

## 1. Виды действия лекарственных веществ.

1. В зависимости от локализации действия препарата выделяют:

а) местное действие - проявляется на месте нанесения препарата. Часто используется для лечения заболеваний кожи, ротоносоглотки, глаз. Местное действие может иметь разный характер - противомикробное при локальной инфекции, местноанестезирующее, противовоспалительное, вяжущее и др.

Важно запомнить, что основной лечебной характеристикой лекарства, назначаемого местно, является концентрация действующего вещества в нем. При использовании местного действия лекарств важно минимизировать его всасывание в кровь. Для этой цели, например, в растворы местных анестетиков добавляют адреналина гидрохлорид, который, суживая сосуды и, тем самым, уменьшая всасывание в кровь, снижает отрицательное действие анестетика на организм и повышает длительность его действия.

б) резорбтивное действие - проявляется после всасывания лекарства в кровь и более или менее равномерного распределения в организме. Основной лечебной характеристикой лекарства, действующего резорбтивно, является доза. Доза - это количество лекарственного вещества, вводимого в организм для проявления резорбтивного действия. Дозы могут быть разовыми, суточными, курсовыми, терапевтическими, токсическими и др. Напомним, что, выписывая рецепт, мы всегда ориентируемся на средние терапевтические дозы препарата, которые всегда можно найти в справочниках.

2. Когда лекарство попадает в организм, с ним контактируют большое количество клеток и тканей, которые могут по-разному реагировать на это лекарство. В зависимости от средства определенным тканям и по степени избирательности выделяют следующие виды действия:

а) избирательное действие - лекарственное вещество действует избирательно только на один орган или систему, совсем не затрагивая другие ткани. Это идеальный случай действия лекарств, который на практике встречается очень редко.

б) преимущественное действие - действует на несколько органов или систем, но имеется определенное предпочтение одному из органов или тканей. Это наиболее часто встречающийся вариант действия лекарств. Слабая избирательность лекарств лежит в основе их побочных эффектов.

в) обще клеточное действие - лекарственное вещество действует в равной степени на все органы и системы, на любую живую клетку. Препараты подобного действия назначаются, как правило, местно. Примером такого действия является прижигающий эффект солей тяжелых металлов, кислот.

3. Под действием лекарственного препарата функция органа или ткани может изменяться по-разному, поэтому по характеру изменения функции можно выделить следующие виды действия:

а) тонизирующее - действие лекарственного вещества начинается на фоне сниженной функции, а под действием препарата она повышается, приходя к нормальному уровню. Примером такого действия является стимулирующий эффект холиномиметиков при атонии кишечника, которая довольно часто возникает в послеоперационном периоде при операциях на органах брюшной полости.

б) возбуждающее - действие лекарственного вещества начинается на фоне нормальной функции и приводит к усилению функции этого органа или системы. Примером служит действие солевых

слабительных веществ, используемых часто для очищения кишечника перед операцией на органах брюшной полости.

в) седативное (успокаивающее) действие - лекарственный препарат снижает чрезмерно повышенную функцию и приводит к ее нормализации. Часто используется в неврологической и психиатрической практике, есть особая группа препаратов, которая называется "седативные средства".

г) угнетающее действие - лекарство начинает действовать на фоне нормальной функции и приводит к снижению ее активности. Например, снотворные средства ослабляют функциональную активность ЦНС и позволяют пациенту быстрее заснуть.

д) паралитическое действие - лекарство приводит к глубокому угнетению функции органа вплоть до полного прекращения. Примером является действие средств для наркоза, которые приводят к временному параличу многих отделов ЦНС, кроме нескольких жизненно важных центров.

4. В зависимости от способа возникновения фармакологического эффекта лекарственного препарата выделяют:

а) прямое действие - результат непосредственного влияния лекарства на тот, орган, функцию которого он изменяет. Примером является действие сердечных гликозидов, которые, фиксируясь в клетках миокарда, оказывают влияние на обменные процессы в сердце, что приводит к терапевтическому эффекту при сердечной недостаточности.

б) косвенное действие - лекарственное вещество оказывает влияние на определенный орган, в результате чего опосредованно, косвенно изменяется и функция другого органа. Например, сердечные гликозиды, оказывая прямое действие на сердце, косвенно облегчают дыхательную функцию за счет снятия застойных явлений, увеличивают диурез за счет интенсификации почечного кровообращения, в результате чего исчезают одышка, отеки, цианоз.

в) рефлекторное действие - лекарственный препарат, действуя на определенные рецепторы, запускает рефлекс, изменяющий функцию органа или системы. Примером является действие нашатырного спирта, который при обморочных состояниях, раздражая обонятельные рецепторы, рефлекторно приводит к стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров в ЦНС и восстановлению сознания. Горчичники ускоряют разрешение воспалительного процесса в легких за счет того, что эфирные горчичные масла, раздражая рецепторы кожи, запускают

систему рефлекторных реакций, приводящих к усилению кровообращения в легких.

5. В зависимости от звена патологического процесса, на который действует лекарство, выделяют следующие виды действия, которые еще называют видами лекарственной терапии:

а) этиотропная терапия - лекарственное вещество действует непосредственно на причину, вызвавшую заболевание. Типичный пример - действие антимикробных средств при инфекционных заболеваниях. Это, казалось бы, идеальный случай, однако это не совсем так. Довольно часто непосредственная причина заболевания, оказав свое действие, утратила актуальность, поскольку запустились процессы, течение которых уже не контролируется причиной заболевания. Например, после острого нарушения коронарного кровообращения, необходимо не столько ликвидировать его причину (тромб или атеросклеротическая бляшка), сколько нормализовать обменные процессы в миокарде и восстановить насосную функцию сердца. Поэтому в практической медицине чаще используется.

б) патогенетическая терапия - лекарственное вещество влияет на патогенез заболевания. Это действие может быть достаточно глубоким, приводящим к излечению больного. Примером является действие сердечных гликозидов, которые не влияют на причину, вызвавшую сердечную

недостаточность (кардиодистрофия), но нормализуют обменные процессы в сердце таким образом, что симптомы сердечной недостаточности постепенно исчезают. Вариантом патогенетической терапии является заместительная терапия, например, при сахарном диабете назначается инсулин, который восполняет недостаток собственного гормона.

в) симптоматическая терапия - лекарственное вещество влияет на определенные симптомы заболевания, часто не оказывая решающего влияния на течение заболевания. Примером является противокашлевое и жаропонижающее действие, снятие головной или зубной боли. Однако симптоматическая терапия может стать и патогенетической. Например, снятие сильной боли при обширных травмах или ожогах предупреждает развитие болевого шока, снятие чрезвычайно высокого артериального давления предупреждает возможность возникновения инфаркта миокарда или инсульта.

6. С клинической точки зрения выделяют:

а) желательное действие - главный лечебный эффект, на который рассчитывает врач, назначая определенное лекарственное средство. К сожалению, одновременно с ним, как правило, возникает

б) побочное действие - это действие лекарства, которое проявляется одновременно с желательным действием при назначении его в терапевтических дозах. Является следствием слабой избирательности действия лекарств. Например, противоопухолевые средства создаются так, чтобы они активнее всего влияли на интенсивно размножающиеся клетки. При этом, действуя на опухолевый рост, они также влияют на интенсивно размножающиеся половые клетки и клетки крови, в результате чего угнетается кроветворение и созревание половых клеток.

7. По глубине воздействия лекарства на органы и ткани выделяют:

а) обратимое действие - функция органа под действием лекарства меняется временно, восстанавливаясь при отмене препарата. Большинство лекарств действуют именно так.

б) необратимое действие - более прочное взаимодействие лекарства и биологического субстрата. Примером может быть угнетающее действие фосфорорганических соединений на активность холинэстеразы, связанное с образованием очень прочного комплекса. В результате этого активность фермента восстанавливается лишь за счет синтеза новых молекул холинэстеразы в печени.

## 2 Основные пути введения лекарственных веществ в организм (классификация, сравнительная характеристика).

Существует множество путей введения лекарств в организм. Путь введения в значительной степени определяет скорость наступления длительность и силу действия лекарств, спектр и выраженность побочных эффектов. В медицинской практике принято подразделять все пути введения на энтеральные, то есть через желудочно-кишечный тракт, и парентеральные, к которым относят все остальные пути введения.

Энтеральные пути введения лекарственных средств

Энтеральный путь включает в себя: введение препарата внутрь через рот (per os) или перорально; под язык (sub lingua) или сублингвально, в прямую кишку (per rectum) или ректально.

Пероральный путь

Пероральный путь (его ещё называют приёмом препарата внутрь) самый удобный и простой, поэтому его наиболее часто используют для введения лекарственных препаратов. Всасывание лекарств, принятых через рот, происходит преимущественно путем простой диффузии неионизированных молекул в тонкой кишке, реже - в желудке. Эффект препарата при его приеме внутрь развивается через 20–40 мин, поэтому для экстренной терапии этот путь введения не годится.

При этом до поступления в общий кровоток лекарства проходят два биохимически активных барьера - кишечник и печень, где на них воздействуют соляная кислота, пищеварительные (гидролитические) и печеночные (микросомальные) ферменты, и где большинство лекарств разрушаются (биотрансформируются). Характеристикой интенсивности этого процесса является биодоступность, которая равна процентному отношению количества лекарства, достигшего кровеносного русла, к общему количеству лекарства, введенного в организм. Чем больше биодоступность лекарства, тем более полно оно попадает в кровь и тем больший эффект оно оказывает. Низкая биодоступность является причиной того, что некоторые лекарства неэффективны при приеме внутрь.

Скорость и полнота всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта зависит от времени приема пищи, ее состава и количества. Так, натощак кислотность меньше, и это улучшает всасывание алкалоидов и слабых оснований, в то время как слабые кислоты усваиваются лучше после еды. Лекарства, принятые после еды, могут взаимодействовать с компонентами пищи, что влияет на их всасывание. Например, кальция хлорид, принятый после еды, может образовывать с жирными кислотами нерастворимые кальциевые соли, ограничивающие возможность всасывания его в кровь. Сублингвальный путь

Быстрое всасывание лекарств из подъязычной области (при сублингвальном введении) обеспечивается богатой васкуляризацией слизистой оболочки полости рта. Действие препаратов наступает быстро (через 2-3 мин). Сублингвально наиболее часто применяют нитроглицерин при приступе стенокардии, а клофелин и нифедипин для купирования гипертонического криза. При сублингвальном введении лекарства попадают в большой круг кровообращения, минуя желудочно-кишечный тракт и печень, что позволяет избежать его биотрансформации. Препарат следует держать во рту до полного его рассасывания. Часто сублингвальное применение лекарственных средств может вызывать раздражение слизистой оболочки полости рта.

Иногда для быстрого всасывания препараты применяют за щеку (буккально) или на десну в виде пленок.

#### Ректальный путь

Ректальный путь введения используют реже (слизи, суппозитории): при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при бессознательном состоянии больного. Биодоступность лекарств при этом пути введения выше, чем при пероральном. Около 1/3 лекарственного препарата поступает в общий кровоток, минуя печень, поскольку нижняя геморроидальная вена впадает в систему нижней полой вены, а не в порталную. Парентеральные пути введения лекарственных средств

#### Внутривенное введение

Внутривенно вводятся лекарственные вещества в форме водных растворов, что обеспечивает:

1. быстрое наступление и точное дозирование эффекта;
2. быстрое прекращение поступления препарата в кровь при возникновении побочных реакций;
3. возможность применения веществ разрушающихся, невсасывающихся из желудочно-кишечного тракта или раздражающих его слизистую оболочку.

При внутривенном введении лекарство сразу попадает в кровь (всасывание как составляющая фармакокинетики отсутствует). При этом эндотелий контактирует с высокой концентрацией препарата. Всасывание лекарственного средства при введении в вену осуществляется очень быстро в течение первых минут.

Во избежание токсических проявлений сильнодействующие препараты разводят изотоническим раствором или раствором глюкозы и вводят, как правило, медленно. Внутривенные инъекции часто используются в неотложной помощи. Если внутривенно лекарство ввести не удастся (например, у обожженных), для получения быстрого эффекта его можно ввести в толщу языка или в дно полости рта.

#### Внутриартериальное введение

Оно используется в случаях заболеваний некоторых органов (печень, сосуды, конечности), когда лекарственные вещества быстро метаболизируются или связываются тканями, создавая высокую концентрацию препарата только в соответствующем органе. Тромбоз артерии — более серьезное осложнение, чем венозный тромбоз.

#### Внутримышечное введение

Внутримышечно вводятся водные, масляные растворы и суспензии лекарственных веществ, что дает относительно быстрый эффект (всасывание наблюдается в течение 10—30 минут). Внутримышечный путь введения часто используется в лечении депо-препаратами, дающими пролонгированный эффект. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. Суспензии и масляные растворы в связи с медленной всасываемостью способствуют формированию местной болезненности и даже абсцессов. Введение лекарственных средств вблизи нервных стволов может вызвать их раздражение и сильные боли. Опасным может оказаться случайное попадание иглы в кровеносный сосуд.

#### Подкожное введение

Подкожно вводятся водные и масляные растворы. При подкожном введении всасывание лекарственного вещества происходит медленнее, чем при внутримышечном и внутривенном, и проявление терапевтического эффекта развивается постепенно. Однако сохраняется более длительно. Под кожу нельзя вводить растворы раздражающих веществ, которые могут вызвать некроз тканей. Следует помнить, что при недостаточности периферического кровообращения (шок) подкожно введенные вещества всасываются слабо.

#### Местное применение

Для получения локального эффекта на поверхность кожи или слизистых оболочек наносятся лекарственные средства. При наружном применении (смазывание, ванночки, полоскания) лекарственный препарат образует комплекс с биосубстратом на месте введения - местное действие (противовоспалительное, анестезирующее, антисептическое и т.д.), в отличие от резорбтивного, развивающегося после всасывания.

Некоторые препараты, длительно применяемые наружно (глюкокортикоиды), кроме местного эффекта могут оказывать и системное действие. В последние годы разработаны лекарственные формы на клейкой основе, обеспечивающие медленное и длительное всасывание, за счет чего повышается продолжительность действия препарата (пластыри с нитроглицерином и др.).

#### Ингаляция

Таким путем вводятся в организм газы (летучие анестетики), порошки (хромогликат натрия), аэрозоли (бета-адреномиметики). Через стенки легочных альвеол, имеющих богатое кровоснабжение, лекарственные вещества быстро всасываются в кровь, оказывая местное и системное действие. При прекращении ингаляции газообразных веществ наблюдается и быстрое

прекращение их действия (эфир для наркоза, фторотан и др.). Вдыханием аэрозоля (беклометазон, сальбутамол) достигается их высокая концентрация в бронхах при минимальном системном эффекте. Раздражающие вещества путем ингаляции не вводятся в организм, кроме того, поступающие лекарственные средства в левые отделы сердца через вены могут вызвать кардиотоксический эффект.

