- возраст (чем старше женщина репродуктивного возраста, тем выше у нее риск развития ГД)
- избыточный вес или ожирение
- значительный набор веса во время беременности
- сахарный диабет в семейном анамнезе, ГД во время предыдущей беременности
- избыток глюкозы в моче во время беременности
- долговременный риск развития диабета типа 2 в будущем
риск ожирения и диабета типа 2 у потомства в будущем
- повышенный риск развития осложнений во время беременности и родов и сразу после (преэклампсия и эклампсия у матери, гипертрофия плода и дистоция плечиков)

Факторы риска осложнений

- значительная длительность заболевания, старший возраст и пубертатный период
- курение
- артериальная гипертензия
- дислиппротеинемия
- отягощенная наследственность в отношении развития осложнений
- ожирение
- сидячий образ жизни

Осложнения

- сердечная недостаточность, инфаркт, инсульт
- диабетическая нефропатия
- синдром диабетической стопы
- диабетическая ретинопатия
- поражение периферической нервной системы
- во время беременности плохо контролируемый диабет повышает риск смерти плода и возникновения других осложнений

Осложнения

При высоких показателях глюкозы в крови:

- диабетический кетоацидоз (ДКА) при диабете типа 1 и 2
- гиперосмолярную кому при диабете типа 2

При низких показателях глюкозы в крови (СД 1,2):

- судороги или потеря сознания
 - после пропуска приема пищи
 - тренировки с большей нагрузкой, чем обычно
 - при слишком высокой дозировке противодиабетических препаратов

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

- острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче и развитием метаболического ацидоза, сопровождающаяся различной степени нарушениями сознания или протекающая без них и требующая экстренной госпитализации больного

Лечение:

- регидратация (0,9% раствором NaCl)
- введение инсулина (малые дозы в/в вводимого инсулина (А) короткого действия)
- устранение электролитных нарушений
- борьбу с ацидозом с помощью введения бикарбонатов
- общие мероприятия
- лечение состояний, вызвавших ДКА

Осложнения

Диабетическая ретинопатия (ДР)

- специфическое поражение сетчатки глаза и ее сосудов, характеризующееся образованием экссудативных очагов, ретинальными и преретинальными кровоизлияниями, ростом новообразованных сосудов, тракционной отслойкой сетчатки, развитием рубеозной глаукомы
- в 2010 году во всем мире ДР стала причиной
- 1,9% тяжелых средней степени тяжести нарушений зрения
- 2,6% случаев слепоты (при долговременном накоплении эффекта повреждений мелких кровеносных сосудов сетчатки)

Осложнения

Диабетическая нефропатия

- или диабетический гломерулосклероз – поражение сосудов клубочков и канальцев почек с вовлечением артериол, проявляющееся протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью, терминальная стадия которой может развиваться много лет спустя, так что потребуются проведение гемодиализа или трансплантации почки
- данные 54 стран, показывают:
- от 80% случаев терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) вызваны диабетом, гипертонией или сочетанием этих двух заболеваний
- от 12 до 55% ТСПН обусловлены исключительно диабетом

Осложнения

Сердечно-сосудистые патологии

- У взрослых больных сахарным диабетом распространенность сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) в два или три раза выше, чем у взрослых, не имеющих это заболевание
- Риск развития ССЗ непрерывно возрастает по мере увеличения концентрации глюкозы в плазме крови натощак, даже не достигающей диагностических уровней диабета

Осложнения

Синдром диабетической стопы

Поражение кровеносных сосудов

=> снижение кровотока => увеличение вероятности возникновения язв стопы, присоединения инфекции

=> возможная ампутации конечностей

Профилактика диабета

- Факторы:

НЕ ПОДДАЮТСЯ ИЗМЕНЕНИЮ	МОЖЕМ ИЗМЕНЯТЬ
генетическая обусловленность	избыточный вес или ожирение
этническая принадлежность	нездоровое питание
возраст	недостаточная физическая активность
	курение



Профилактика диабета

- **диабет типа 1**
предотвратить нельзя
(по имеющимся на данный момент сведениям)

- **диабет типа 2**

- **предупреждение осложнений и преждевременной смерти (и тип 1, и тип 2)**
- **физическая активность** (регулярная и в достаточном объеме)
- **здоровое питание** (достаточное потребление пищевых волокон и замену насыщенных жирных кислот полиненасыщенными) + улучшение питания детей в раннем возрасте. Эти меры должны быть направлены на улучшение состояния здоровья и питания матери
- **отказ от курения**
- **контроль артериального давления и содержания липидов**

