

Средства, влияющие на региональный кровоток

- 1. Средства, используемые при инсульте.**
- 2. Средства для лечения мигрени.**
- 3. Средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.**
- 4. Средства для лечения эректильной дисфункции.**
- 5. Венотонизирующие средства.**
- 6. Средства, применяемые при легочной гипертензии.**
- 7. Средства для лечения болезни Рейно.**

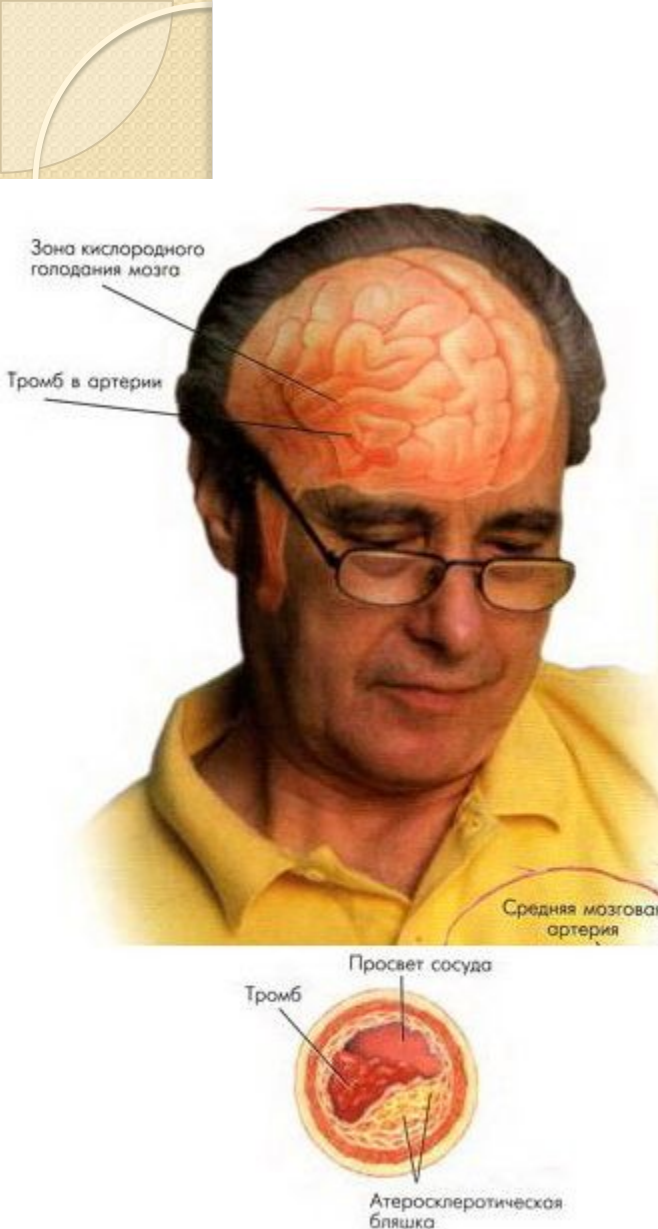
Инсульт

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, длящееся 24 ч и более и сопровождающееся развитием стойких симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Классификация:

1. Инфаркт мозга (ишемический инсульт) развивается при прекращении кровотока по одной из артерий и некротизации зоны мозга. Примерно **85%** всех инсультов относятся к **ишемическим**. Около **17%** инсультов являются вторичными, то есть развиваются уже во второй раз или более.

2. Внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт) развивается в результате разрыва сосуда или как следствие вазомоторных нарушений, вызванных длительным спазмом, парезом или параличом сосудов мозга.