Интраназально (через нос) вводятся средства, оказывающие местное действие на слизистую носа, а также некоторые лекарства, влияющие на центральную нервную систему.

### Электрофорез

Этот путь основан на переносе лекарственных веществ с поверхности кожи в глуболежащие ткани с помощью гальванического тока.

### Другие пути введения

При и для спинномозговой анестезии используется субарахноидальное введение лекарств. При остановке сердца адреналин вводят внутрисердечно. Иногда лекарства вводят в лимфатические сосуды.

## **3 Виды транспорта лекарственных веществ через биологические мембраны. Факторы, влияющие на всасывание лекарственных веществ в кишечнике.**

Различают следующие механизмы всасывания.

1. Пассивная диффузия через мембрану клетки. Определяется градиентом концентрации по обе стороны мембраны. Путем пассивной диффузии всасываются липофильные неполярные вещества, хорошо растворяющиеся в липидном бислое мембраны. Чем выше липофильность, тем лучше вещество проникает через мембрану.

2. Фильтрация через белковые (гидрофильные) поры мембраны. Зависит от гидростатического и осмотического давления. Диаметр пор в мембране эпителиоцитов кишечника мал (0,4 нм), поэтому через них могут проникать только мелкие молекулы: вода, некоторые ионы, ряд гидрофильных веществ.

3. Активный транспорт с помощью специфических транспортных систем клеточной мембраны. Активный транспорт характеризуется избирательностью к определенному веществу, возможностью конкуренции различных субстратов за транспортный механизм, насыщенностью и энергозависимостью переноса веществ против градиента концентрации. Таким способом всасываются некоторые гидрофильные молекулы, сахара, пиримидины.

4. Пиноцитоз осуществляется за счет инвагинации клеточной мембраны, образования транспортного пиноцитозного пузырька, содержащего переносимое вещество и жидкость, переноса его по цитоплазме к противоположной стороне клетки (от люминальной до базальной) и экзоцитоза содержимого пузырька наружу. Путем пиноцитоза всасывается витамин В12 (в комплексе с внутренним фактором Касла) и некоторые белковые молекулы.

Основным механизмом всасывания лекарственных веществ в тонком кишечнике является пассивная диффузия. Важно отметить, что из тонкого кишечника вещества с током крови попадают в печень, где часть их подвергается инактивации; кроме того, часть вещества непосредственно в просвете кишки подвергается действию пищеварительных ферментов и разрушается. Таким образом, в системный кровоток (откуда и распространяется лекарство по всему организму) попадает лишь часть перорально введенной дозы лекарственного вещества. Та часть лекарственного вещества, которая достигла системного кровотока по отношению к исходной дозе препарата, называется биодоступностью. Величина биодоступности выражается в процентах:  $\frac{\text{количество вещества в системном кровотоке (max)}}{\text{введенное количество вещества}} \times 100\%$

Факторы, влияющие на биодоступность

1. Фармацевтические факторы. Количество лекарственного вещества, освобождающегося из таблетки, зависит от технологии изготовления: растворимости, наполнителей и т.д. Различные фирменные таблетки одного и того же вещества (например,

дигоксина) может иметь настолько различные формы, что могут вызывать весьма различные эффекты.

2. Биологические факторы, связанные с функцией кишечника. К ним относится разрушение веществ в самом желудочно-кишечном тракте, нарушение всасывания за счет высокой перистальтики, связывание лекарственных веществ с кальцием, железом, различными сорбентами, в результате чего они перестают всасываться.

3. Пресистемная (первого прохождения) элиминация. Некоторые вещества имеют весьма низкую биодоступность (10-20%), несмотря на то, что хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Это связано с высокой степенью их метаболизма в печени.

Необходимо учитывать, что при заболеваниях печени (циррозе) разрушение лекарственных веществ замедленно, в связи с этим даже обычная дозировка может вызвать токсический эффект, особенно при повторном введении.

Парентеральные пути введения лекарственных веществ: подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный, интраназальный, нанесение на кожу (слизистые) и т.д. Выбор конкретного способа введения определяется свойствами самого препарата (например, полное разрушение в желудочно-кишечном тракте) и конкретной лечебной целью фармакотерапии.

#### 4 **Рецепторные механизмы действия лекарственных веществ. Понятие о полных и частичных агонистах, антагонистах и агонистах-антагонистах.**

Согласно рецепторной теории, механизм действия лекарственных средств заключается в изменении скорости функционирования специфических систем организма при воздействии естественных медиаторов или экзогенных веществ на рецепторы.

Лекарственные средства, действие которых связано с прямым возбуждением или повышением функциональных возможностей (способностей) рецепторов, называются АГОНИСТАМИ, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, - АНТАГОНИСТАМИ. Другими словами, если лекарственное вещество имеет обе характеристики (то есть и сродство и внутреннюю активность), то оно является агонистом. Поэтому, агонист - это вещество с высоким аффинитетом к рецептору и высокой внутренней активностью. Если же вещество имеет способность только связываться с рецептором (то есть обладает сродством), но при этом неспособно вызывать фармакологические эффекты, то оно вызывает блокаду рецептора и называется антагонистом.

Препараты, имеющие то же сродство к рецептору, что и агонист, или более слабое, но обладающие менее выраженной внутренней активностью, называются частичными агонистами или агонистом-антагонистом. Эти препараты, используемые одновременно с агонистами, снижают действие последних вследствие их способности занимать рецептор.

Пример: атропин - имеет большую активность, чем ацетилхолин (эндогенный медиатор). Атропин проваимодействует с рецепторами, но так как не имеет внутренней активности, физиологического эффекта не вызовет. Ввиду большего сродства к рецептору по сравнению с ацетилхолином, он будет препятствовать действию агониста, а именно ацетилхолина, а значит являться его антагонистом.

#### 5 **Основные понятия фармакокинетики: абсорбция, пресистемная элиминация, биодоступность.**

**АБСОРБЦИЯ** - от латинского ABSORBEO - всасываю. В фармакокинетике абсорбцией называется прохождение, проникновение через биологические мембраны лекарств. По сути клеточные

мембраны представляют собой биологические "преграды" организма для лекарственного препарата.

Как известно из курсов биологии, гистологии и биохимии, молекулярное строение биологических мембран преимущественно представлено липидным слоем. Если быть более точным, то надо сказать, что между наружным и внутренним слоями белковых молекул толщиной около 3 нм лежит двойной слой фосфолипидных молекул.

Известны несколько механизмов, посредством которых лекарственные средства преодолевают тканевые барьеры. Однако все эти механизмы абсорбции можно разбить на 2 большие группы:

1) первая группа - а именно ПАССИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, осуществляемые по градиенту концентрации веществ (из мест с большим концентрационным потенциалом в область более низкой концентрации), без затраты энергии;

2) вторая группа - так называемый АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ лекарственных средств, когда проникновение лекарств через биологические мембраны клеток идет, в отличие от пассивных механизмов, с затратой метаболической энергии и осуществляется против градиента концентрации.

**биодоступность** лекарства отражает концентрацию его у рецепторов, то есть в крови и тканях организма после всасывания. Естественно, что биодоступность одного и того же средства будет разная у каждого больного. Очевидно, что при внутривенном введении лекарства биодоступность его равна приблизительно 100%, а при других путях введения биодоступность почти никогда не достигает 100%.

Различают **АБСОЛЮТНУЮ И ОТНОСИТЕЛЬНУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ**. Абсолютная биодоступность - это доля поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после в/венного введения.

Важным показателем является **ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ**, которая определяет относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата и из препаратов сравнения.

**"элиминация" и "экскреция"** употребляют как синонимы. Но необходимо помнить, что **ЭЛИМИНАЦИЯ** - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

Следствием недостаточности экскреции или элиминации может быть накопление или кумуляция лекарственного средства в организме, в его тканях. Кумуляция - (аккумулятор - накопитель) есть следствие недостаточности экскреции и элиминации, и, как правило, связана с патологией органа экскреции (печени, ЖКТ и др. ) или с усилением связывания с белками плазмы, что снижает количество вещества, способного фильтроваться в клубочках.

Имеются три (3) основных пути борьбы с кумуляцией:

1) уменьшение дозы лекарственного вещества;

2) перерыв в назначении лекарств (2-3-4 дня-2 недели);

3) на первом этапе введение большой дозы (дозы насыщения), а потом перевод больного на низкую, поддерживающую дозу. Таким образом, используют, например, сердечные гликозиды (дигитоксин).

## 7 Основные понятия фармакокинетики: элиминация, биотрансформация, период полувыведения лекарственных веществ. Основные пути экскреции лекарственных веществ.

Экскреция лекарственных средств и метаболитов - это заключительный этап фармакокинетики. Она происходит разными путями: в основном почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, кожей, слюнными, потовыми, слезными железами при лактации.

Выведение через почки зависит от 3 процессов:

1. клубочковой фильтрации.
2. канальцевой секреции.
3. канальцевой реабсорции.

Величина фильтрации прямо пропорционально зависит от давления в капиллярах клубочков.

Канальцевая секреция происходит против градиента концентрации с затратой энергии.

Канальцевая реабсорбция происходит в дистальных отделах канальцев пассивной диффузией по градиенту концентрации.

В кишечнике лекарственных средства и их метаболиты подвергаются необратимой экскреции, выделяются с калом. Это явление называется энтерогепатической циркуляцией.

**Элиминация.** Различают несколько путей выведения (экскреции) лекарственных веществ и их метаболитов из организма: с калом, мочой, выдыхаемым воздухом, слюнными, потовыми, слезными и молочными железами.

"элиминация" и "экскреция" употребляют как синонимы. ЭЛИМИНАЦИЯ - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

**Под биотрансформацией** (или превращением, или метаболизмом) понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных веществ, способствующих их переводу в более простые, ионизированные, более полярные и, следовательно, водорастворимые компоненты (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

**Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )** — время, в течение которого концентрация препарата в организме снижается на 50 %.

Некоторые лекарства имеют очень короткие периоды полувыведения. Для двух простых таблеток аспирина или ибупрофена период полувыведения — приблизительно 4 часа. Но некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, такие как пироксикам имеют период полувыведения приблизительно 24 часа. Препарат золота (средство для базисной терапии ревматоидного артрита), введенный в мышцу, имеет период полувыведения 3-4 месяца.

## 8. Понятие о клиренсе лекарственных веществ. Факторы, изменяющие клиренс лекарственных веществ. Общие принципы назначения лекарственных препаратов при почечной и печеночной недостаточности.

*Клиренс* позволяет определить выведение лекарственного вещества из организма. Термином «*почечный клиренс креатинина*» определяют выведение эндогенного креатинина из плазмы. Большинство лекарственных веществ элиминируется либо через почки, либо через печень. В связи с этим общий клиренс в организме представляет собой сумму печеночного и почечного клиренса, причем *печеночный клиренс* рассчитывают путем вычитания значения почечного клиренса из общего клиренса организма (снотворные, анальгетики и др.). Известно несколько факторов, изменяющих клиренс и распределение антиаритмических препаратов у здоровых и больных. Биологическими детерминантами распределения лекарственных агентов являются (а) активность основных процессов удаления (внутренний клиренс), (б) кровотока через орган и (в) связывание препарата в крови и тканях. На каждый из этих процессов у практически здоровых людей могут влиять конституциональные факторы и факторы окружающей среды. На них также могут влиять наличие сердечной и почечной недостаточности и **болезни** печени.

## 9. Взаимодействие лекарственных веществ (химико-фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое).

Взаимодействие лекарственных средств можно классифицировать следующим образом.

I. Фармакологическое взаимодействие:

- 1) основанное на изменении фармакокинетики лекарственных средств;
- 2) основанное на изменении фармакодинамики лекарственных средств;
- 3) основанное на химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

Фармацевтическое взаимодействие.

Комбинации различных лекарственных средств нередко используют для усиления или сочетания эффектов, полезных для медицинской практики.

Фармакокинетический тип взаимодействия может быть связан с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. Фармакодинамический тип взаимодействия является результатом прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем.

Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе *всасывания* веществ.

## 10. Эффекты, развивающиеся при повторном применении лекарственных препаратов.

В клинической практике лечение пациента редко ограничивается однократным приемом лекарства. При повторном применении препаратов фармакологический эффект может нарастать или снижаться в связи с изменением чувствительности рецепторов к ним или изменением фармакокинетики. Нарастание специфического фармакологического действия при повторных введениях одного и того же лекарственного вещества называют кумуляцией. При материальной кумуляции нарастание эффекта обусловлено постоянным повышением концентрации препарата в крови и тканях из-за медленного его метаболизма и выведения. Это может быть причиной появления токсических эффектов при повторном применении терапевтических доз препарата. Опасность материальной кумуляции возрастает при нарушении функции печени и почек. Например, сердечные гликозиды группы наперстянки применяют для лечения сердечной недостаточности, которая нередко сопровождается патологией печени. В этих условиях биотрансформация препаратов замедляется и проявляется материальная кумуляция: сначала нарастание терапевтического эффекта, затем интоксикация. Для предотвращения кумуляции необходимо проводить коррекцию доз (снижать) и интервалов между приемами препарата (увеличивать).

При функциональной кумуляции лекарство вызывает в организме труднообратимые или необратимые изменения, сохраняется следовая реакция, в результате повторное введение препарата может усилить эти изменения. Возникает скачкообразное усиление эффекта, хотя концентрация лекарства в крови и клетках соответствует вводимой дозе. Примером такого вида кумуляции может служить действие этилового спирта на больных алкоголизмом: синдром "белой горячки" может развиваться от "обычной" дозы спирта, делириум (неодолимая тяга к алкоголю) провоцируется малой дозой алкоголя. Функциональная кумуляция сохраняется иногда пожизненно.

К лекарствам организм при первичном контакте может сенсibilizироваться, и тогда повторное их введение вызовет аллергические реакции (от греческого *allos* - другой, не специфический, *ergon* - действие), свидетельствующие об иммунологической несовместимости организма пациента с определенной группой химических веществ. Препараты такой структуры пациенту назначать опасно.

При повторном введении лекарств может наблюдаться и снижение специфического эффекта. Быстро возникающее (и также быстро исчезающее) понижение чувствительности организма к лекарству может быть обусловлено истощением метаболита, субстрата, через который оно реализует свой эффект - это явление называется тахифилаксией (от греческого *tachys* - быстрый, *phylaxis* - охрана). Она возникает к некоторым сосудосуживающим средствам (например, эфедрин), дыхательным аналептикам из группы Н-холиномиметиков

(например, [цититон](#)). Первоначальный эффект восстановится, когда нормализуется уровень биосубстрата, с которым лекарство образует комплекс.