Рекомендации ВОЗ по физической активности

Возраст	Физическая активность	Время
Дети и молодежь * (5-17 лет)	средней и высокой степени интенсивности	не менее 60 минут в день
Взрослым (18–64 года)	аэробная физическая активность средней степени интенсивности	в течение минимум 150 минут в неделю (например, быстрая ходьба, бег трусцой)
или	высокая степень интенсивности	не менее 75 минут в неделю
или	эквивалентное сочетание активности средней и высокой степени интенсивности	
пожилым людям	такая же физическая нагрузка, но с включением упражнений на поддержание равновесия и укрепление мышц с учетом их возможностей и условий	

* желательно ограничить просмотр телепрограмм и занятия на компьютере 2 часами в день

Примеры улучшения рациона питания

Диетотерапия

- сокращение суточной калорийности рациона на 500 ккал (при СД 2 типа)
- снижение количества насыщенных жирных кислот и общих жиров, легкоусваиваемых углеводов (сладкие напитки, фаст-фуд) в целом
- повышение потребления клетчатки, овощей, фруктов в рационе
- необходимо документировать следующие продукты (считать хлебные единицы (ХЕ)) – зерновые, жидкие молочные продукты, некоторые сорта овощей (картофель, кукуруза), фрукты

Ведение диабета

- ранняя диагностика
- контроль уровня глюкозы в крови за счет сочетания рациона питания, физической активности и, при необходимости, медикаментозной терапии
- контроль артериального давления и липидов для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений
- регулярные проверки на предмет нарушения зрения, работы почек и состояния ног

Ранняя диагностика

- СД 1 часто сопровождается **симптомами**, которые побуждают пациента обратиться за медицинской помощью, а именно: **жажда, потеря веса и обильное мочеиспускание**.
- СД 2 зачастую протекает **бессимптомно**, и поэтому некоторые пациенты обращаются в медицинские учреждения уже с **развившимися осложнениями**, такими как потеря зрения, инфаркт или гангрена конечностей. Сахарный диабет типа 2 развивается медленно и часто случается так, что болезнь существует в течение длительного периода времени, оставаясь нераспознанной

Ранняя диагностика

- измерение содержания глюкозы в образце крови, взятом у пациента в состоянии натощак, или через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы
- измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), даже если пациент не находится в состоянии натощак

*HbA1c показывает средний уровень концентрации глюкозы в крови за последние несколько недель, а не ее уровень на момент проведения исследования (как показывает анализ уровня содержания глюкозы в плазме крови натощак и оценка содержания глюкозы в крови через 2 часа после приема глюкозы, упомянутые выше). Однако анализ на HbA1c дороже, чем измерение содержания глюкозы в крови

Ведение диабета. Основные компоненты

- систематическая, непрерывная и организованная помощь, оказываемой командой квалифицированных медицинских работников.
- проведение основных вмешательств:
 - медикаментозная терапия
 - санитарное просвещение населения и консультирование и последующее наблюдение больных диабетом.
- периодическая оценка показателей метаболического обмена и возможных осложнений
- согласованный и обновляемый план лечения
- использование новых технологий

Ведение диабета. Национальные руководства и протоколы ведения больных

- разработаны для применения в конкретных условиях
- полезные инструменты в обеспечении стандартизированного подхода к ведению пациентов

Включают информацию:

- пропаганда и поддержка здорового образа жизни, включая здоровое питание, физическую активность,
- отказ от употребления табака и вред от употребления алкоголя
- лекарственные препараты для контроля уровня глюкозы в крови инсулин или пероральные

Лечение СД1 у детей и подростков

- амбулаторный
- стационарном уровне.

Основные факторы лечения:

- инсулинотерапия
- правильное питание
- физические нагрузки
- обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях;
- психологическая помощь

Лечение СД1 у детей и подростков

Цели лечения детей и подростков с СД1:

- достижение максимально близкого к норме **уровня углеводного обмена**
- нормальное **физическое и соматическое развитие** ребенка
- развитие самостоятельности и мотивации к **самоконтролю***
- **профилактика** специфических осложнений сахарного диабета

*Самоконтроль

- **регулярный контроль уровня глюкозы** в плазме **обученными** пациентами или членами их семей
- **анализ** полученных результатов
- **учет режима** питания и физической активности
- умение проводить **самостоятельную коррекцию инсулинотерапии** в зависимости от меняющихся условий
- обучение самоконтролю по основным вопросам