Ишемический инсульт острый период

- АС, применяемые в остром периоде
- **Базисные препараты**, нормализующие жизненно важные функции — дыхания, кровообращения, направленные на борьбу с отеком мозга, купирующие судорожный синдром и вегетативные нарушения
- Средства для **дифференцированной** терапии
 - Терапевтическая реперфузия
 - Нейропротекция
 - Репаративно-регенерационная терапия

I. Терапевтическая реперфузия:

- Антикоагулянты (*гепарин, варфарин*).
- Антиагреганты (*аспирин; 325 мг/сут*).
- Корректоры мозгового кровообращения (*пентоксифиллин; эуфиллин; винпоцетин; циннаризин*).
- Больным с повышенным Ht (более 40%) вводят *низкомолекулярные декстраны: реополиглюкин 200—400 мл в/в кап.*
- Уменьшение проницаемости капилляров, профилактики капиллярного кровотечения *этамзилат натрия 250 мг в/в.*

II. Нейропротекция:

1. **Первичная нейропротекция** — прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада: **глицин; магния сульфат; магне-В₆**

2. **Вторичная нейропротекция** направлена на уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии:

- **Антиоксиданты: токоферол (витамин E); унитиол; эмоксипин; мексидол.**
- **Регуляторные пептиды с нейротрофическим, антиоксидантным, противовоспалительным действием: церебролизин ; семакс.**

III. Репаративно-регенерационная терапия - Холина альфосцерат.

Восстановительный период инсульта

- В восстановительном периоде ИИ целесообразно применение (как правило, в сочетании) следующих групп препаратов
- **Влияющих на процессы пластичности и метаболизм головного мозга**
 - 1. С полимодальным действием на метаболизм мозга.
 - 2. С холинергическим действием.
 - 3. Препараты с действием на глутаматергическую систему
 - 4. Регуляторные системы
- **Направленные на вторичную профилактику ИИ**
 - 1. Антиагреганты и антикоагулянты.
 - 2. Антигипертензивные
 - 3. Корректоры мозгового кровообращения
 - 4. Препараты с комплексным метаболическим и вазоактивным действием

Восстановительный период инсульта

I. С полимодальным действием на метаболизм мозга.

Церебролизин (*cerebrolysinum*) содержит низкомолекулярные биологически активные пептиды, которые обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность; обладает нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста.

- **Антиоксидантным действием.** **Тиоктовая кислота** (*thioctic acid*) - эффективный антиоксидант, назначаемый при сосудистых заболеваниях головного мозга, СД и диабетической нейропатии.

Восстановительный период инсульта

- **С холинергическим действием** - оказывают влияние на нарушения центральных механизмов холинергической регуляции, обеспечивая положительную динамику когнитивных функций, систем контроля и управления, регуляции движений и тонуса, улучшая взаимодействие с другими нейротрансмиттерными системами.

Холина альфосцерат (*choline alfoscerate*). Эффективен для коррекции нарушений высших психических функций в восстановительном периоде инсульта .

Ипидакрин (*ipidacrin*) непосредственно стимулирует проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и ЦНС вследствие блокады K^+ каналов мембраны, оказывает АХЭ действие.

Пиритинол (*pyritinol*) . Обладает некоторыми антидепрессивными свойствами.

Ривастигмин (*rivastigmine*) селективный ингибитор АХЭ головного мозга, увеличивает содержание АХ в нейронах неокортекса и гиппокампа.

Восстановительный период инсульта

- **Препараты с действием на глутаматергическую систему.**
Мемантин (*memantine*) - неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса. Улучшает когнитивные процессы, память и способность к обучению, повышает повседневную активность. Уменьшает спастически повышенный тонус мышц.
- **С влиянием на глицин- и глутаматергические системы.** **Глицин** (*glycine*) - улучшает метаболические и медиаторные процессы в мозге.
- **Регуляторные системы.** **Семакс** (*Semax*) - синтетический пептидный аналог АКТГ (4—10). Ноотроп с выраженными нейропротективными свойствами, влияющий на механизмы отсроченной смерти нейронов (активация микроглии, цитокиновый дисбаланс, воспаление, синтез NO, оксидантный стресс, трофическая дисфункция).

Восстановительный период инсульта

II. Направленные на вторичную профилактику ИИ.

- **Антиагреганты (аспирин, клопидогрел) и ангиокоагуляны (варфарин).**
- **Антигипертензивные (ингибиторы АПФ, БКК).**
- **Корректоры мозгового кровообращения**

Расширение сосудов мозга и угнетение агрегации тромбоцитов в сосудистом русле – наиболее эффективные способы улучшения мозгового кровообращения.