Ко многим лекарствам ([снотворным](#), [болеутоляющим](#), [слабительным](#)) при повторном применении развивается привыкание или толерантность (устойчивость). В этом случае повторное назначение терапевтических доз дает все меньший эффект. Наиболее вероятная причина - изменения фармакокинетики: уменьшение всасывания, увеличение скорости биотрансформации (индукции [ферментов](#)) и выведения. Для получения первоначального эффекта необходимо повысить дозу.

Длительное применение препаратов, действующих на центральную нервную систему и вызывающих эйфорию (эу - хорошо, *фора* - чувствую). может сопровождаться развитием лекарственной зависимости. Отмена препарата приводит к состоянию [абстиненции](#) (синдром "лишения"), поскольку при повторном контакте препарат, вызывающий зависимость, вероятно, включается в метаболизм нервной ткани. Различают психическую и физическую зависимость. При психической лекарственной зависимости отмена препарата вызывает эмоциональный дискомфорт и желание принять препарат становится самоцелью. При физической лекарственной зависимости наряду с психическими изменениями наблюдается нарушение функции различных органов и систем. Тяжелое состояние ([абстиненция](#)), развивающееся у пациента, не получающего соответствующий наркотик, заставляет его принимать лекарство уже не в соответствии с его истинным назначением. Причем параллельно с лекарственной зависимостью часто развивается привыкание (толерантность), и для снятия [абстиненции](#) требуются все большие дозы наркотика. С увеличением дозы усугубляется и последующий абстинентный синдром, усиливаются нарушения психических и соматических функций, развиваются хроническое отравление организма и моральная деградация личности.

Профилактика и лечение [наркомании](#) - сложная медико-социальная проблема. Лечение больных, страдающих лекарственной зависимостью, проводят в специальных учреждениях под наблюдением врачей-наркологов.

Если при психической зависимости наркотик можно отменить сразу, то при физической зависимости одномоментная отмена препарата может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до смертельных.

Лекарственную зависимость вызывают [наркотические](#) [анальгетики](#), [кокаин](#), спирт этиловый, [снотворные](#), транквилизаторы, [психостимуляторы](#), галлюциногены и другие [психотропные](#) препараты.

## 11 Представление о дозах: терапевтическая, насыщающая, поддерживающая, токсическая дозы.

*Доза* (от греч. *dosis* — порция, доза) — количество биологически активного вещества, введенного каким-либо образом в организм, выраженное в единицах массы, объема или условных (биологических) единицах. Доза таблетированных, капсулированных, порошкообразных ЛС, как правило, выражается в единицах массы — граммах, миллиграммах, микрограммах. В единицах массы дозируют и большинство растворимых ЛС. Для того, чтобы определить количество единиц массы в 1 мл раствора, следует провести простейший математический расчет. Диапазон между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами принимают за широту терапевтического действия.

*Терапевтическая доза* (от лат. *therapeutica* — лечебная) — доза ЛС, вызывающая определенный терапевтический эффект. Терапевтическую дозу в свою очередь подразделяют на пороговую, среднюю и максимальную дозы.

Пороговая терапевтическая доза (доза минимально действующая,  $ED_5$ ) — наименьшая доза, вызывающая определенный терапевтический эффект.

Средняя терапевтическая доза ( $ED_{50}$ ) — доза ЛС, оказывающая желательный (оптимальный) терапевтический эффект у большинства больных.

Максимальная терапевтическая доза (ЕД<sub>90</sub>) — доза ЛС, не достигающая минимальной токсической дозы, и условно принимается за наибольшую допустимую дозу, разрешенную к применению в медицинской практике.

*Токсическая доза* (греч. — *d. toxica*) — доза ЛС, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к летальному исходу. Токсическая доза подразделяется на минимальную, среднюю и максимальную.

При лечении ряда хрон. заболеваний иногда сначала назначают лекарства более часто и в более высоких Д., для того чтобы создать необходимый уровень лекарственного вещества в организме (насыщающие дозы), а затем переходят на небольшие (поддерживающие) дозы

## 12 Типы, структура и локализация холинорецепторов. Пути передачи сигнала. М-холиномиметики. Основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и применение.

Холинорецепторы разной локализации обладают неодинаковой чувствительностью к фармакологическим веществам. На этом основано выделение так называемых

- мускариночувствительных холинорецепторов — **м-холинорецепторы** (мускарин — алкалоид из ряда ядовитых грибов, например мухоморов) и
- никотиночувствительных холинорецепторов — **н-холинорецепторы** (никотин — алкалоид из листьев табака).

М-холинорецепторы расположены в постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон. Кроме того, они имеются на нейронах вегетативных ганглиев и в ЦНС — в коре головного мозга, ретикулярной формации). Установлена гетерогенность м-холинорецепторов разной локализации, что проявляется в их неодинаковой чувствительности к фармакологическим веществам.

Выделяют следующие виды м-холинорецепторов:

- м<sub>1</sub>-холинорецепторы в ЦНС и в вегетативных ганглиях (однако последние локализуются вне синапсов);
- м<sub>2</sub>-холинорецепторы — основной подтип м-холинорецепторов в сердце; некоторые пресинаптические м<sub>2</sub>-холинорецепторы снижают высвобождение ацетилхолина;
- м<sub>3</sub>-холинорецепторы — в гладких мышцах, в большинстве экзокринных желез;
- м<sub>4</sub>-холинорецепторы — в сердце, стенке легочных альвеол, ЦНС;
- м<sub>5</sub>-холинорецепторы — в ЦНС, в слюнных железах, радужной оболочке, в мононуклеарных клетках крови.
  - **Холиномиметики.**
  - 1. М-холиномиметики - возбуждают преимущественно М-холинорецепторы: пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин - *мускарин*.
  - **Основные эффекты М-холиномиметиков:** пилокарпина гидрохлорида и ацеклидина:- действие на глаз: 1. Сужение зрачка происходит за счет сокращения круговой мышцы радужной оболочки глаза. 2. Спазм аккомодации: глаз устанавливается на близкое видение. 3. Понижение внутриглазного давления. Препаратов при лечении глаукомы - тяжелого заболевания; глаз, при повышении внутриглазного давления, человек испытывает боль в глазном яблоке, усиливающуюся при чтении. - усиление деятельности желез: потовых, слюнных, бронхиальных, желудочных, кишечных. - возбуждение блуждающего нерва:
  - **Показания:** - Глаукома.
  - - послеоперационная атония желудка, кишечника, мочевого пузыря.
  - **Побочные эффекты:**
  - - бронхоспазм- брадикардия

- - повышение секреции желез.
  - **Противопоказания** к назначению М-холиномиметиков.
  - бронхиальная астма
  - стенокардия
  - язвенная болезнь желудка
  - беременность
- При передозировке М-холиномиметиками наблюдается **отравление**. Симптомы отравления проявляются быстро: через 30-40 минут, иногда через 2 часа. Наступает рвота, боли в животе, слюнотечение. Затем обильное потоотделение. Вследствие бронхоспазма затрудняется дыхание. Зрачки сужены. Спазм аккомодации. Позже появляется брадикардия, снижение АД, коллапс. В тяжелых случаях наступает кома и смерть **от паралича дыхательного центра**. Лечение: М-холиноблокаторы (атропин).

13 **М,N- холиномиметики. Препараты прямого и непрямого типа действия. Основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и противопоказания к применению. Меры помощи при отравлении ФОС.**

По эффекту на холинорецепторы эти препараты можно разделить на вещества **прямого** и **непрямого (антихолинэстеразные средства)** действия. Вещества прямого действия сами вызывают возбуждение м- и н-холинорецепторов. К ним относится **ацетилхолин**, возбуждающий м- и н-холинорецепторы и вызывающий ряд изменений в организме, связанных с преобладанием возбуждения м-холинорецепторов: расширение сосудов, снижение артериального давления, замедление ритма сердечных сокращений, усиление сокращения гладкой мускулатуры внутренних органов, повышение секреции желез, сужение зрачка. Так как ацетилхолин быстро разрушается ферментом холинэстеразой, его действие непродолжительно, поэтому в медицинской практике не применяется.

Эти лекарственные средства блокируют действие **холинэстеразы** — фермента, разрушающего ацетилхолин, благодаря чему происходит накопление ацетилхолина, который и проявляет длительное действие на м- и н-холинорецепторы.

Выделяют антихолинэстеразные средства обратимого действия, которые временно инактивируют фермент холинэстеразу: физостигмин, прозерин, оксазил, галантамин, калимин, убретид и др. Через несколько часов после их введения активность холинэстеразы полностью восстанавливается.

Вторая группа веществ — антихолинэстеразные средства необратимого действия: фосфакол, армин и др. — оказывает более длительную блокаду фермента холинэстеразы: они являются более токсичными. К этой группе относятся и некоторые инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), и боевые отравляющие вещества (табун, зарин, зоман).

**Показания:**

Операции на передней камере глаза (удаление катаракты, кератопластика, иридоэктомия) - для обеспечения миоза в течение нескольких секунд после высвобождения хрусталика; спазм периферических артерий: эндартериит, "перемежающаяся" хромота, трофические расстройства; спазм артерий сетчатки; атония кишечника, атония мочевого пузыря; рентгенологическая диагностика ахалазии пищевода.

**Противопоказания:**

Гиперчувствительность, бронхиальная астма, ХСН II-III ст., стенокардия, кровотечения из ЖКТ, эпилепсия, гиперкинез при беременности, воспалительные процессы в брюшной полости до оперативного вмешательства. С осторожностью. Беременность, период лактации.

**Побочные действия:**

Аллергические реакции, сужение коронарных сосудов, снижение АД, брадикардия, аритмии, гиперемия кожи лица, затруднение дыхания, повышенное потоотделение, миоз, диарея, усиление перистальтики кишечника. При аппликации в глаза: отек, помутнение роговицы.

Важнейшим компонентом лечения острых отравлений ФОС является медикаментозная терапия. Если при отравлении ФОС наблюдается перевозбуждение М-холинорецепторов, то логично использование антагонистов - М-холиноблокаторов. Прежде всего, следует в/в ввести АТРОПИН в больших дозах (10-20-30 мл суммарно). Дозы атропина увеличивают в зависимости от степени интоксикации. Следят за проходимость дыхательных путей и, если необходимо, проводят интубацию и искусственное дыхание. Руководством к дополнительному введению атропина являются состояние дыхания, судорожная реакция, АД, частота пульса, саливация (слюнотечение). Описано в литературе введение атропина в дозе нескольких сот миллиграммов в сутки. При этом частота пульса не должна превышать 120 ударов в 1 минуту.

Кроме того, при отравлениях ФОС необходимо применение специфических противоядий - реактиваторов ацетилхолинэстеразы.

#### 14 М- холиноблокаторы. Основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и противопоказания к применению. Меры помощи при передозировке атропина.

это средства, блокирующие М-холинорецепторы. Типичным и наиболее хорошо изученным представителем данной группы является АТРОПИН - отсюда и группа носит название атропиноподобные средства. М-холиноблокаторы блокируют периферические Мхолинорецепторы, находящиеся на мембране эффекторных клеток у окончаний постганглионарных холинергических волокон, то есть блокируют ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ, холинергическую иннервацию. Блокируя преимущественно мускариновые эффекты ацетилхолина, действие атропина на вегетативные ганглии и на нервно-мышечные синапсы не распространяется.

### ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АТРОПИНА

1. Особенно выражены у атропина спазмолитические свойства. Блокируя М-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатических нервов на гладкомышечные органы. Снижается тонус мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочеточников, мочевого пузыря.

2. Атропин влияет и на тонус мышц глаза. Разберем эффекты влияния атропина на глаз:

#### Применение вещества Атропин

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазм, холелитиаз, холецистит, острый панкреатит, гиперсаливация (паркинсонизм, отравление солями тяжелых металлов, при стоматологических вмешательствах), синдром раздраженной толстой кишки, кишечная колика, желчная колика, почечная колика, симптоматическая брадикардия (синусовая, синоатриальная блокада, проксимальная АВ блокада, электрическая активность желудочков без пульса, асистолия), для предоперационной премедикации; отравление м-холиностимуляторами и антихолинэстеразами ЛС (обратимого и необратимого действия), в т.ч. фосфорорганическими соединениями; при рентгенологических исследованиях ЖКТ (при необходимости уменьшения тонуса желудка и кишечника), бронхиальная астма, бронхит с гиперпродукцией слизи, бронхоспазм, ларингоспазм (профилактика).

*В офтальмологии.* Для расширения зрачка и достижения паралича аккомодации (определение истинной рефракции глаза, исследование глазного дна), создания функционального покоя при воспалительных заболеваниях и травмах глаза (ирит, иридоциклит, хориоидит, кератит, тромбоз эмболии и спазм центральной артерии сетчатки).

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность, для офтальмологических форм — закрытоугольная глаукома (в т.ч. при подозрении на нее), открытоугольная глаукома, кератоконус, детский возраст (1% раствор — до 7 лет).

### *Системные эффекты*

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, головокружение, бессонница, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, мидриаз, паралич аккомодации, нарушение тактильного восприятия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* синусовая тахикардия, усугубление ишемии миокарда из-за чрезмерной тахикардии, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

*Со стороны органов ЖКТ:* ксеростомия, запор.

*Прочие:* лихорадка, атония кишечника и мочевого пузыря, задержка мочеиспускания, фотофобия.

## МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АТРОПИНОМ

Если яд принят внутрь, то следует предпринять попытку лить его по возможности быстрее (промывание желудка, слабительные и т. д.); вяжущие - танин, адсорбирующие - активированный уголь, форсированный диурез, гемосорбцию. Здесь важно применить специфическое лечение.

1) До промывания следует ввести небольшую дозу (0,3-0,4 мл) сибазона (реланиума) для борьбы с психозом, психомоторным возбуждением. Доза сибазона не должна быть большой, так как у больного может развиваться паралич жизненно важных центров.

В данной ситуации нельзя вводить аминазин, так как он обладает собственным мускариноподобным влиянием.

2) Надо вытеснить атропин из связи с холинорецепторами, для этих целей используют различные холиномиметики. Лучше всего использовать физостигмин (в/в, медленно, 1-4 мг), что и делают за рубежом. У нас используют АХЭ средства, чаще всего прозерин (2-5 мг, п/к). Лекарственные средства вводят с интервалом 1-2 часа до тех пор, пока не появятся признаки устранения блокады мускариновых рецепторов. Применение физостигмина предпочтительнее потому, что он хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС, снижая центральные механизмы атропинового психоза. Для облегчения состояния фотофобии больного помещают в затемненную комнату, делают протирания прохладной водой. Необходим тщательный уход. Часто требуется искусственное дыхание.