Лечение СД1 в амбулаторных условиях

- адекватность подобранной инсулинотерапии
- опыт навыков самоконтроля в домашних условиях
- первые 3—6 мес. после манифестации диабета (и для детей первых лет) требуется частый контакт с детским эндокринологом поликлиники
- в дальнейшем — 1 раз в 1—3 мес. в зависимости от течения заболевания и появления сложностей в ведении пациента

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях при СД2

- Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 месяца.
- Определение уровня гликированного гемоглобина
- Мониторинг уровня глюкозы крови
- **Общий и биохимический** (активность АлАТ и АсАТ, уровни общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, С-реактивного белка, мочевой кислоты) **анализы крови**
- **Общий анализ мочи**
- Определение микроальбуминурии
- Контроль АД
- Консультация офтальмолога, невролога

Цели длительной терапии СД2

- Снижение массы тела
- Улучшение способности переносить физические нагрузки.
- Нормализация уровня глюкозы крови, достижение уровня гликированного гемоглобина менее 7,0%
- Контроль сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, нефропатию и гепатоз

Лечение СД2

- изменение поведения (диета и физическая активность).
- обучение постоянному наблюдению за количеством и качеством потребляемой пищи, правильному пищевому поведению и режиму физической активности
- наилучшие результаты достигаются при обучении группой специалистов, включающей диетолога и психолога

Противодиабетические лекарственные препараты

- Препараты инсулина (заместительная терапия)
- Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь

Инсулин в организме

Секреция:

Препроинсулин => Проинсулин = > Инсулин

+ парасимпатическая нервная система (M_3)

+ фенилаланин, жирные кислоты, глюкоза

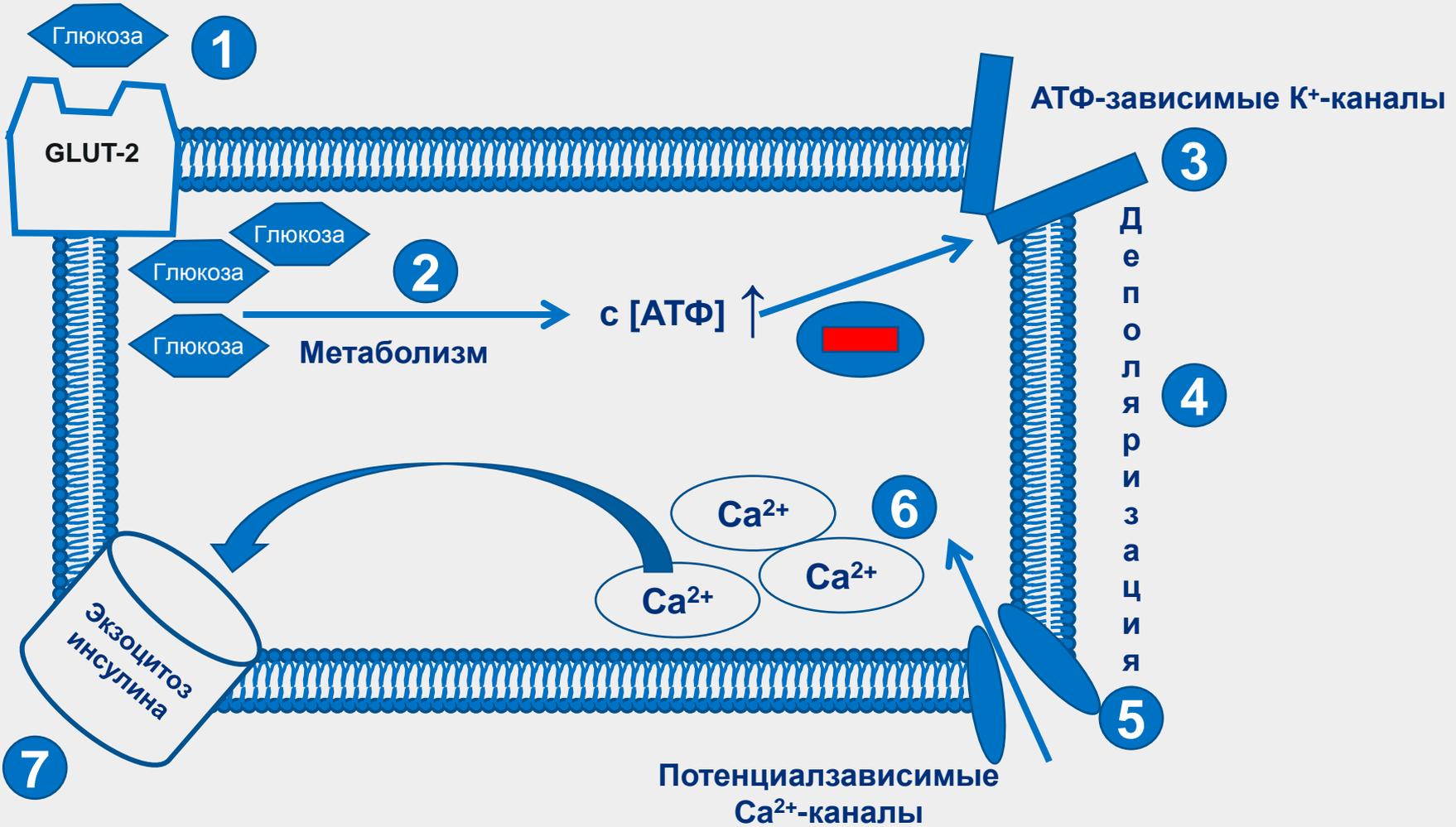
- симпатическая нервная система (α_2)