Восстановительный период инсульта



Винпоцетин (*vinprocetine*) - производное алкалоида растения барвинка. Ингибирует Ca^{2+} -кальмодулинзависимую цГМФ-фосфодиэстеразу, повышает содержание катехоламинов (дофамина и норадреналина), активность аденилатциклазы и содержание цГМФ и цАМФ в тканях мозга.

Улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие, способствует повышению содержания катехоламинов в мозге. (**кавинтон**).

Восстановительный период инсульта

Гексобендин + этамиван + этофиллин (*hexobendine + etamivan + ethophilline*) - комбинированный препарат; улучшает мозговое и коронарное кровообращение с активацией метаболизма в мозге и миокарде.

Vasobral (α -дигидроэргокриптин блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов, тромбоцитов + кофеин).

Ницерголин (Nicergoline) – α -адреноблокатор - синтетическое производное алкалоидов спорыньи, с присоединенным остатком никотиновой кислоты. Улучшает микроциркуляцию. Содержащийся остаток никотиновой кислоты оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на мышечную оболочку резистивных сосудов, повышает их проницаемость для глюкозы, что наиболее ярко проявляется в отношении сосудов головного мозга и конечностей.

Восстановительный период инсульта

Циннаризин (*cinnarizine*) - Блокирует Ca^{++} каналы преимущественно в сосудах головного мозга, оказывает вазодилатирующее действие (**Стугерон**).
Нимодипин.

Пентоксифиллин (*pentoxifylline*) - ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного кальция. Блокирует аденозиновые рецепторы. Тормозит агрегацию тромбоцитов; повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию

Восстановительный период инсульта

- Препараты с комплексным метаболическим и вазоактивным действием.



Гинкго билоба (Ginkgo Biloba) - повышает устойчивость организма к гипоксии, особенно тканей головного мозга (*memoplant, tanakan*)

Восстановительный период инсульта

- **Актовегин** (*actovegin*) - улучшает метаболизм, увеличивает транспорт и накопление глюкозы и кислорода, повышает их внутриклеточную утилизацию, стимулирует продукцию АТФ, обеспечивая энергетические потребности клетки.
- **Кальция добезилат** (*calcium dobesilate*) - оказывает антиагрегантное и ангиопротективное действие, нормализует проницаемость капилляров, повышает резистентность сосудистой стенки, улучшает микроциркуляцию.
- **Пирацетам** (*piracetam*) - оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение головного мозга, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, его интегративную деятельность, процессы памяти и обучения.