15 **Препараты, влияющие на N- холинорецепторы. Ганглиоблокаторы. Основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и противопоказания к применению.**

Н-холиномиметики-цититон, лобелина гидрохлорид

Блокаторы н-холинорецепторов: 1. ганглиоблокирующие средства – бензогексоний, пентамин, гигроний  
2. курареподобные-тубокуранина хлорид

Ганглиоблокаторы - это средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях.

**Классификация ганглиоблокаторов по химическому строению:**

1. Четвертичные аммониевые основания: бензогексоний, пентамин, димекдин, гигроний. Это препараты плохо проникают через гисто-гематические барьеры. Их предпочитают вводить парентерально.

2. Третичные амины: пахикарпина гидройодид, пирилен. Эти препараты хорошо проникают через барьеры и их лучше вводить энтерально.

По механизму действия ганглиоблокаторы относятся к антидеполяризующим веществам. Они блокируют Н-холинорецепторы, препятствуя деполяризующему действию ацетилхолина.

Эффекты угнетения симпатических ганглиев: расширение кровеносных сосудов. снижение артериального давления. ( за счет ↓сокращения сердца, ↓ударного выброса)

Эффекты угнетения парасимпатических ганглиев: снижение секреции слюнных, желудочных желез, торможение моторики желудка и кишечника, расширение зрачков, паралич аккомодации

Пахикарпин усиливает сократительную способность миомерия.

Мекамеламин ↓эйфорию, проникая ч/з ГЭБ→для отвыкания от курения.

**НЕ ВЛИЯЕТ НА АВ-ПРОВОДИМОСТЬ И ТОНУС БРОНХОВ**

**1. Препараты кратковременного действия( 10-20 минут): -гигроний арфонад.**

**2. Препараты средней продолжительности действия (1-6 часов) - бензогексоний, пентамин, пахикарпина гидройодид, димеколин.**

**Показания к назначению препарата:**

- гипертоническая болезнь,
- спазм периферических сосудов,
- язвенная болезнь,
- спастический колит,
- спазм артерий сетчатки,
- отек мозга и легких.
- слабость родовой деятельности(пахикарпин).

**Побочные эффекты** бензогексония связаны с одновременной блокадой симпатических и парасимпатических ганглиев. проявляется: запорами из-за снижения моторики ЖКТ, в тяжелых случаях может быть непроходимость кишок,

- сухостью во рту
- задержкой мочеиспускания
- нарушением аккомодации глаза,
- гипотония,
- брадикардия

**Противопоказания :**

- глаукома
- запоры
- шок
- атеросклероз
- ИМ, инсульт
- почечная и печеночная недостаточность

16 **Препараты, влияющие на N- холинорецепторы. Миорелаксанты. Основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и противопоказания к применению.**

Н-холиномиметики-цититон, лобелина гидрохлорд

Блокаторы н-холинорецепторов: 1. ганглиоблокирующие средства – бензогексоний, пентамин, гигроний  
2. курареподобные-тубокуранина хлорид

**МИОРЕЛАКСАНТЫ** Это лекарственные препараты, избирательно блокирующие Н-холинорецепторы скелетных мышц.

По химическому строению курареподобные средства делят на 2 группы:

1. четвертичные аммониевые соединения: тубокурарин- хлорид, диплацин  
третичные амины пахикарпин, пирилен, мелликтин, кандельфин

2. Препараты стероидной структуры - павулон

Эти препараты плохо проникают через гисто-гематические барьеры: ГЭБ, плохо всасываются из кишечника.

По механизму действия миорелаксанты можно разделить на следующие группы:

1. Антидеполяризующие миорелаксанты: тубокурарин-хлорид, атракурий, векуроний, тракриум, павулон, теркуроний

2. Деполяризующие миорелаксанты – дитилин(суксаметоний)

3. ПРЕПАРАТЫ СМЕШАННОГО ТИПА (диоксоний) сочетают деполяризующие и антидеполяризующие свойства. указанные эффекты связаны с ионными механизмами релаксации. Происходит блокада ионных каналов и соответственно блокада токов ионов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Основное назначение миорелаксантов - это расслабление скелетной мускулатуры при обширных операциях и проведении разнообразных хирургических вмешательств.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты при употреблении курареподобных средств не носят угрожающего характера. Однако всегда надо иметь ввиду нестабильность АД.

1) Артериальное давление может снижаться (тубокурарин, анатруксоний) и повышаться (дитилин).

2) Для некоторых средств (анатруксоний, панкуроний) отмечено выраженное Н-холиноблокирующее (ваголитическое) действие в отношении сердца, что приводит к тахикардии.

Деполяризующие (дитилин) миорелаксанты в процессе деполяризации постсинаптической мембраны вызывают выход ионов калия из скелетных мышц и содержание его в плазме крови увеличивается. Этому способствуют микротравмы мышц. Гиперкалиемия, в свою очередь, вызывает аритмии сердца. Способствуя выходу гистамина, тубокурарин повышает тонус мышц бронхов (бронхоспазм), а дитилин повышает внутриглазное давление. Дитилин > внутрижелудочковое давление. при использовании деполяризующих миорелаксантов (дитилин) характерны мышечные боли. при использовании антидеполяризующих средств следует помнить о их кумуляции при повторном введении

## 17 Типы, структура и локализация адренорецепторов. Пути передачи сигнала. $\alpha$ -адреномиметики: основные эффекты, показания к назначению, побочное действие и противопоказания к применению.

- $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -рецепторы локализуются в основном на постсинаптических мембранах и реагируют на действие норадреналина, выделяющегося из нервных окончаний постганглионарных нейронов симпатического отдела.
- $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -рецепторы являются внесинаптическими, а также имеются на пресинаптической мембране тех же нейронов. На  $\alpha_2$ -рецепторы действуют как адреналин, так и норадреналин.  $\beta_2$ -рецепторы чувствительны в основном к адреналину. На  $\alpha_2$ -рецепторы пресинаптической мембраны норадреналин действует по принципу отрицательной обратной связи — ингибирует собственное выделение. При действии адреналина на  $\beta_2$ -адренорецепторы пресинаптической мембраны выделение норадреналина усиливается. Поскольку адреналин выделяется из мозгового слоя надпочечников под действием норадреналина, возникает петля положительной обратной связи.

Кратко охарактеризовать значение рецепторов можно следующим образом:

- $\alpha_1$  — локализуются в **артериолах**, стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления.
- $\alpha_2$  — главным образом пресинаптические рецепторы, являются «петлей обратной отрицательной связи» для адренэргической системы, их стимуляция ведёт к снижению артериального давления.

- $\beta_1$  — локализуются в **сердце**, стимуляция приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений, кроме того, приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и повышению артериального давления. Также локализуются в **почках**, являясь рецепторами [юктагломерулярного аппарата](#).
- $\beta_2$  — локализуются в **бронхиолах**, стимуляция вызывает расширение бронхиол и снятие бронхоспазма. Эти же рецепторы находятся на клетках **печени**, воздействие на них гормона вызывает [гликогенолиз](#) и выход глюкозы в кровь.
- $\beta_3$  — находятся в **жировой ткани**. Стимуляция этих рецепторов усиливает липолиз и приводит к выделению энергии, а также к повышению теплопродукции

Мезатон обладает преим. прямым стимулирующим действием только на альфа-адренорецепторы, на бета-рецепторы сердца практически влияния не оказывает; повышая АД, мезатон может рефлекторно урежать сердечный ритм. По силе эффекта мезатон уступает адреналину и норадреналину, но превосходит их по длительности действия; еще более длительное сужение сосудов вызывает нафтизин (санорин). Учитывая плохую всасываемость, норадреналин вводят в организм только внутривенно; мезатон — внутривенно, подкожно или внутримышечно. Нафтизин применяется только местно, при ринитах. Норадреналин и мезатон применяются при острой артериальной гипотензии и шоке различного генеза. Абсолютные противопоказания: полная предсердно-желудочковая блокада, наркоз фторотаном, хлороформом и циклопропаном (ввиду возможности возникновения фибрилляции желудочков), повышенная чувствительность к сульфитам (так как в состав норадреналина входит натрия метабисульфит). Относительные противопоказания для применения всех альфа-адреномиметиков — выраженный атеросклероз, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, пожилой возраст, аденома предстательной железы с задержкой мочеиспускания, закрытоугольная глаукома, мезентериальный или периферический тромбоз, снижение объема циркулирующей крови (при этих заболеваниях альфа-блокаторы назначают только по жизненным показаниям). Побочные явления (чаще встречаются при применении норадреналина) — некроз тканей на месте введения, нарушения сердечного ритма, реже — головная боль и нарушение дыхания, повышение АД, урежение сердечного ритма, усиление потоотделения, пиломоторная реакция (“гусиная кожа”), нарушения мочеиспускания.

## 18 $\alpha\beta$ - адреномиметики: основные эффекты, показания к применению, побочное действие и противопоказания к назначению.

- а) АДРЕНАЛИН - как классический, прямой альфа, бета-адреномиметик;
- б) ЭФЕДРИН - непрямого альфа, бета-адреномиметик;
- в) НОРАДРЕНАЛИН - действующий как медиатор на альфа, бета-адренорецепторы, как лекарство - на альфа-адренорецепторы.

Наиболее типичным представителем является адреналин

### Фармакологическое действие

*Фармакологическое действие - сосудосуживающее, гипертензивное, бронхолитическое, противоаллергическое, гипергликемическое.*

Стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы.

### Показания препарата Адреналин

Анафилактический шок, аллергический отек гортани и др. аллергические реакции немедленного типа, бронхиальная астма (купирование приступов), передозировка инсулина; местно: в комбинации с местноанестезирующими препаратами, остановка кровотечения.

## Противопоказания

Гипертония, выраженный атеросклероз, аневризма, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, беременность.

## Побочные действия препарата Адреналин

Повышение АД, тахикардия, аритмии, боли в области сердца.

- 19 **β- адреномиметики: основные эффекты, показания к применению, побочное действие и противопоказания к назначению.**

### СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО БЕТА-АДРЕНорецепторы, БЕТА-АДРеномиметики:

а) НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ, то есть действующие и на бета-1, и на бета-2-адренорецепторы - ИЗАДРИН;

б) СЕЛЕКТИВНЫЕ - САЛЬБУТАМОЛ (преимущественно бета-2-рецепторы), ФЕНОТЕРОЛ и др.

#### Показания:

Бронхиальная астма (лечение и профилактика); бронхообструктивный синдром, пневмосклероз, AV блокада, приступ Морганьи-Адамса-Стокса (профилактика).

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, стенокардия, аритмии, коронарокардиосклероз, системный атеросклероз. С осторожностью. Тиреотоксикоз, беременность (I, конец III триместра).

#### Побочные действия:

Тахикардия, аритмии, тошнота, тремор рук, сухость во рту. Передозировка. Симптомы: тахикардия, активация эктопических очагов возбуждения, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков.

- 20 **α- адреноблокаторы: основные эффекты, показания к применению, побочное действие и противопоказания к назначению.**

Фентоламин-Характеризуется выраженным, но кратковременным альфа-адреноблокирующим действием.

Артериальное давление фентоламин снижает умеренно. Препарат приводит к купированию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артерий и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых.

Механизм снижения АД при воздействии фентоламина обусловлен как альфа-адреноблокирующим эффектом, так и прямым миотропным спазмолитическим действием.

Фентоламин вызывает также усиление секреторной активности слюнных и слезных желез, желез дыхательного тракта, поджелудочной железы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Фентоламин в настоящее время используют относительно редко. Чаще всего его назначают:

- 1) при диагностике феохромоцитомы;
- 2) при болезни Рейно, облитерирующем эндартериите, акроцианозе, трофических язвах нижних конечностей, то есть при различных заболеваниях, связанных с нарушением периферического кровообращения;
- 3) при геморрагическом, кардиогенном шоке, когда наблюдается спазм артериол;
- 4) при тяжелых гипертонических кризах (редко в инъекционной форме);
- 5) при пролежнях, обморожениях.

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- тахикардия;
- повышение тонуса ЖКТ (поносы);
- головокружение;
- зуд кожи, покраснение ее;
- набухание слизистой оболочки носа;
- при передозировке - ортостатический коллапс.

## 21 $\beta$ - адреноблокаторы: основные эффекты, показания к применению, побочное действие и противопоказания назначению.

### Основной представитель анаприлин

Фармакологическое действие - антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое.

#### Показания:

- артериальная гипертензия;
- стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия;
- синусовая тахикардия (в т.ч. при гипертиреозе);
- наджелудочковая тахикардия;
- тахисистолическая форма мерцания предсердий;
- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- эссенциальный тремор;
- симпатoadреналовые кризы на фоне диэнцефального синдрома;
- сердечно-сосудистые нарушения при диффузном токсическом зобе;
- предоперационная подготовка больных тиреотоксическом зобом, не переносящих тиреостатические ЛС;
- профилактика приступов мигрени.

#### Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- АВ блокада II–III ст.;
- синоатриальная блокада;
- синусовая брадикардия (ЧСС <55 уд./мин);
- синдром слабости синусового узла;
- артериальная гипотензия;
- сердечная недостаточность II Б–III ст.;
- острая сердечная недостаточность;
- острый инфаркт миокарда;

- вазомоторный ринит;
- облитерирующие заболевания артерий (в т.ч. болезнь Рейно);
- метаболический ацидоз;
- бронхиальная астма;
- склонность к бронхоспастическим реакциям;
- сахарный диабет;
- беременность.

#### **Побочные действия:**

Иногда возможны: брадикардия, АВ блокада, бронхоспазм, сердечная недостаточность, мышечная слабость, повышенная утомляемость, боли в эпигастральной области.

Редко — головная боль, бессонница, кошмарные сновидения, астенический синдром, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям, возбуждение, депрессия, парестезии, похолодание конечностей, тошнота, диарея, запор, кожные аллергические реакции, обострение псориаза, гипогликемия (у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом), гипергликемия (у больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом), нарушение зрения, спазм периферических артерий.

## 22 **Классификация противоаритмических средств. Блокаторы натриевых каналов: представители группы, особенности действия, показания к применению, побочные эффекты.**

**Препараты I класса** - блокаторы быстрых натриевых каналов мембраны, т. е. тормозящие скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом (мембраностабилизаторы).

**В зависимости от влияния на эффективный рефрактерный период (интервал Q-T) выделяют 3 подгруппы антиаритмических средств I класса:**

препараты Ia группы - хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин - удлиняют эффективный рефрактерный период;

1. **препараты Ib группы** - лидокаин, тримекаин, дифенин, мексилетин - укорачивают эффективный рефрактерный период;
2. **препараты Ic группы** - этmozин, этацизин, пропафенон, аллапенин, флекаинид, боннекор - мало влияют на эффективный рефрактерный период.