- соматостатин

Инкреция:

«пульсирующий» характер с периодом 15-30 минут

Регуляция выделения инсулина



Мишени для инсулина

почти все клетки организма

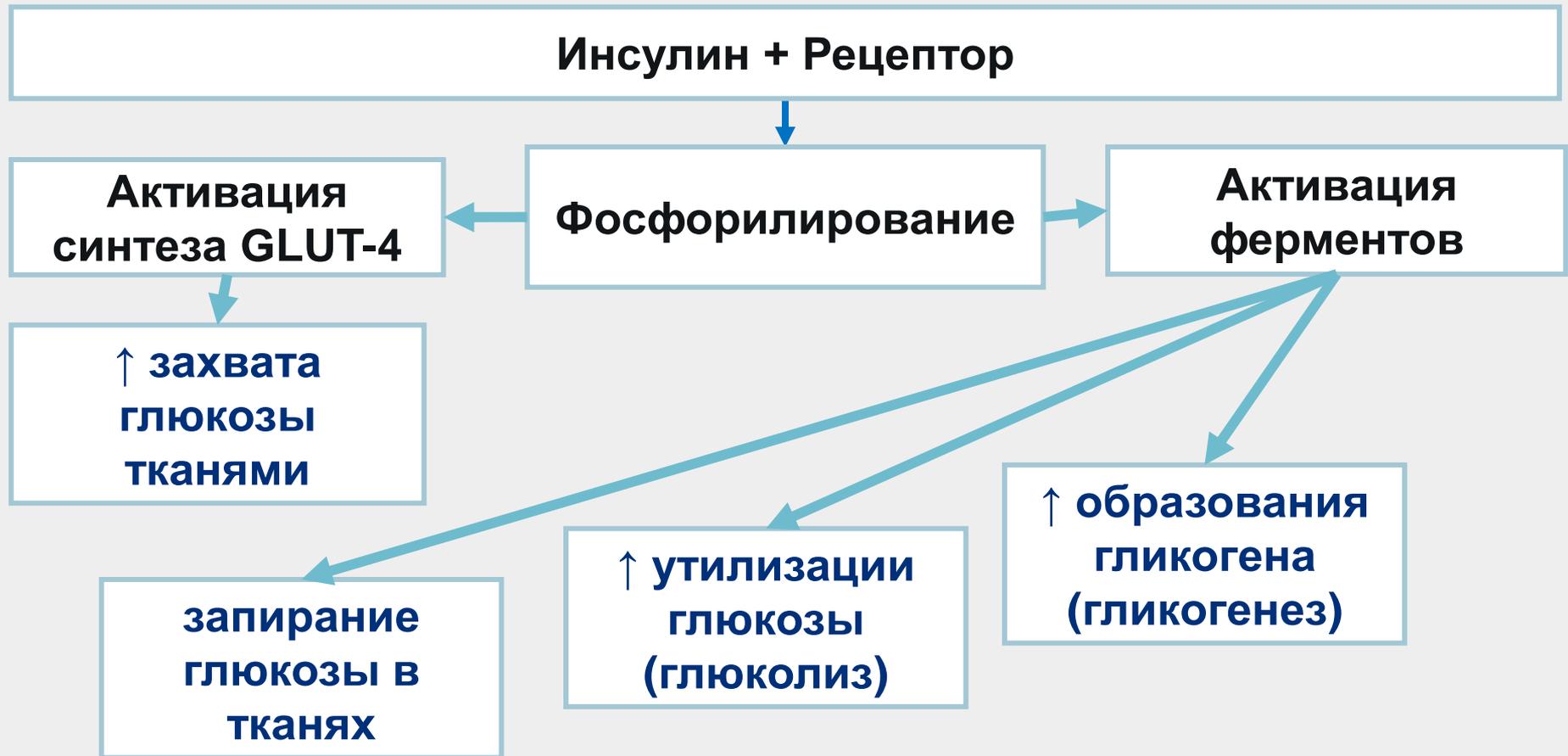
Наибольшая концентрация рецепторов:

- мембрана гепатоцитов (100-200 тыс на клетку)
- мембрана адипоцитов (около 50 тыс на клетку)
- клетки скелетной мышцы имеет около 10 тысяч рецепторов
- эритроциты - только 40 рецепторов на клетк

Механизм действия инсулина



Механизм действия инсулина



История препаратов инсулина

- В 1921 г. Banting F.G. и Best H.C. выделили инсулин из поджелудочной железы телят. Введение препарата панкреатэктомизированной собаке с клиническими проявлениями СД привело к нормализации уровня гликемии.
- 1923 г McLeod J.J.R. и Banting F.G. Нобелевская премия по медицине. **Начало новой «инсулиновой» эпохи в лечении СД**
- в 1922 г. – Joslin E.P. первые препараты животного инсулина в клинической практике.
- В 1926 г. Abel J.J. **кристаллическую форму инсулина.**
- 1940-е гг. разработка инсулина НПХ (нейтрального протамина Хагедорна)
- 1950-е – разработка инсулинов типа Ленте
- 2000-е гг. – разработка аналогов инсулина длительного беспикового действия (Гларгин, Детемир), появление современных инсулиновых дозаторов (помп)

Инсулин. Дозирование

- Какая потребность в инсулине?
- Какое необходимое ему соотношение инсулинов различной длительности?

определяется индивидуально!!!

Примерно:

Время развития заболевания	Потребность
первые 1—2 года	0,5—0,6 ЕД/кг
через 5 лет от начала заболевания	повышается до 1 ЕД/кг
в период полового созревания	1,2—1,5 ЕД/кг

Препараты инсулина

Показания:

СД 1-го типа и СД 2-го типа при неэффективности высоких доз синтетических гипогликемических средств

Получение:

свиной, бычий, генно-инженерный человеческий

Активность выражают в ЕД

Введение:

парентерально (подкожно, в/в*, в/м)

* кроме пролонгированных форм - суспензии

Препараты инсулина по длительности действия



ВРЕМЯ			
	НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ	МАКСИМУМ ДЕЙСТВИЯ	ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ультракороткого	10-20 мин	1-3 ч	3-5 ч
короткого	30-60 мин	2-4 ч	6-8 ч
среднего	1,5-2 ч	3-12 ч	8-12 ч
длительного	4-8 ч	8-18 ч	20-30 ч
Комбинированные (бифазные)	30 мин	2-8 ч	18-20 ч

Средства для введения инсулина

- **Инсулиновые шприц-ручки**
 - заполнены инсулином картриджами,
 - позволяющие изменять дозу инсулина с шагом в 0,5—1 ЕД
- **Одноразовые пластиковые инсулиновые шприцы** с фиксированными иглами. Градуировка инсулиновых шприцев должна соответствовать концентрации используемых инсулинов
- **Инсулиновые помпы**

Инсулиновые помпы

- мобильное электронное устройство, постоянно носимое пациентом, весом 65—100 г.
- чаще всего используется только один вид инсулина, в основном быстродействующие аналоги инсулина
- подается в двух режимах — базисном и болюсном

Преимущества инсулиновых помп:

- индивидуальный подбор базисной скорости введения инсулина
- возможность уменьшить скорость базисной подачи при физической нагрузке вплоть до отмены
- расширенные возможности болюсного режима (стандартный, пролонгированный и многоволновой)
- уменьшение количества инъекций

Побочные эффекты инсулина (1)

- **Аллергические реакции** (крапивница, ангионевротический отек — лихорадка, одышка, снижение АД)
- **Нарушение сознания** (вплоть до развития прекоматозного и коматозного состояния);
- преходящие **нарушения зрения** (обычно в начале терапии)
- **иммунологические перекрестные реакции** с инсулином человека; повышение титра антиинсулиновых антител с последующим ростом гликемии
- **гиперемия, зуд и липодистрофия** (атрофия или гипертрофия подкожной жировой клетчатки) в месте введения
- В начале лечения — **отеки и нарушение рефракции** (временный характер и проходят при продолжении лечения)

Побочные эффекты инсулина (2)