Восстановительный период инсульта

- **Препараты, влияющие на кровообращение в вертебрально-базиллярной системе.**

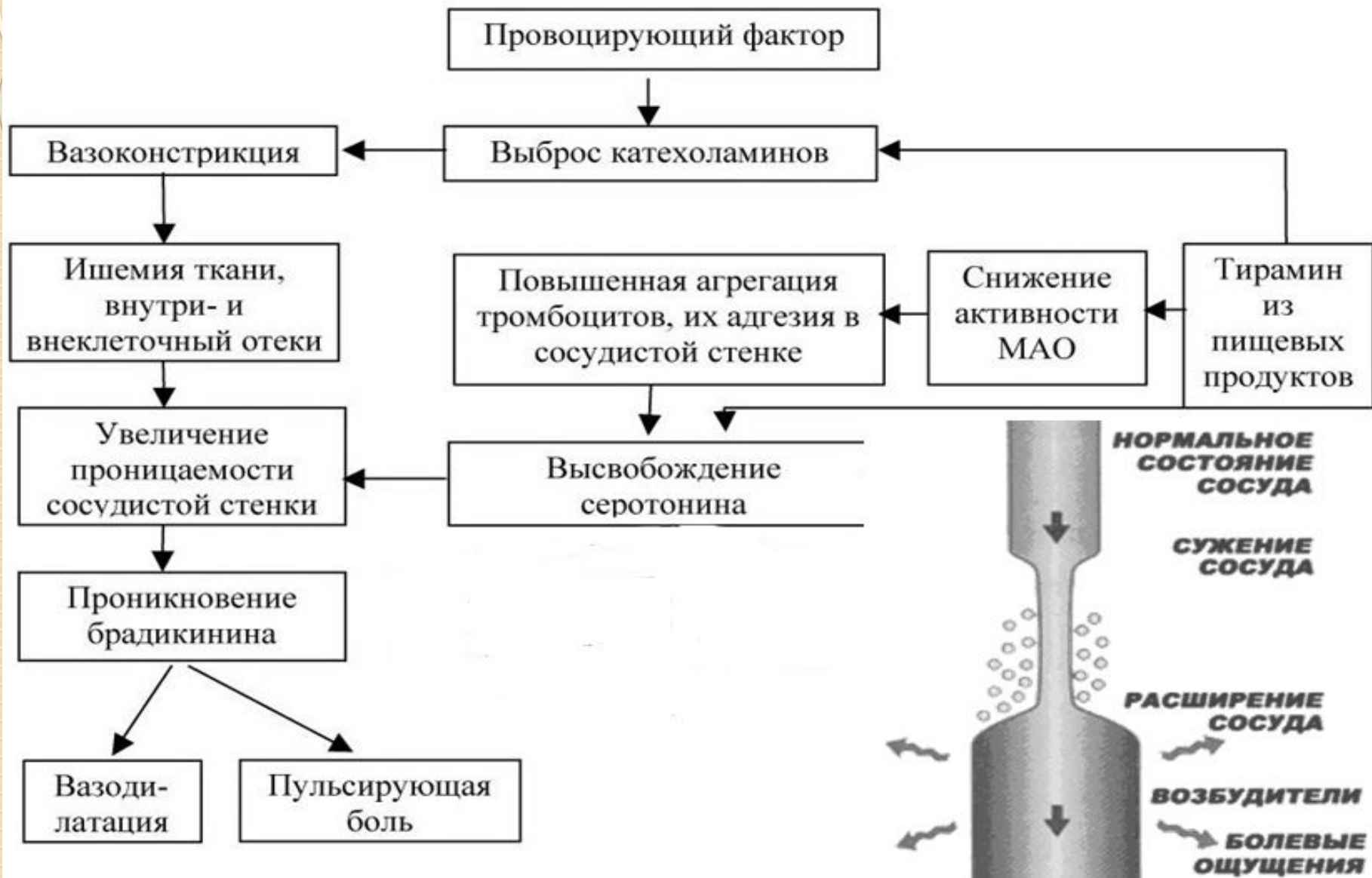
Бетагистин (*betahistine*) - синтетический аналог гистамина. Улучшает микроциркуляцию во внутреннем ухе, увеличивает кровоток в базилярных артериях, регулирует давление эндолимфы в лабиринте. Снижает частоту и интенсивность головокружения, уменьшает шум в ушах, способствует улучшению слуха. Острые вестибулярные расстройства купируются в течение первых суток, стойкий клинический эффект наступает через несколько месяцев терапии.

МИГРЕНЬ



Мигрень или гемикрания (*hemicrania* от греческого *hemi* -- "полу" -, половина; *cranium* -- череп) является особым видом головной боли и известна с глубоких времен человечества. Она описана и упоминается в "Каноне врачебной науки" Авиценны, трудах Гиппократов. Блестящее художественное описание болезни дал М. Булгаков (врач по образованию) в своем известном романе "Мастер и Маргарита". Название происходит от «микрании» – усеченного греческого слова *гемикрания* («половина головы»), что указывает на односторонность боли.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИГДЕЦЫ



Лечение мигрени

- Лечение мигрени
 - Купирование приступа
 - 5-НТ1 агонисты
 - Антагонисты допамина
 - Ненаркотические анальгетики
 - Профилактика
 - 1. β -блокаторы (*пропранолол, тимолол, атенолол*).
 - 2. 5-НТ2 антагонисты (*метисергид, пизотифен, ципрогептадин*).
 - 3. Блокаторы Ca^{++} каналов (*флуннаризин, циннаризин*).
 - 4. Антидпрессанты.
 - 5. Антиконвульсанты (*вальпроевая кислота, топирамат*).