**Препараты II класса** - блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, метопролол, атенолол и др.) - ограничивают симпатическое воздействие на сердце, замедляют проведение импульсов в атриовентрикулярном узле и угнетают синусовый автоматизм.

**Препараты III класса** - блокаторы калиевых каналов (орнид, амиодарон, соталол) - равномерно удлиняют фазы реполяризации и потенциал действия.

**Препараты IV класса** - антагонисты кальция (верапамил) - замедляют медленный кальциевый ток, т. е. тормозят деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, удлиняя время проведения и рефрактерность в атриовентрикулярном узле и замедляя автоматизм синусового узла.

• **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к препарату, сердечная недостаточность, выраженная кардиомегалия, шок, тромбоэмболии, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, интоксикация сердечными гликозидами, предсердно-желудочковая блокада II-III степеней и острые блокады ножек пучка Гиса, бронхиальная астма и тяжелая эмфизема, миастения. Нельзя принимать кормящим матерями и с очень большой осторожностью только при серьезных показаниях назначать беременным.

• **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Артериальная гипотония, асистолия, фибрилляция желудочков, предсердно-желудочковая блокада I-III степеней, синусовая брадикардия, анорексия, тошнота, рвота, понос, нарушения слуха, зрения, лихорадка, крапивница, тромбоцитопения, пароксизмальная тахикардия при переходе мерцания в трепетание предсердий с предсердно-желудочковым проведением 1:1. На ЭКГ признаками токсического действия хинидина считаются уширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST и инверсия зубца T, блокада ножек пучка Гиса.

**ПОКАЗАНИЯ.** Мерцательная аритмия, особенно после электроимпульсной терапии с целью профилактики рецидивов трепетания предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия

23 **Противоаритмические средства II, III и IV классов: основные представители, особенности противоаритмического действия, показания к применению, побочные эффекты.**

**Препараты II класса** - блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, метопролол, атенолол и др.) - ограничивают симпатическое воздействие на сердце, замедляют проведение импульсов в атриовентрикулярном узле и угнетают синусовый автоматизм.

**ПОКАЗАНИЯ.** Купирование и коррекция наджелудочковых аритмий, желудочковой тахикардии, аритмий, связанных с передозировкой сердечных гликозидов.

• **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Резкая брадикардия, АВ блокада II-III степеней, неконтролируемая сердечная недостаточность, бронхо-спазм, перемежающаяся хромота.

• **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Бронхоспазм, сердечная недостаточность, блокада сердца, синдром отмены (обострение ИБС, гипертонический криз), нарушение периферического кровообращения, психоневрологические расстройства, половая слабость.

**Препараты III класса** - блокаторы калиевых каналов (орнид, амиодарон, соталол) - равномерно удлиняют фазы реполяризации и потенциал действия.

**ПОКАЗАНИЯ.** Фибрилляция желудочков, в том числе резистентная к электрической дефибрилляции, желудочковая тахикардия, рефракторная к другим антиаритмическим препаратам, особенно у больных с острым инфарктом миокарда, желудочковая аритмия после хирургического вмешательства, пароксизмальная двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия с удлинением интервала QT.

• **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Стеноз аорты, тяжелая легочная гипертензия и сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная недостаточность.

• **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Наиболее часты гипотония, проаритмическое действие, брадикардия, учащение приступов стенокардии и загрудинная боль. Возможны головокружение, обмороки (иногда связанные с развитием гипотонии), спутанность сознания, психоз, эмоциональная лабильность, патологическая сонливость, генерализованная повышенная тактильная болевая чувствительность, беспокойство, обильное потоотделение, затрудненное дыхание.

**Препараты IV класса** - антагонисты кальция (верапамил) - замедляют медленный кальциевый ток, т. е. тормозят деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, удлиняя время проведения и рефрактерность в атриовентрикулярном узле и замедляя автоматизм синусового узла.

**ПОКАЗАНИЯ.** Купирование и коррекция наджелудочковых аритмий, желудочковой тахикардии, аритмий, связанных с передозировкой сердечных гликозидов.

• **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Резкая брадикардия, АВ блокада II-III степеней, неконтролируемая сердечная недостаточность, бронхо-спазм, перемежающаяся хромота.

• **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Бронхоспазм, сердечная недостаточность, блокада сердца, синдром отмены (обострение ИБС, гипертонический криз), нарушение периферического кровообращения, психоневрологические расстройства, половая слабость.

## 24 **Противоаритмические средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах проводящей системы сердца.**

При выраженной *брадикардии* применяют **атропин** (устраняет тормозное влияние вагуса на синоатриальный узел) или **изопреналин** (стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы клеток синоатриального узла и повышает его автоматизм).

*Блокадами сердца* называют нарушение проводимости проводящей системы сердца. Наиболее частой формой блокады сердца является атриовентрикулярный блок. Для повышения атриовентрикулярной проводимости применяют атропин (устраняет тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярный узел), а при недостаточной эффективности — изопреналин (облегчает атриовентрикулярную проводимость за счет стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов).

## 25 **Принципы медикаментозного лечения недостаточности коронарного кровообращения. Основные группы антиангинальных средств. Нитраты: представители группы, механизм действия, показания к применению, побочные эффекты.**

При лечении каждого конкретного больного учитывают его состояние, степень коронарной недостаточности, наличие и выраженность сердечной недостаточности, а также механизм действия препаратов.

Антиангинальные препараты представлены следующими группами (классами):

### **I класс. Коронарорасширяющие средства:**

#### **– А. Коронарорасширяющие средства, уменьшающие венозный возврат крови к сердцу:**

1) нитроглицерин, пролонгированные депонитроглицерины (тринитролонг, сустак, нитронг и др.);

2) другие органические нитраты: нитропентон (эринит), нитросорбид.

Если нитроглицерин является средством купирования приступа стенокардии, то препараты пролонгированного действия используются для предотвращения приступов стенокардии у больных с коронарной недостаточностью II–III степени. Их назначают на несколько недель, необходимы перерывы, так как к препаратам развивается привыкание.

#### **– Б. Коронарорасширяющие препараты, не увеличивающие существенно потребности миокарда в кислороде:**

К этой группе относятся интенсаин, курантил, лидофлазин, дитримин, папаверин, но-шпа, дифрил.– ***В. Коронарорасширяющие средства, увеличивающие потребность миокарда в кислороде:***

Пуриновые производные (эуфиллин и др.), препараты  $\beta$ -стимулирующего действия (оксифедрин, миофедрин, нонахлазин).

– ***Г. Коронарорасширяющие препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде (CA++ -антагонистического действия):***

Фенигидин, изоптин, коринфар. Показаны при лечении ишемической болезни сердца средней тяжести.

## **II класс. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:**

– ***А. Антиадренергические средства:***

1. Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов: анаприлин, тразикор, вискен, аптин, корданум, бензодиксин и др.

2. Кордарон уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде, оказывает также антиаритмическое действие.

– ***Б. Антитиреоидные средства*** (мерказолил и др.) также уменьшают работу сердца.

**III класс. Средства, увеличивающие переносимость миокардом гипоксии (антигипоксанты):**

цитохром С, пиридоксинил-глиоксилат (глио-сиз) и др.

Показаны в основном тяжелым больным в сочетании с другими антиангинальными средствами.

**IV класс. Средства, улучшающие обменные процессы в миокарде (анаболического действия):**

ретаболил, неробол, оротат калия, рибоксин и др.

**V класс. Средства антибрадикининового действия:**

ангинин (продектин, пармидин).

**действия:**

Антиагрегатным свойством обладают ацетилсалициловая кислота, микристин, курантил, ангинин, интенсаин, папаверин и др.

Механизм действия связан с высвобождением активного вещества оксида азота в гладкой мускулатуре сосудов. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы и повышает уровень цГМФ, что в конечном счете приводит к расслаблению гладкой мышцы.

## **Показания препарата Нитроглицерин**

Купирование приступов стенокардии.

## Побочные действия препарата Нитроглицерин

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* головокружение, «нитратная» головная боль, тахикардия, гиперемия кожи, жар, снижение АД; редко (особенно при передозировке) — ортостатический коллапс, цианоз.

*Со стороны ЖКТ:* сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе.

*Со стороны ЦНС:* редко (особенно при передозировке) — тревожность, психотические реакции, заторможенность, дезориентация, нечеткость зрения, головная боль (особенно в начале курса лечения, при длительной терапии уменьшается), головокружение и чувство слабости. Возможны аллергические реакции.

## 26. Механизмы и особенности антиангинального действия бета-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов, показания к применению, побочные эффекты

*Основным механизмом антиангинального действия бета-адреноблокаторов является снижение энергетических затрат сердца.* Блокада бета-адренорецепторов миокарда, урежая частоту сердечных сокращений и снижая систолическое давление, уменьшает выполняемую сердцем работу, особенно во время нагрузки, благодаря чему сокращается потребность миокарда в кислороде. Таким образом устраняется дисбаланс между потребностью в кислороде, определяемой величиной выполняемой миокардом работы, и возможностью его доставки к ишемизированной зоне, ограничиваемой сужением просвета коронарных артерий. *Кроме того, за счет удлинения диастолы возрастает время коронарной перфузии, улучшая кровоснабжение субэндо-кардиальных слоев миокарда.*

### Амлодип

блокатор «медленных» кальциевых каналов II поколения, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие.

#### Показания к применению

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами).

Стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

#### Противопоказания

повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина;  
выраженная артериальная гипотензия;  
коллапс, кардиогенный шок;  
беременность и период лактации;  
возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, одышка, выраженное снижение артериального давления, обморок, васкулит, отеки

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, утомляемость, сонливость, изменение настроения, судороги,

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии,

Со стороны мочеполовой системы: редко — поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия,

Со стороны кожных покровов: очень редко — ксеродермия, алопеция, дерматит, пурпура, изменение цвета кожи.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь (в том числе эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница), ангионевротический отек.

Прочие: редко

**Таблица 6. Побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов**

Эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	+	++
Головокружение	+	+	++
Сердцебиение	-	-	++
Покраснение кожи	-	-	++
Гипотензия	+	+	++
Отек ног	-	-	++
Брадикардия	+	+	-
Нарушение АВ-проводимости	+	+	-
Запор	++	-/+	-

## **Основные препараты, применяемые для лекарственной терапии инфаркта миокарда.**

28

Лечение. Основная помощь при инфаркте миокарда:

непрерывное воздействие нитратами; 2) введение либо препарата, лизирующего тромб, либо прямого антикоагулянта внутривенно; 3) применение препарата, блокирующего бета-адренергические влияния на сердце; 4) введение хлорида калия в составе поляризующей смеси.

При ангинозном состоянии нитроглицерин применяют без промедления, сначала сублингвально (0,0005 г в таблетке или 2 капли 1 % спиртового раствора) многократно с интервалом в 2-3 мин до тех пор, пока интенсивность ангинозной боли существенно слабеет, а тем временем устанавливают систему для в/в капельных инфузий и продолжают воздействие нитроглицерином с помощью в/в непрерывного его введения.

Гепарин вводят в/в, начиная с 1000 ЕД, затем предпочтительна непрерывная в/в инфузия гепарина со скоростью 1000 ЕД за 1 час, либо дробное введение в вену

Инфузионную гепаринотерапию продолжают- при неосложненном течении инфаркта миокарда -5-7 дней; соли калия - внутрь в виде растворов калия хлорида или ацетата

### **Медикаментозное лечение стенокардии**

В терапии хронической ИБС применяют 3 основные группы препаратов: органические нитраты, р-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Эти препараты существенно уменьшают количество приступов стенокардии, снижают потребность в нитроглицерине, повышают переносимость физической нагрузки и улучшают качество жизни больных.

Далее переходят к стратегической задаче - улучшению отдаленного прогноза больных. Применяют антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), р-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

**Бета-блокаторы.** Являются основными в лечении стенокардии

Среди бета-блокаторов широко применяют пропранолол (80-320 мг/сут), атенолол (25-100 мг/сут), метопролол (50-200 мг/сут), карведилол (25-50 мг/сут)

**Антагонисты кальция** наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие (стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда), что позволяет назначать их чаще больным стабильной стенокардией с поражением артерий различной локализации [8].

рекомендуемые эквивалентные дозы антагонистов кальция составляют: нифеди-пин 30-60 мг/сут, верапамил 240-480 мг/сут, дилтиазем 90-120 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут [8].

**Органические нитраты** (препараты нитроглицерина, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата) применяют для предупреждения приступов стенокардии. Эти препараты обеспечивают многочасовую гемодинамическую разгрузку сердца, улучшают кровоснабжение ишемизированных областей и повышают физическую работоспособность.

**Миокардиальные цитопротекторы.** В настоящее время доказана антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазида МВ.

**Гиполипидемические препараты.** Наиболее эффективными среди них являются статины (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин). Показанием к приему статинов у больных ИБС является наличие гиперлипидемии при недостаточном эффекте диетотерапии.

## 29 **Гиполипидемические средства: классификация, механизмы действия, побочные эффекты.**

Рациональное применение средств, регулирующих уровень холестерина, липопротеидов, триглицеридов и фосфолипидов, может оказывать профилактическое и лечебное действие при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Переносчиками холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в крови являются липопротеиды, которые в зависимости от их физико-химических свойств и физиологической роли разделяют на следующие классы:

- а) липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие, как правило, холестерин (эфир холестерина);
- б) липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие в основном эндогенные триглицериды;
- в) липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), переносящие в первую очередь холестерин, а также фосфолипиды.

Однако основными современными гиполипидемическими средствами являются препараты следующих групп: а) Анионообменные смолы, или секвестранты желчных кислот (см. [Холестирамин](#), [Колестипол](#)).

б) [Никотиновая кислота](#) (см.) и некоторые ее производные; в) Фибраты - производные фиброевой кислоты (см. [Клофибрат](#), Безафибрат и др.); г) Пробукол (см.); д) Ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) - см. Ловастатин, Симвастин и др.

### **Побочные действия:**

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм, изжога, снижение аппетита, запоры или диарея, стеаторея, панкреатит, геморроидальное кровотечение, кровотечения из язвы желудка и 12-перстной кишки, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты.

Прочие: кожные высыпания, повышение либидо, гиперхлоремический ацидоз, гипопротромбинемия.

Механизм действия

- угнетение биосинтеза липидов и липопротеидов в печени;
- активация захвата (эндоцитоза) липопротеидов печенью за счет стимуляции синтеза ЛП-рецепторов печени;
- угнетение всасывания холестерина и желчных кислот из кишечника;
- активация катаболизма холестерина, в том числе его превращения в желчные кислоты;
- стимуляция активности липопротеидов липазы эндотелия сосудов;
- угнетение синтеза жирных кислот в печени и их освобождения из жировой ткани (угнетение липолиза);
- повышение содержания циркулирующих антиатерогенных ЛПВП.