- Гипогликемия

	Проявления	Терапия
1 степень легкая	потливость, дрожь, сердцебиение, беспокойство, нечеткость зрения, чувство голода, утомляемость, головная боль	10—20 г быстродействующих углеводов внутри (сахар, сок, кока-кола); при сохранении симптоматики повторить прием углеводов через 10—15 мин
2 степень средняя	нарушение координации, неразборчивая речь, сонливость, заторможенность, агрессия	-
3 степень тяжелая	судороги, кома	глюкагон (в/м, п/к или в/в): 0,5 мг в возрасте до 12 лет, 1,0 мг — в более старшем возрасте; или в/в 20—80 мл 10% раствора глюкозы

Побочные эффекты инсулина

- **Гипергликемия**
- и диабетический ацидоз (при низких дозах, пропуске инъекции, несоблюдении диеты, на фоне лихорадки и инфекций): сонливость, жажда, снижение аппетита, гиперемия лица)

История сахароснижающих препаратов

- Конец 20-х гг. – начало клинического изучения препарата из группы бигуанидов **синталина**.
- 1942 г., Janbon M. – первое сообщение о сахароснижающем действии производных сульфонилмочевины (СМ).
- 1956-1966 гг. – синтез СМ первой (надизан, толбутамид) и второй генерации (**глибенкламид**).
- 1990 гг. – широкое использование сахароснижающих препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность (**метформин**) и сульфонилмочевины нового поколения (**гликлазид МВ, глимепирид**).
- 2005-2009 гг. – появились две группы препаратов влияющих на систему инкретинов – гормонов ЖКТ, которые стимулируют секрецию инсулина (особенно первую фазу секреции инсулина):
 - агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид)
 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин)

Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь

а) производные сульфанилмочевины:

Глибенкламид (Манинил)

б) бигуаниды:

Метформин (Глюкофаж)

в) глиниды:

Натеглинид (Старликс)

г) тиазолидины:

Росиглитазон (Авандия)

Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид (Манинил), Гликлазид

Механизм гипогликемического действия:

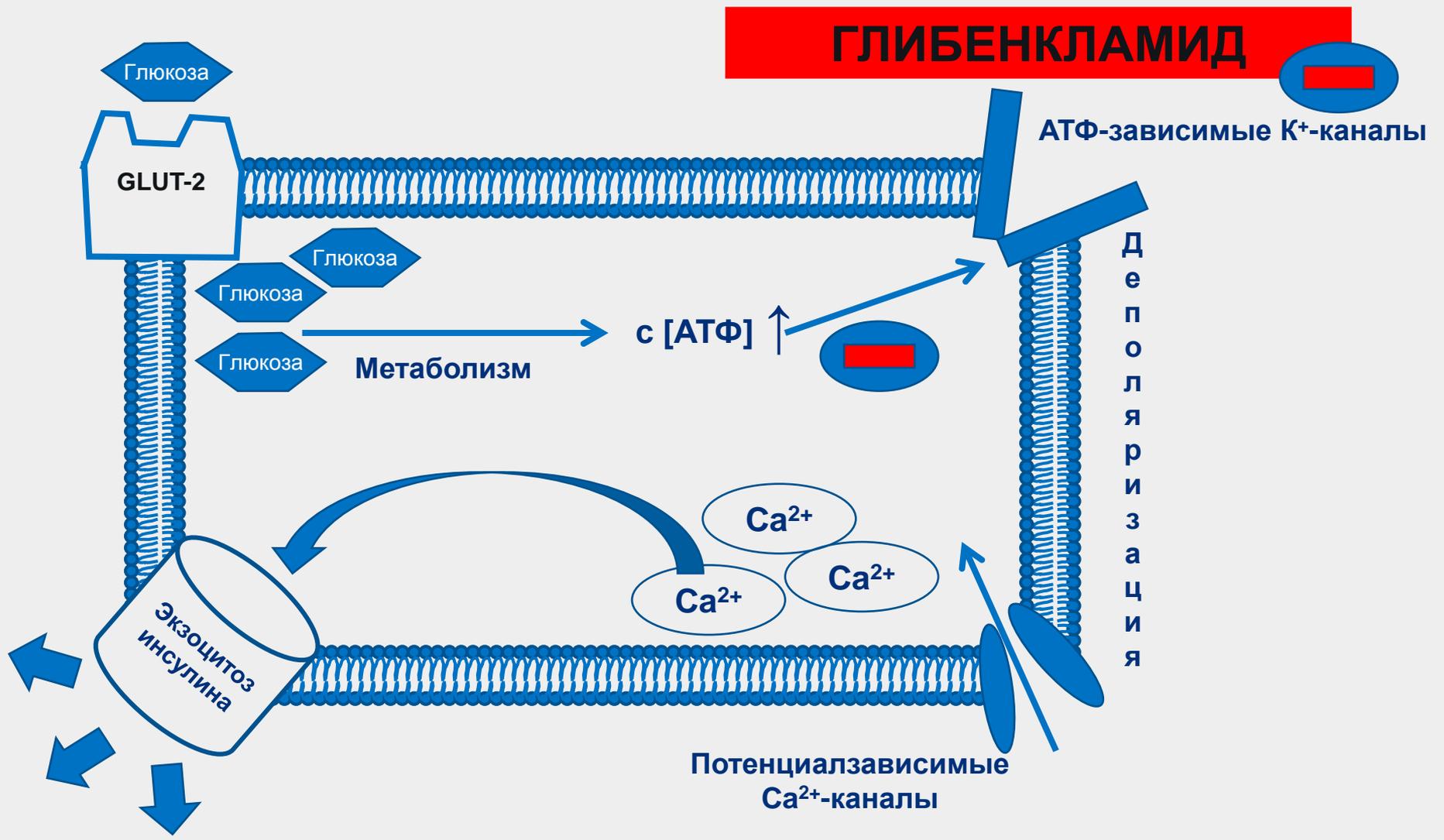
Панкреатическое:

1. стимуляция выделения эндогенного инсулина β -клетками островкового аппарата
2. восстановление чувствительности β -клеток к глюкозе

Экстрапанкреатическое:

1. увеличение плотности инсулиновых рецепторов в инсулинзависимых тканях
2. повышение чувствительности рецепторов к инсулину
3. подавление глюконеогенеза и гликогенолиза в печени

Механизм действия ЛП



Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид, Гликлазид

Особенности действия:

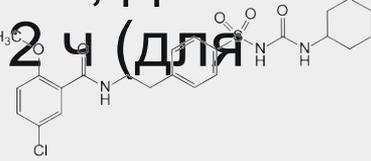
1. возможно повышение аппетита
2. проникают через плацентарный барьер
3. блокировать K^+ -каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов
4. после 3 года использования возможно вторичная резистентность к препаратом этой группы

Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид

ТН: Манинил

Действие развивается через 2 ч после приема, достигает максимума через 7–8 ч и продолжается 8–12 ч (для микронизированных форм до 24 ч)



Меры предосторожности

- для профилактики гипогликемических состояний следует строго соблюдать регулярность приема.
- употребление пищи не позднее, чем через 1 ч после использования препарата
- обязателен отказ от приема алкоголя (возможна дисульфирамоподобная), длительного пребывания на солнце и ограничение употребления жирной пищи
- В начале лечения не рекомендуется деятельность, требующая повышенной скорости реакции

Бигуаниды

Метформин

ТН: Сиофор и др.

ЛФ: таблетки

Быстро всасывается из ЖКТ

Абсолютная биодоступность (натощак) составляет 50–60%

- **снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии**
- **не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц (в отличие от производных сульфонилмочевины)**

Показания: 1) **СД2** (у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином), 2) **профилактика СД2** у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска

Бигуаниды

Метформин

Фармакологическое действия:

- повышение чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину
- стимуляция захвата глюкозы скелетными мышцами
- стимуляция анаэробного гликолиза (утилизация глюкозы)
- снижение всасывания глюкозы в кишечнике
- снижение продукции глюкозы гепатоцитами
- понижение уровня глюкагона в крови

Бигуаниды

побочные эффекты

ЖКТ (периодические боли в животе, диарея, тошнота)

Метформин **не должен назначаться пациентам с нарушениями функции почек, заболеваниями печени, при сердечной или легочной недостаточности** или одновременно с рентгеноконтрастными препаратами (риск лактоацидоза)

Дозировка:

Дети и подростки

Обычная начальная доза составляет 500 или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10–15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2–3 приема.

Совместное применение Инсулина и Метформина

назначение аналога инсулина длительного действия без пиковых эффектов может обеспечить удовлетворительный эффект терапии без необходимости назначения инсулина, связанного с приемами пищи .