5-НТ₁ агонисты

- 5-НТ₁ агонисты
 - **Селективные. Триптаны: суматриптан, золмитриптан, наратриптан, элетриптан, алматриптан и фравотриптан**
 - **Неселективные. Эрготамин и дигидроэрготамин (DHE)**

Взаимодействуют с 5-НТ₁-рецепторами, главным образом в кровеносных сосудах головного мозга (стимуляция 5-НТ₁-рецепторов приводит к сужению сосудов).

5-НТ1 агонисты

- **Суматриптан** (Имитрекс, Имигран) - первый из группы триптанов, введённый в клиническую практику. Выпускается в табл., в виде назального спрея и для п/к введения (96% биодоступность и 82% эффективность в течение 2 часов). Действие препарата начинается очень быстро (в течение 10 минут. П/к введение часто сопровождается так называемыми *"триптановыми симптомами"*: дискомфорт и ощущение тяжести в грудной клетке и горле, парестезии головы, шеи и конечностей, ощущение тревоги, лёгкое затруднение дыхания и др.
- **Золмитриптан** (Зомиг) биодоступность выше, малое количество побочных эффектов, раннее начало действия (15-20 мин.)

5-HT₁ агонисты

- **Препараты спорыньи (эрготамина)**, обладающие мощным вазоконстриктивным действием на гладкую мускулатуру стенки артерии. При передозировке или повышенной чувствительности к эрготаминовым препаратам возможны следующие побочные эффекты: загрудинная боль, боли и парестезии конечностей, рвота, понос (явления эрготизма). В этих случаях препарат следует отменить.
- Наименьшими побочными свойствами обладает появившаяся в последнее время новая форма **дигидроэрготамина - дигидергот**, применяющаяся в виде назального спрея, которая купирует через 20-30 минут как сам приступ, так и сопровождающие его явления (тошнота, рвота).

Антагонисты допамина и прокинетические средства и НПВС

- Допаминаргические системы также активируются в течение начальных фаз мигрени, как следствие тошнота и рвота, гастропарез. **Метоклопрамид** увеличивают перистальтику желудка и увеличивают абсорбцию, являясь ещё и эффективным противорвотным средством.
- Достаточно эффективен при легких и среднетяжелых приступах **парацетамол** по 0,5-1 г до 4 табл. в сутки. Показана также **ацетилсалициловая кислота (АСК)**.
- Хорошо действует **седалгин**.

Средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

- **α_1 -адреноблокаторы**

- альфузозин
- доксазозин
- празозин
- тамсулозин
- terazозин

- **Финастерид**

- ингибирует 5-альфа-редуктазу, превращающую тестостерон в более активный 5-альфа-дигидротестостерон, снижает его концентрацию в крови и ткани предстательной железы в течение 24 ч после перорального приема. ДГТ вызывает рост ткани предстательной железы