30 **Мочегонные средства: классификация, сравнительная характеристика, показания к применению, побочные эффекты.**

В соответствии с основными механизмами действия мочегонные средства можно разделить на следующие группы:

- средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев;
- антагонисты альдостерона;
- осмотические диуретики.

### **Средства, действующие преимущественно в начальной части дистальных канальцев**

#### *Тиазидные диуретики*

Гидрохлортиазид (Гипотиазид, Дихлортиазид), циклопентиазид (Циклометиазид).

Основными показаниями к применению препаратов этой группы являются отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и печени, гипертоническая болезнь. Поскольку эти препараты задерживают кальций и уменьшают его выведение, их можно использовать при нефролитолизе с явлениями гиперкальциемии (препятствуют образованию нерастворимых кальциевых солей), эффективны при несахарном диабете, при котором они снижают диурез (механизм неясен), в ряде случаев применяются при глаукоме.

### **. Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)**

Фуросемид (Лазикс), б у метан ид (Юринекс), этакри новая кислота (Урегит). Препараты этой группы являются наиболее мощными из существующих сегодня диуретиков. Их быстрый и очень сильный диуретический эффект позволяет применять их при многих неотложных состояниях: отеке легких, отеке мозга, при

острых отравлениях (для форсированного диуреза)

Петлевые диуретики подавляют сочетанный транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, селективно блокируя транспортную систему, осуществляющую активный перенос этих электролитов внутрь клетки. Таким образом, подавляется реабсорбция этих ионов и они выводятся из организма. Кроме того, петлевые диуретики увеличивают выведение из организма ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Гипокальциемия обычно не развивается, так как ионы  $\text{Ca}^{2+}$  активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что же касается ионов  $\text{Mg}^{2+}$ , то продолжительное применение петлевых диуретиков может вызывать развитие гипомагниемии. Петлевые диуретики одинаково эффективны при любых колебаниях кислотно-основного состояния крови.

применяться также при артериальной гипертензии, циррозах печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности, при гиперкальциемии и др. Назначают эти препараты натошак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

Среди побочных эффектов можно отметить увеличение экскреции ионов  $\text{K}^+$  и возможность развития гипокалиемического алкалоза, гипомагниемии, гиперурикемию в связи со снижением секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах, обратимую ототоксичность, гипергликемию. Этакриновая кислота в большей степени, чем фуросемид, нарушает слух, обладает раздражающими свойствами.

### **Средства, действующие в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубках (калийсберегающие диуретики)**

способны усиливать выведение ионов  $\text{Na}^+$ , одновременно задерживая в организме ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Эти препараты не нарушают кислотно-основное состояние, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.

Триамтерен (Птерофен) и амилорид блокируют транспорт ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки через натриевые каналы. Это снижает транспорт ионов  $\text{K}^+$  в обмен на  $\text{Na}^+$  через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в просвет канальцев. Триамтерен и амилорид всасываются и проявляют свое действие довольно быстро (при приеме внутрь через 2-3 ч). главное их достоинство — способность сохранять эндогенный калий. Поэтому указанные препараты часто применяют в комплексной терапии с другими диуретиками (главным образом с салуретиками) для предупреждения развития гипокалиемии. Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приемов в первой половине дня.

К побочным эффектам при длительном применении калийсберегающих диуретиков можно отнести возможность развития гиперкалиемии. Иногда возникает тошнота, рвота, гипотония, кожные высыпания.

### **АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА**

Спиронолактон (Альдактон, Верошпирон) является конкурентным антагонистом альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок.

Основными показаниями к применению спиронолактона являются отеки, связанные с избыточной продукцией минералокортикоидов, гипертоническая болезнь. Назначают препарат также в сочетании с диуретиками, вызывающими гипокалиемию с целью ее коррекции.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, импотенция, гинекомастия, нарушение менструального цикла, гиперкалиемия.

## **.ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ**

Маннитол (Маннит) — осмотически активное вещество, плохо проникающее через биологические мембраны. Маннитол не метаболизируется и выводится из организма путем клубочковой фильтрации в течение 30—60 мин после внутривенного введения.

Препарат применяют при отеке мозга, острых приступах глаукомы, а также при отравлениях химическими веществами (форсированный диурез), при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанном с травмами, кровопотерей, ожогами.

Побочные эффекты: слабость, сухость во рту, тахикардия, возможны судорожные реакции.

Ацетазоламид (Диакарб) ингибирует карбоангидразу, фермент, локализованный в апикальной мембране канальцев, который активизирует процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты.

Ацетазоламид в качестве мочегонного средства может применяться при отеках, связанных с недостаточностью кровообращения, циррозом печени, почечной недостаточностью

Ацетазоламид в основном применяют при глаукоме (назначают внутрь при остром приступе глаукомы, для предоперационной подготовки больных). Местно (в виде глазных капель) при глаукоме применяется другой ингибитор карбоангидразы дорзоламид (Трусопт). Ацетазоламид назначают также при повышенном внутричерепном давлении, при эпилепсии (малых припадках у детей), при горной болезни и т.д.

Аминофиллин (Эуфиллин) нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора, незначительно увеличивает выведение ионов калия, не влияет на кислотно-основное состояние крови. Кроме того, аминофиллин повышает почечный кровоток и усиливает клубочковую фильтрацию



## 31 Антигипертензивные средства: основные группы и их представители, механизмы антигипертензивного действия, показания к применению, побочные эффекты.

Антигипертензивными называются средства, понижающие повышенное артериальное давление.

Данные средства используют как для лечения эссенциальной (первичной) гипертонической болезни, так и для лечения больных с симптоматической (вторичной) гипертонией, являющийся следствием заболеваний почек (гломерулонефрит, стеноз почечных артерий), эндокринных желез (феохромочитома), головного мозга (травмы черепа), а также отравлений (свинцом, витамином D и др. ).

### Классификация антигипертензивных средств

I. Антиадренергические средства ( средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической системы на сердечно-сосудистую систему - нейротропные средства):

1. Препараты центрального действия (клофелин, метилдофа, пирроксан);
2. Препараты периферического действия:
  - а) ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад, бензогексоний, пирилен, гигроний);
  - б) симпатолитики (октадин, резерпин);
  - в) адреноблокаторы:
    - альфа-адреноблокаторы (фентоламин, дигидроэрготоксин, празозин);
    - бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол).

II. Вазодилататоры (сосудорасширяющие средства):

1. Средства миотропного действия ( папаверин, дибазол, апрессин, нитропруссид натрия);
2. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин);
3. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др. );
4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан);
5. Активаторы калиевых каналов (миноксидил и др. ). III. Диуретики (дихлотиазид, фуросемид, спиронолактон).

IV. Комбинированные средства (адельфан, бринердин, кристепин, трирезид, синипресс).

Побочные эффекты:

- сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость);

- сухость слизистых (рта, конъюнктивы);
- запоры;
- со стороны ЦНС : депрессия, тревога, нарушения сна, беспокойство;
- при проведении монотерапии клофелином может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому препарат назначают в комплексе с диуретиками;
- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);
- у детей препарат вызывает угнетение дыхания;
- к препарату быстро развивается привыкание.

Механизм: 1) Препарат стимулирует альфа-2-адренорецепторы на мембранах тормозных нейронов вазомоторных центров (продолговатого мозга и гипоталамуса), тем самым уменьшается симпатическая импульсация по преганглионарным симпатическим нервам. Таким образом, клофелин снижает симпатическую иннервацию на центральном уровне, что обеспечивает антигипертензивный эффект.

2) Препарат повышает тонус парасимпатических нервов, чем и обеспечивает депрессивное влияние на сердце. Это ведет к снижению частоты сердечных сокращений, к уменьшению сердечного выброса.

3) Клофелин также обладает седативным влиянием, что может иметь значение в его антигипертензивном действии.

4) Активация альфа-2-адренорецепторов на пресинаптических мембранах симпатических волокон тормозит освобождение из них норадреналина, что тоже уменьшает периферическое сопротивление сосудов и ведет к брадикардии, а в почках вызывает ограничение секреции ренина.

### 32 **Классификация антигипертензивных средств по локализации действия. Препараты центрального действия: механизмы действия, показания к применению, побочные эффекты.**

Антиадренергические средства ( средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической системы на сердечно-сосудистую систему - нейротропные средства):

1. Препараты центрального действия (клофелин, метилдофа, пирроксан);
2. Препараты периферического действия:
  - а) ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад, бензогексоний, пирилен, гигроний);
  - б) симпатолитики (октадин, резерпин);
  - в) адреноблокаторы:
    - альфа-адреноблокаторы (фентоламин, дигидроэрготоксин, празозин);
    - бета-адреноблокаторы (анаприлин, метапролол).

Механизм действия клофелина сложен и заключается в следующем:

- 1) Препарат стимулирует альфа-2-адренорецепторы на мембранах тормозных нейронов вазомоторных центров (продолговатого мозга и гипоталамуса), тем самым уменьшается симпатическая импульсация по преганглионарным симпатическим нервам. Таким образом, клофелин снижает симпатическую иннервацию на центральном уровне, что обеспечивает антигипертензивный эффект.
- 2) Препарат повышает тонус парасимпатических нервов, чем и обеспечивает депрессивное влияние на сердце. Это ведет к снижению частоты сердечных сокращений, к уменьшению сердечного выброса.
- 3) Клофелин также обладает седативным влиянием, что может иметь значение в его антигипертензивном действии.
- 4) Активация альфа-2-адренорецепторов на пресинаптических мембранах симпатических волокон тормозит освобождение из них норадреналина, что тоже уменьшает периферическое сопротивление сосудов и ведет к брадикардии, а в почках вызывает ограничение секреции ренина.

Все перечисленные эффекты обуславливают снижение АД. Однако, помимо них, клофелину свойственны также отчетливый анальгетический эффект и повышение секреции соматотропного гормона (что используется для оценки функциональной активности соответствующих структур).

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и снижает АД через 30-60 минут после приема внутрь. Максимальный эффект достигается через 2-4 часа и сохраняется 8-20 часов, поэтому препарат назначают 2-3 раза в сутки. При внутримышечном введении снижение АД регистрируется через 15-20 минут, а при внутривенном введении - через 4-5 минут. Таким образом, клофелин является эффективным средством при купировании гипертонического криза.

Клофелин является активным средством. Кроме того, он не блокирует симпатический рефлекс, связанный со вставанием, поэтому практически не вызывает ортостатических реакций.

Побочные эффекты:

- сильное седативное действие (сонливость, вялость, усталость);
- сухость слизистых (рта, конъюнктивы);
- запоры;

Перечисленные побочные эффекты обычно исчезают после первого месяца приема препарата.

- со стороны ЦНС : депрессия, тревога, нарушения сна, беспокойство;
- при проведении монотерапии клофелином может отмечаться задержка ионов натрия и жидкости в организме, что приводит к снижению антигипертензивного эффекта после нескольких недель приема. Поэтому препарат назначают в комплексе с диуретиками;
- резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);
- у детей препарат вызывает угнетение дыхания;
- к препарату быстро развивается привыкание.

Показаниями к применению клофелина является гипертензия любого происхождения, но препарат менее эффективен при повышении АД, вызванном гормональными нарушениями. Инъекционную форму препарата используют для купирования гипертонического криза.

Данный препарат также используется при лечении больных с первичной формой открытоугольной глаукомы в виде глазных капель, а также для премедикации и диагностики нарушений функций гипоталамуса.

### **33 Сердечные гликозиды: механизмы кардиотропного действия, фармакологические свойства, сравнительная характеристика препаратов, показания к применению. Симптомы интоксикации сердечными гликозидами и их лечение.**

**Сердечные гликозиды** — вещества растительного происхождения, оказывающие избирательное стимулирующее влияние на мышцу сердца. Из растений, содержащих сердечные гликозиды, наиболее известны [наперстянка](#), [горицвет весенний](#), [строфант](#), [ландыш](#)

- Различные типы сердечной недостаточности, особенно вследствие перегрузки миокарда при гипертензии, поражения сердечных клапанов и атеросклеротических изменений. Сердечные гликозиды применяют при начальной или скрытой сердечной недостаточности как профилактическое и лечебное средство — для устранения функциональных нарушений и предотвращения развития явной недостаточности сердца.

- Выраженная сердечная аритмия (мерцательная аритмия, трепетание предсердий), пароксизмальная предсердная и узловая атриовентрикулярная тахикардия.

При хронической сердечной недостаточности, а также для поддерживающей терапии после устранения явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности применяют пероральные препараты (дигитоксин, дигоксин).

\* Механизм действия: блокада магний зависимой калий-натриевой АТФ-азы. При этом нарушается транспорт калия в клетку, в результате развивается гипокалиемия в клетке, что приводит к снижению мембранного потенциала, и происходит повышение возбудимости. Достаточно небольшого импульса чтобы вызвать сокращение. Так как калий быстро покидает кровь, нужно помнить об осложнении - гипокалиемии, поэтому назначают препараты калия, магния. Без ликвидации гипомagneмии не снять гипокалиемии. Назначают аспаркам, панангин. Можно транспортировать калий с глюкозой и инсулином. Улучшает транспорт калия внутрь клетки также аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота (1% 50-100 мл). Считают что глутаминовая кислота способствует входу калия больше чем глюкоза. Глутаминовую кислоту также вводят при черепно-мозговых травмах, чтобы уменьшить повреждающее действие аммиака.

\* Второй механизм действия - усиление натрий-кальциевого обмена, и значительное повышение кальция в кардиомиоцитах (повышение активности кальмодулина). Считается, что магний выходит в обмен на кальций. Отсюда резкое повышение активности кальция приводит к резкому усилению сократительной активности (при передозировке сердечными гликозидами сердце останавливается в фазу систолы).

**ГЛИКОЗИДЫ НАПЕРСТЯНКИ** (дигоксин, ланатозид С) получают из листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*). Оказывают кардиотоническое действие (усиливают сокращение сердца в систолу, удлиняют период диастолы), замедляют частоту сердечных сокращений снижают возбудимость проводящей системы сердца и замедляют проведение электрических импульсов. При этом повышают возбудимость миокарда, что при передозировке может привести к нарушениям сердечного ритма.

- **СТРОФАНТИН** увеличивает силу и скорость сокращения миокарда, уменьшает частоту сердечных сокращений, угнетает атриовентрикулярную проводимость и повышает возбудимость сердечной мышцы. При сердечной недостаточности увеличивает ударный и минутный объем, улучшает опорожнение желудочков, что приводит к уменьшению размеров сердца и снижению потребности миокарда в кислороде.