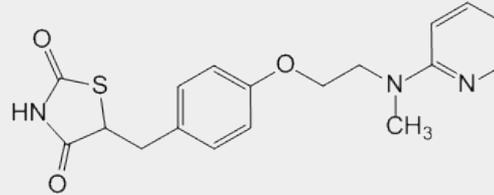
Терапия метформином должна продолжаться

Если постпрандиальная гипергликемия сохраняется, к схеме терапии можно добавить инсулин короткого действия

К побочным эффектам инсулина относятся гипогликемия, которая нечасто встречается при СД2 на терапии инсулином, увеличение массы тела

Тиазолидины

Росиглитазон (Авандия)



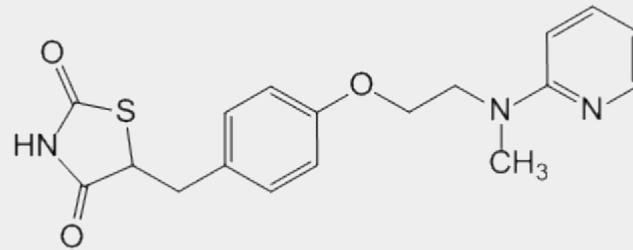
- **Механизм**
- селективный агонист ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль над продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы и принимают участие в метаболизме жирных кислот

локализация рецепторов

- в жировой ткани,
- в скелетной мускулатуре
- печени

Тиазолидины

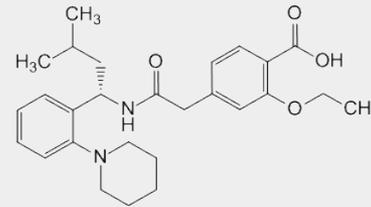
Росиглитазон (Авандия)



- показан для улучшения контроля гликемии у больных СД 2 как дополнение к диете и физическим нагрузкам (в качестве монотерапии или в комбинации с сульфонамидом и/или метформином)
- Побочные эффекты:
 - Увеличение веса
 - Усугубление застойной сердечной недостаточности
 - Росиглитазон может увеличить риски сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт)
 - Не применяют у лиц моложе 18 лет

Глиниды

- Натеглинид (Старликс), Репаглинид



ЛФ: таблетки

Эффективность и безопасность лечения репаглинидом лиц моложе 18 лет не исследовались.

Механизм:

Блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя секрецию инсулина

Показания: СД2 при неэффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела, также в комбинации с **метформином** или **тиазолидиндионами** в случаях, когда не удастся добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом, метформином или тиазолидиндионами

Акарбоза

ТН: Глюкобай

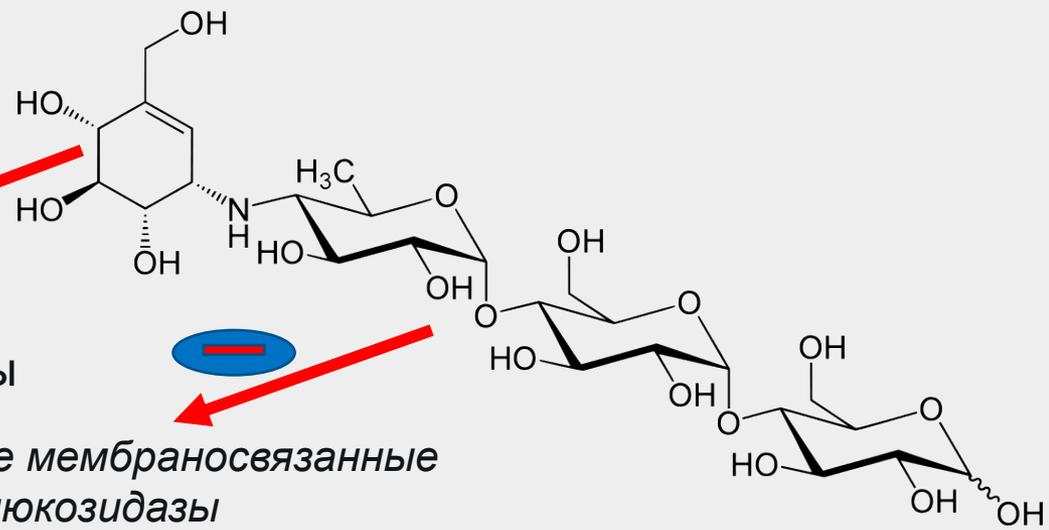
ЛФ: таблетки

*панкреатическая
альфа-амилаза*

полисахариды → олигосахариды

*кишечные мембраносвязанные
альфа-глюкозидазы*

олиго-, три- и дисахариды → глюкоза и другие
моносахара



Уменьшает

- образование и всасывание глюкозы в кишечнике
- суточные колебания глюкозы в крови

Не увеличивает инкрецию инсулина и не вызывает гипогликемию

Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь

Сбор «Арфазетин-Э»

- аралии маньчжурской корни,
- зверобоя трава,
- ромашки цветки,
- фасоли обыкновенной плодов створки,
- хвоща полевого трава,
- черники побеги,
- шиповника плоды



- **Противопоказание** – детский возраст до 12 лет

<https://liktravy.ua/ru/products/medical/arfazetyn>

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