- **Фитопрепараты**

- *Serenoa repens*
- *Pygeum africanum*

Средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

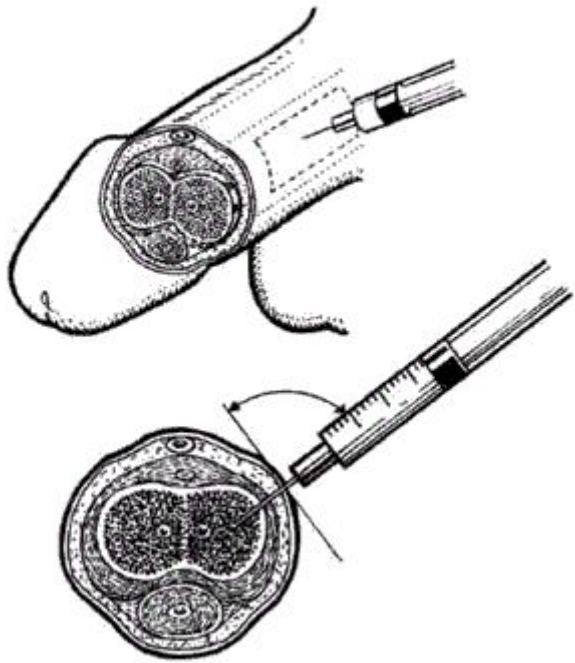


Пальмы ползучей плодов экстракт (*Serenoa repens extract*) является неконкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы 1-го типа. Также является ингибитором ароматазы - второго основного фермента, участвующего в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экстракт плодов пальмы останавливает индуцированный рост клеток предстательной железы. (**пермиксон; простамол**).



Сливы африканской коры экстракт (*Pygeum africanum extract*). Действие определяется антипролиферативным влиянием на фибробласты, стимулированные b-FGF (основной фактор роста фибробластов). Устраняет и уменьшает функциональные расстройства мочеиспускания. Уменьшает воспалительную реакцию в ткани предстательной железы и способствует усилению ее секреторной активности; уменьшает количество резидуальной ткани (**таденан; трианол**).

Средства для лечения эректильной дисфункции ИНТРАКАВЕРНОЗНЫЕ ИНЪЕКЦИИ



Средства для лечения эректильной дисфункции

- В настоящее время для интракавернозных инъекций используются **простагландины Е**. Впервые простагландины были обнаружены как вещества, синтезируемые предстательной железой (*prostate gland*).
- При введении в кавернозные тела полового члена они вызывают расширение мышечных клеток кавернозных тел, расширяют кровеносные сосуды. В результате приток крови усиливается и возникает эрекция.
- Достоинствами интракавернозной терапии является высокая эффективность. Для возникновения эрекции не обязательна эротическая стимуляция.

Алпростадил (ПГЕ I) (alprostadil).

Средства для лечения эректильной дисфункции



Иохимбин (yohimbine) - получают из коры дерева *Corinanthé Yochimbe*, произрастающего в Западной Африке. Йохимбин был выделен еще в 1896 году Л. Шпигелем, который и дал ему название. α_2 -адреноблокатор, повышает двигательную активность. Оказывает антидиуретическое действие, вызывает увеличение ЧСС и АД.

Средства для лечения эректильной дисфункции

Силденафил



В начале 1990-х годов исследователи фирмы Пфайзер разрабатывали медикамент от болей в груди. При клинических испытаниях **силденафил** не оказало ожидаемого действия. Но испытуемые были в восторге — из-за сильного побочного эффекта, отказались отдать оставшиеся таблетки.

Селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ в пещеристом теле. Активно усиливает расслабляющий эффект NO на гладкие мышцы кавернозного тела и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ, наблюдающейся при сексуальном возбуждении, угнетение ФДЭ5 приводит к увеличению цГМФ в кавернозном теле.

Фармакологический эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции.

Варденафил
(*vardenafil*)

Тадалафил (*tadalafil*)

Венотонирующие средства

Флеботоники оказывают венотоническое и ангиопротекторное действие. Уменьшают растяжимость вен, повышают их тонус и уменьшают венозный стаз, улучшают лимфатический отток; снижают проницаемость капилляров и повышают их устойчивость, улучшают микроциркуляцию.

- **Эсцин** (Escin) тритерпеновый гликозид (сапонин) из плодов (семян) конского каштана, препятствует активации лизосомальных ферментов, расщепляющих протеогликан, повышает тонус венозной стенки, устраняет венозный застой; уменьшает проницаемость и ломкость капилляров (**аэсцин, эскузан**).
- **Диосмин** (Diosmin) -повышает тонус вен (сосудосуживающее действие на вены носит дозозависимый характер), уменьшает венозный застой и объем венозного стаза. Увеличивает резистентность капилляров (дозозависимый эффект), уменьшает их проницаемость, улучшает микроциркуляцию (**вазокет, диовенор 600, флебодиа 600**).
- **Diosmin+Hesperidin** (биофлавоноид, цитрусовые, витамин P) – **детралекс**.