- **ПРЕПАРАТЫ ЛАНДЫША** содержат ряд гликозидов, основными из которых являются коваллятоксин и конваллязид. Гликозиды ландыша отличаются низкой стойкостью и практически не обладают кумулятивным эффектом. При пероральном применении (настойка, экстракт)

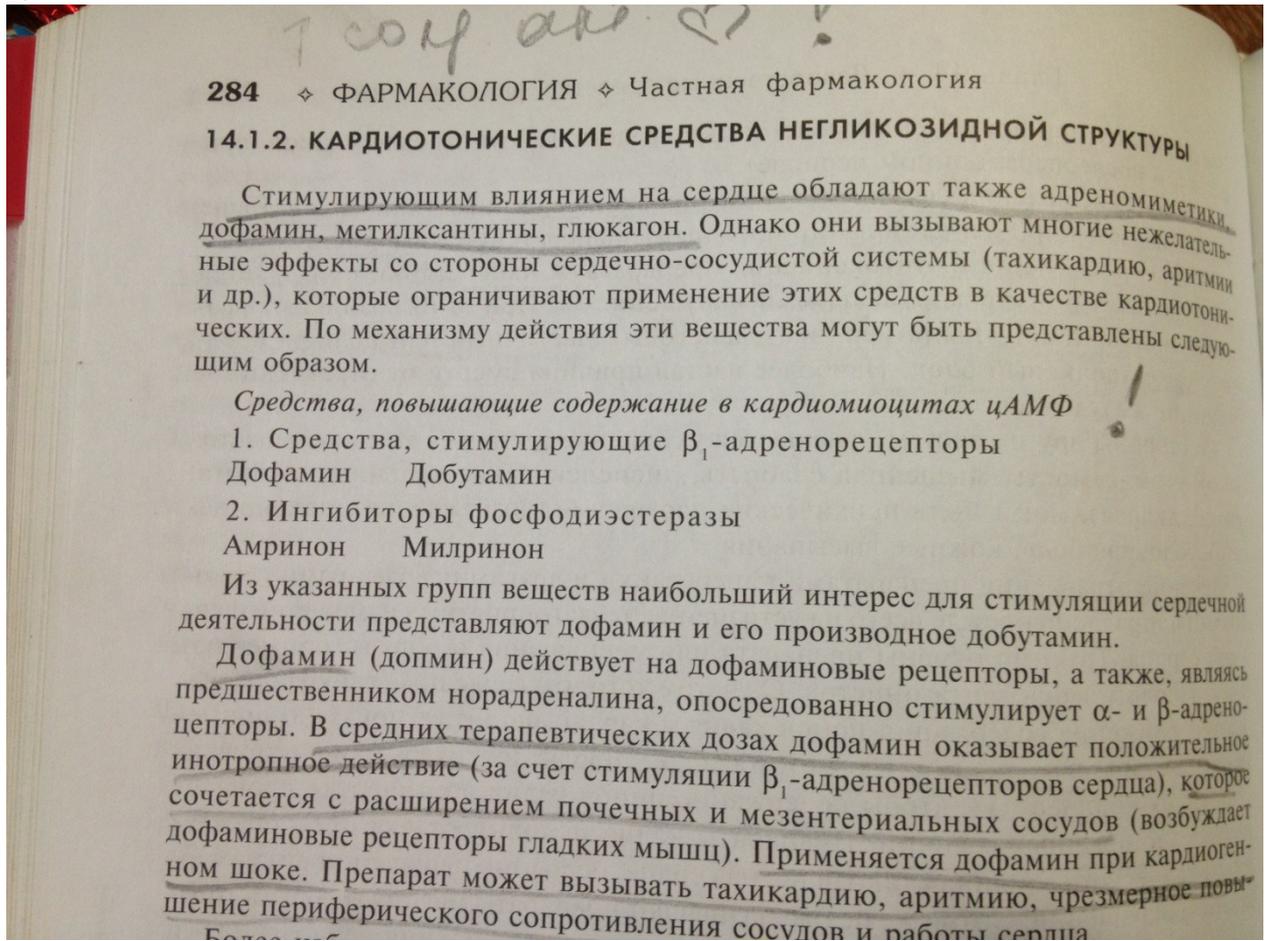
действуют слабо, однако при внутривенном введении (Коргликон) оказывают быстрое и сильное влияние на сердечную деятельность

Клиническая картина. Симптомы гликозидной интоксикации - [рвота](#) , [спутанность сознания](#) или [делирий](#) , [нечеткость зрения](#) , [светобоязнь](#) , [скотомы](#) , [нарушение цветового зрения](#) . Кардиотоксическое действие проявляется [синусовой аритмией](#) , [синусовой брадикардией](#) и [АВ-блокадами](#) различной степени. Возможны также [желудочковые экстрасистолы](#) , [бигеминия](#) , [желудочковая тахикардия](#) и [фибрилляция желудочков](#) . Чрезвычайно характерно сочетание [наджелудочковой тахикардии](#) с [АВ-блокадой](#) . При хроническом отравлении [дигоксином](#) чаще встречаются [брадиаритмия](#) и [гипокалиемия](#) на фоне слегка повышенной или даже нормальной сывороточной концентрации препарата, при остром - [тахикардия](#) и [гиперкалиемия](#) на фоне резко повышенной концентрации.

ЛЕЧЕНИЕ. Следует как можно быстрее удалить отравляющее вещество из ЖКТ. Лучше назначать [активированный уголь](#) , так как рвота и промывание желудка могут приводить к повышению парасимпатического тонуса и тем самым усугублять [АВ-блокаду](#) . Многократное введение активированного угля позволяет не только адсорбировать сердечные гликозиды, содержащиеся в ЖКТ, но и ускорить их выведение из крови. Форсированный диурез, гемодиализ и гемосорбция неэффективны. При необходимости корректируют уровни калия, магния и кальция в крови. Если [синусовая брадикардия](#) или [АВ-блокада](#) 2-й и 3-й степени сопровождается [артериальной гипотонией](#) и сохраняется после введения [атропина](#) , [изопреналина](#) и [антидигоксина](#) , показана [ЭКС](#) . При [желудочковой тахикардии](#) назначают [сульфат магния](#) (как при [отравлении антиаритмическими средствами](#) ), [фенитоин](#) и [лидокаин](#) .

Если при отравлении [дигоксином](#) эти средства неэффективны, а [аритмии](#) угрожают жизни, то вводят [антидигоксин](#) (Fab-фрагменты антител к дигоксину) в/в в течение 30 мин

34 **Кардиотонические средства негликозидной структуры: основные представители, механизмы кардиотонического действия, показания к применению, побочные эффекты.**



**Побочное действие:** со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия или брадикардия, боли за грудиной, повышение или снижение АД, нарушения проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке; при применении в высоких дозах - желудочковая или наджелудочковая аритмии. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, кровотечения из ЖКТ. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: более часто - головная боль; менее часто - тревожность, двигательное беспокойство, тремор пальцев рук. Со стороны обмена веществ: полиурия. Аллергические реакции: у больных бронхиальной астмой - бронхоспазм, шок. Местные реакции: при попадании допамина под кожу - некрозы кожи, подкожной клетчатки. Прочие: менее часто - одышка, азотемия, пилоэрекция, редко - полиурия (при введении в низких дозах).

**Показания:** шок различного генеза (кардиогенный, послеоперационный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический /только после восстановления ОЦК/). Острая сердечно-сосудистая недостаточность различного генеза, синдром низкого сердечного выброса у кардиохирургических больных, артериальная гипотензия, для усиления диуреза при отравлениях.

**Механизм:** действует преимущественно на допаминовые рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. Вследствие специфического влияния на периферические допаминовые рецепторы уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток, а также клубочковую фильтрацию, выведение ионов натрия и диурез; происходит также расширение мезентериальных сосудов

35 **Принципы лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности. Лекарственные средства, уменьшающие нагрузку на миокард: основные группы и их представители, механизмы действия, побочные эффекты.**

**Ингибиторы АПФ**

ЛС данной группы (*каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл, эналаприл* и др.) рассматриваются сегодня как препараты первого ряда для лечения ХСН;

### **Диуретики**

Применение мочегонных ЛС при ХСН направлено на выведение избытков жидкости, являющихся одной из причин отеков.

### **Сердечные гликозиды**

Препараты этой группы (*дигоксин, Целанид* и др.) с давних пор применяются в целях стимуляции систолической функции миокарда.

### **Альфа- и бета-адреноблокаторы**

$\alpha$ - и/или  $\beta$ -адреноблокаторов (в сочетании с ингибиторами АПФ). Препаратом выбора в настоящее время считается  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокатор *карведилол* (Дилатренд, Таллитон и др.), который обладает широким спектром положительного воздействия при ХСН: оказывает вазодилатирующий эффект и снижает ОПСС

Среди аналогичных препаратов доказанным позитивным действием при ХСН обладают селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы *метопролол* (Беталок ЗОК, Эгилок и др.), *бисопролол*

## 36 **Антикоагулянты: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого и непрямого действия, показания к применению, побочные эффекты.**

**Антикоагулянты** — лекарственные средства, снижающие свертываемость крови путем угнетения образования фибрина. Различают А. прямого и непрямого действия.

### Действие антикоагулянтов

Антикоагулянты оказывают влияние на различные звенья процесса свёртывания крови. Различают антикоагулянты прямого действия ([гепарин](#), [гирудин](#) и др.), понижающие активность [тромбина](#) в [крови](#), и антикоагулянты непрямого действия ([дикумарин](#), [варфарин](#), [неодикумарин](#), или [пелентан](#), [фенилин](#), [синкумар](#) и др.), нарушающие образование [протромбина](#) в [печени](#), участвующего в свёртывании крови.

**Антикоагулянты непрямого действия** отличаются от гепарина и других А. прямого действия прежде всего тем, что их эффект не проявляется *in vitro*, а развивается только при их введении в организм. Механизм действия этих веществ связан с торможением синтеза в печени факторов свертывания крови II (протромбина), VII (проконвертина), IX (кримас-фактора) и X (стюарт-прауэр-фактора).

Побочные эффекты А. **непрямого действия**: тошнота, рвота, диарея, головная боль, аллергические реакции. Геморрагические осложнения при приеме препаратов этой группы обусловлены не только снижением свертываемости крови, но и повышением проницаемости сосудов и ломкости капилляров.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительного снижения свертывания крови в целях профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда,

для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде

**Антикоагулянты прямого действия** тормозят образование фибрина как при введении их в организм, так и *in vitro*. К препаратам этой группы относят средне- и низкомолекулярные гепарины, концентрат естественного А. антитромбина III (кибернин) и натрия гидроцитрат.

Общее показание к применению А. — склонность к тромбообразованию. В частности, среднемолекулярные гепарины используют при остром инфаркте миокарда для предотвращения или ограничения тромбообразования, при тромбозах и эмболиях магистральных вен и артерий, сосудов головного мозга, глаза, при ДВС-синдроме, переливании крови в послеоперационном периоде у больных с тромбоемболией в анамнезе, при операциях на сердце и сосудах, для предупреждения свертывания крови в аппаратах искусственного кровообращения. Низкомолекулярные гепарины применяют главным образом для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен.

Общие побочные эффекты средне- и низкомолекулярных гепаринов: гемorragии, аллергические реакции, тромбоцитопения. При длительном применении среднемолекулярных гепаринов возможны снижение содержания антитромбина III в крови, остеопороз, обратимая алопеция. При парентеральном введении низкомолекулярных гепаринов иногда возникают гематомы, некроз в месте инъекции.

### 37. Антиагреганты

Этапы	Процессы
Адгезия	Тромбоциты прилипают к обнаженному (вследствие повреждения эндотелия) субэндотелиальному слою артерий. Процесс адгезии осуществляется благодаря наличию специфических гликопротеидных комплексов — рецепторов GP IIb — в мембране тромбоцита
Активация тромбоцитов и высвобождение активных биологических веществ	Секреция тромбоцитами и сосудистой стенкой активных веществ — индукторов агрегации тромбоцитов: аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, фактора 4 тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста и др.
Агрегация	Построение тромбоцитарного агрегата, представляющего собой множество активированных тромбоцитов, соединенных между собой молекулами фибриногена и фиксированных к месту повреждения эндотелия посредством фактора Виллебранда

Классы антиагрегантов	Препараты
1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты	Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) — ацетилсалициловая кислота (АСК), индobufен, трифлузал
2. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах	Блокаторы тромбоксана — пикотамид, ридогрел, вапипрост Ингибиторы фосфодиастеразы (ФДЭ) тромбоцитов — дипиридамо, трифлузал
3. Блокаторы аденозиндифосфата (АДФ)-рецепторов	Стимуляторы аденилатциклазы — илопрост
4. Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов	Тиенопиридины — тиклопидин, клопидогрел Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон

### 38 Средства, влияющие на фибринолиз: классификация, механизмы действия, показания к применению, побочные эффекты.

Фибринолитические (тромболитические) средства

Фибринолитические средства применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоемболии легочной артерии.