Венотонирующие

средства

- **Рутозид** (Rutoside) - уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов (**венорутон, рутин**).
- **Трибенозид** (Tribenoside) - препарат на основе глюкофуранозидов. Оказывает капилляропротективное действие; улучшает микроциркуляцию; повышает тонус вен; обладает антиаллергической и противовоспалительной активностью, являясь антагонистом брадикинина, гистамина и серотонина (**гливенол**).
- **Троксерутин** (Troxerutin) - уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, оказывает противовоспалительное действие. Выпускается в виде капсул по 300 мг.
На фоне приема отмечаются частые гастроирритивные и аллергические реакции (**троксевазин**).

Венотонирующие

средства

- **Эндотелон** (очищенный экстракт виноградных косточек) защищает эндотелий сосудов; блокирует энзимопатическую деградацию коллагена и эластина; увеличивает периферическую капиллярную устойчивость у лиц с повышенной ломкостью сосудов; уменьшает проницаемость капилляров.
- **Гинкор-форт** (комбинация троксерутина, экстракта гинкго двудольного и хлорида гептаминола). Клинический эффект реализуется за счет: повышения тонуса вен; снижения проницаемости сосудистой стенки; улучшения метаболических процессов на тканевом уровне; блокады местных медиаторов воспаления.
- **Цикло-3-форт** (экстракт иглицы, экстракт мяты и аскорбиновая кислота) обладает флеботоническим действием, связанным с прямым стимулированием постсинаптических α -адренергических рецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижает проницаемость и увеличивает резистентность капилляров.

Средства, применяемые при лёгочной гипертензии

- **Эндотелин** (англ. endothelin) — сосудосуживающий пептид, является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. Он в 10 раз более активный, чем ангиотензин II. Существует 3 изоформы пептида, которые отличаются по спектру экспрессирующих их тканей, и 2 рецептора пептида **ET_A** and **ET_B**. **ET_A** рецептор находится в гладкомышечной ткани и при связывании с ним **эндотелина** вызывает сужение сосудов и задержку Na, ↑АД. **ET_B** рецептор находится на клетках эндотелия. Когда **эндотелин** связывается с **ET_B**, это увеличивает вывод **Na** и диурез, а также приводит к повышению синтеза **NO** (или англ. endothelium-derived relaxing factor), обладающего сосудорасширяющими свойствами.
- Избыточное образование **эндотелина** может вызывать лёгочную гипертензию. Лечение такой лёгочной гипертензии может осуществляться антагонистами эндотелиновых рецепторов, такими как **бозентан** (*bosentan*) и **ситакс-сентан** (*sitaxsentan*). Последний избирательно блокирует **ET_A** рецептор и таким образом позволяет **ET_B** рецептору стимулировать синтез **NO**.

Средства, применяемые при легочной гипертензии

- **Илопрост** – стабильный аналог ПЦ – выпускается в виде раствора для в/в инфузии и в ингаляционной форме. Ингаляция илопроста вызывает 10–20% снижение давления в легочной артерии, при этом эффект сохраняется около 60–120 мин. Короткий период действия требует частого применения препарата – до 6–12 раз в сутки.

Болезнь Рейно



В классической форме **синдром Рейно** был описан в виде приступов, состоящих из трех фаз:

- побледнение и похолодание пальцев рук, сопровождающееся болями в них
- присоединение выраженной синюшности и усиление болей
- появление ярко-красной окраски кожи и постепенное снижение болей.

1. БКК (*нифедипин*).
2. α -адреноблокаторы – *моксизилил*. Гидрированные алкалоиды спорыньи (*редерг*).
3. Никотиновая кислота и ее амид, а также ксантинола никотинат (*теоникол, компламин, пентоксифиллин*).
4. Ингибиторы ЦОГ .
5. Антиагреганты .