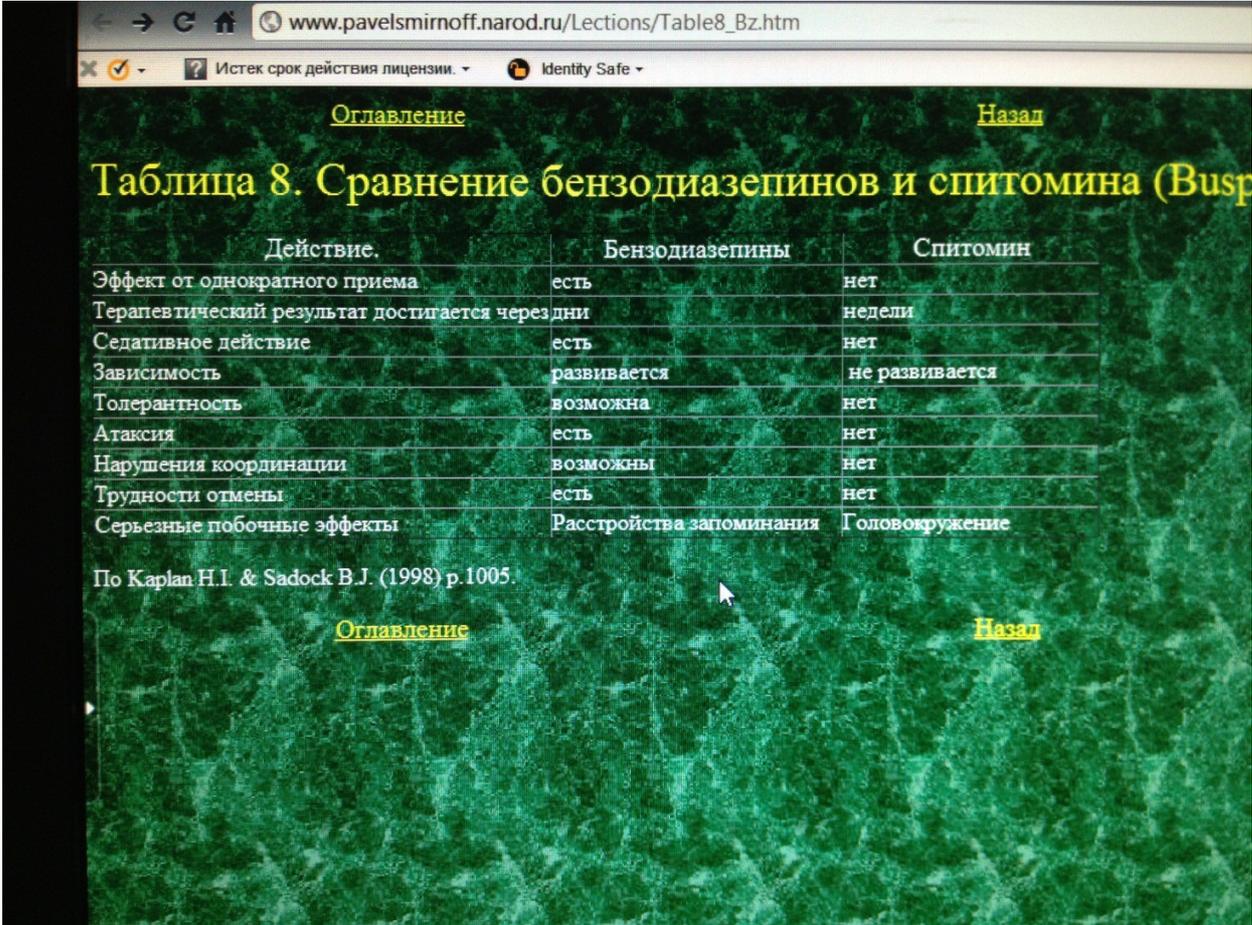
Среди Ф. с. различают: препараты, обладающие прямым фибринолитическим действием (фибринолизин, ораза, трихолизин и др.); препараты, растворяющие тромб за счет активации плазминогена (стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена, проурокиназа, ацилированный комплекс плазминоген-арептокиназа — активатор плазминогена, стрептодеказа); препараты, стимулирующие образование протеинов фибринолитической системы (анаболические стероиды, никотиновая кислота и др.).

По механизму действия среди Ф. с. различают препараты прямого и непрямого действия. Препараты прямого действия оказывают тромболитический эффект, т. е. растворяют сгустки фибрина при непосредственном контакте с ним как *in vitro* (в пробирке), так и в организме. Таким препаратом является фибринолизин. Препараты непрямого действия оказывают тромболитический

эффект только в организме путем активации эндогенного профибринолизина (плазминогена) и его превращения в фибринолизин. К ним относятся, напр., стрептодеказа, урокиназа.

**Побочное действие** Ф. с. проявляется ознобом, повышением температуры тела, головными болями и аллергическими реакциями

**Механизм действия** фибринолизина связан с его способностью расщеплять нити фибрина (действует как протеолитический фермент).



www.pavelsmirnoff.narod.ru/Lectons/Table8\_Bz.htm

Истек срок действия лицензии. Identity Safe

[Оглавление](#) [Назад](#)

### Таблица 8. Сравнение бензодиазепинов и спитомина (Buspiron)

Действие.	Бензодиазепины	Спитомин
Эффект от однократного приема	есть	нет
Терапевтический результат достигается через	дни	недели
Седативное действие	есть	нет
Зависимость	развивается	не развивается
Толерантность	возможна	нет
Атаксия	есть	нет
Нарушения координации	возможны	нет
Трудности отмены	есть	нет
Серьезные побочные эффекты	Расстройства запоминания	Головокружение

По Kaplan H.I. & Sadock B.J. (1998) p.1005.

[Оглавление](#) [Назад](#)

40 **Бензодиазепины: показания к применению, побочные эффекты. Специфический антагонист бензодиазепинов.**

**Бензодиазепины** — класс [психоактивных веществ](#) со снотворным, [седативным](#), анксиолитическим (уменьшение тревожности), миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Действие бензодиазепинов обуславливается торможением [центральной нервной системы](#). Являются депрессантами.

Данные препараты применяют для лечения и снятия симптомов психических [беспокойств](#), [бессонницы](#), возбуждения, [эпилептических](#) припадков, мышечных спазмов, а также [синдрома физической отмены](#) ([алкоголя](#), [наркотиков](#)). Известна эффективность бензодиазепинов для лечения [панических атак](#), вызванных приёмом наркотиков-[галлюциногенов](#)

Развитие толерантности и [зависимости](#) — основная проблема хронического приёма бензодиазепинов.

Наиболее частые побочные эффекты бензодиазепинов связаны с их седативным и миорелаксирующим действием. К ним относят сонливость, головокружение, снижение внимания и

концентрации. Нарушение координации может привести к падениям и травмам, особенно, у пожилых людей. Это также может привести к ухудшению навыков вождения и повышению вероятности дорожно-транспортного происшествия. Снижение либидо и нарушение эрекции — частый побочный эффект. Могут возникнуть депрессия и расторможенность (дезингибиция). Гипотония и угнетение дыхания могут возникнуть при их внутривенном введении. Менее распространённые побочные эффекты включают тошноту и изменения аппетита, ухудшение зрения, спутанность сознания, эйфорию, [деперсонализацию](#) и кошмарные сны. Описаны случаи [токсичного поражения печени](#), но они возникают очень редко

**ФЛУМАЗЕНИЛ** Специфический антагонист производных бензодиазепина. [Флумазенил](#) блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет или уменьшает действие бензодиазепинов

## 41 Противозипилептические препараты и механизмы действия. Препараты для купирования зпилептического статуса.

**Противозипилептические препараты** — фармацевтические препараты противосудорожного действия, применяемые для лечения [эпилепсии](#), купирования [мышечных судорог](#) различного происхождения (при эпилепсии, [эклампсии](#), интоксикациях, [столбняке](#)).

Противозипилептические препараты также используются для лечения [биполярных расстройств](#) (маниакально-депрессивного психоза), так как некоторые из препаратов этой группы являются [нормотимиками](#) и обладают способностью стабилизировать [настроение](#).

Противосудорожным действием обладают многие [транквилизаторы](#) — производные [бензодиазепина](#) ([диазепам](#), [нитразепам](#), [клоназепам](#)).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ препаратов не совсем ясен, так как не известна этиология эпилепсии. Эти средства снижают возбудимость нейронов эпилептогенного очага. Первичные реакции противозипилептических средств возникают на уровне нейрональных мембран. Под их влиянием происходит стабилизация мембран нейронов, что ведет к увеличению рефракторного периода, снижению лабильности, угнетению межнейрональной передачи возбуждения.

Не исключено, что действия ряда противозипилептических средств связано с повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Основными средствами, лекарственными препаратами выбора для предупреждения больших судорожных припадков эпилепсии являются: ФЕНОБАРБИТАЛ И ДИФЕНИН.

Эти средства применяют для хронического лечения, не для купирования припадков. Эти 2 средства являются основными препаратами при больших судорожных припадках. Кроме них могут быть использованы:

- а) гексамидин;
- б) хлоракон;
- в) натрия вальпроат;
- г) клоназепам;

д) карбамазепин.

Для купирования эпилептического статуса также эффективно внутривенное медленное введение диазепама (седуксена) - 4-12 мл 0,5 % раствора на 20 мл изотонического раствора хлорида натрия или 40 % раствора глюкозы. Если припадки не прекращаются, рекомендуется ввести внутримышечно или очень медленно внутривенно гексенал (5-10 мл свежеприготовленного 10 % раствора). После гексенала возможно вливание сульфата магния (25 % раствор, 5-10 мл). Сульфат магния удлиняет и углубляет действие гексенала. В крайне тяжелых случаях введение в вену (медленно) тиопентала 5 % - 10 мл.

## 42 **Противопаркинсонические препараты: принципы и механизмы действия. Препараты, вызывающие шизофреноподобную симптоматику.**

**Противопаркинсонические средства** — лекарственные средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона, а также при паркинсонизме. В качестве П. с. используют препараты, стимулирующие дофаминергические процессы в головном мозге (леводопа, мидантан, глудантан, бромокриптин), и препараты нарушающие холинергическую передачу в ц.н.с. — центральные холиноблокаторы (циклодол, динезин, норакин, тропацин, этпенал).

Целью фармакотерапии болезни Паркинсона и ее синдромальных форм является восстановление баланса между дофаминергической и холинергической нейротрансмиссией, а именно: усиление дофаминергических функций или подавление холинергической гиперактивности.

К лекарственным средствам, способным усиливать дофаминергическую передачу в ЦНС, относятся леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO типа В и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и др.

Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер в нейроны, где под влиянием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин. Накапливаясь в структурах экстрапирамидной системы, дофамин стимулирует D<sub>2</sub>-рецепторы этих структур, в результате чего устраняются или ослабляются проявления паркинсонизма.

Психостимуляторы, в том числе кокаин, амфетамин и метилфенидат, активируют дофаминергическую систему мозга. Злоупотребление ими может вызывать параноидный психоз, напоминающий позитивные симптомы шизофрении

## 43 **Типы опиоидных рецепторов. Классификация опиоидных анальгетиков. Механизм действия трамадола.**

Виды опиоидных рецепторов

---

дельта (δ)(2)

мю (μ)(3)

каппа (κ)(3)

Ноцицептивный рецептор

- 1 **Агонисты опиоидных рецепторов** — возбуждают опиоидные рецепторы ЦНС, снижаются возбудимость нервных клеток, проводимость импульса, активируются нисходящие тормозные пути (форсируется эндогенная болеутоляющая система). Угнетение дыхательного центра, угнетение кашлевого центра, понижение ЧСС, повыш. потливость, седатация, действие на рвотный центр (малые дозы возбуждают, большие дозы- угнетают), миоз, угнетение центра терморегуляции.  
**Препараты:** Морфин, фентанил, кодеин, омнопон, промедол.

**2. Агонисты-Антагонисты** — часть О. Р. возбуждают, а часть блокируют.

**Препараты:** Пентазоцин (лексир), Буторфанол (морadol). Вводятся парентерально либо внутрь.

**3. Частичные агонисты** — возбуждают преимущественно I тип О. Р.

**Препараты:** Бупренорфин (норфин)

**4. Опиоидные анальгетики со смешанным механизмом действия** Активируют центральную нисходящую норадренергическую систему, что нарушает передачу болевых импульсов в желатиновую субстанцию спинного мозга. Вызывают седативный эффект.

**Препараты:** Трамадол (трамал)

## Механизм действия трамадола

Трамадол - это опиоидное обезболивающее синтетическое средство со смешанным механизмом действия. Опиоиды относятся к обезболивающим средствам центрального действия, которые воздействуют на организм на уровне центральной нервной системы путем торможения потока болевой импульсации. Препараты этого ряда отличаются друг от друга по обезболивающему потенциалу и способности уменьшать умеренную или сильную боль

## 44 Основные фармакологические эффекты морфина. Механизм его анальгетического действия.

Фармакологические эффекты

Морфина гидрохлорид отличается сильным болеутоляющим действием. Понижая возбудимость болевых центров, он способен оказать противошоковое действие при травмах. В больших дозах морфин оказывает снотворный эффект, который больше выражен при нарушениях сна, связанных с болевыми ощущениями.

Морфин вызывает выраженную эйфорию, и при его повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм).

Морфин оказывает тормозящее влияние на условные рефлексы, понижает суммационную способность ЦНС, усиливает действие наркотических, снотворных и местноанестезирующих средств. Также морфин понижает возбудимость кашлевого центра.

Морфин также вызывает возбуждение центра блуждающих нервов (N. vagus), что ведет к появлению брадикардии. В результате активации нейронов глазодвигательных нервов под влиянием морфина появляется миоз.

Рвота, которая может наблюдаться при применении морфина, связана с возбуждением хеморецепторных пусковых (триггерных) зон продолговатого мозга. Однако, морфин угнетает рвотный центр, поэтому повторные дозы морфина и рвотные средства, вводимые после морфина, рвоты не вызывают.

Под влиянием морфина повышается тонус гладкомышечных органов, наблюдается повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта,

Морфин тормозит секреторную активность желудочно-кишечного тракта. Отмечается также спазм мускулатуры желчевыводящих путей и сфинктера Одди. Повышается тонус сфинктеров мочевого пузыря. Может увеличиться тонус бронхов с развитием бронхоспазма.

Морфин оказывает морфин действие также и на обмен веществ, вызывая снижение основного обмена, температуры тела, изменения скорости выделения гипотазарных гормонов:

Характерным для действия морфина является угнетение дыхательного центра.

Механизм анальгетического действия морфина:

1. Нарушение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;
2. Усиление нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;

### 3. Изменение эмоционального отношения к боли.

Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных терминалей (окончания аксонов биполярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

В этих синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы, в связи с чем блокируются  $Ca^{2+}$ -каналы и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы

## 45 **Опиоидные анальгетики: показания к применению, побочные эффекты. Специфические антагонисты опиоидных рецепторов.**

Применяют морфин как анальгетическое средство при травмах, ожогах, различных заболеваниях, сопровождающихся сильными болями (в частности, при злокачественных опухолях, инфаркте миокарда и др.), при подготовке больных к хирургическим операциям и в послеоперационном периоде. Применением морфина при сильных болевых ощущениях достигается профилактика шока.

### **Побочные действия вещества Морфин**

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, астения, беспокойство, раздражительность, инсомния, кошмарные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, делирий, повышение внутричерепного давления, парестезия, непроизвольные мышечные подергивания, судороги, дискоординация движений, нечеткость зрения, нистагм, диплопия, миоз, звон в ушах, изменение вкуса; на фоне больших доз — ригидность мышц (особенно дыхательных); у детей — парадоксальное возбуждение; физическая и психическая зависимость (после 1–2 нед регулярного приема), синдром отмены.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия/брадикардия, сердцебиение, понижение/повышение АД, обморок.

Со стороны респираторной системы: угнетение дыхательного центра, бронхоспазм, ателектаз.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, запор/диарея, сухость во рту, анорексия, гастралгия, спазм желчевыводящих путей, холестаза; при тяжелых воспалительных заболеваниях кишечника — атония кишечника,

Со стороны мочеполовой системы: снижение диуреза, спазм мочеточников (затруднение и боль при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию), спазм сфинктера мочевого пузыря,

Аллергические реакции: свистящее дыхание, гиперемия лица, отек лица, отек трахеи, ларингоспазм, озноб, зуд, сыпь, крапивница.

Прочие: повышенное потоотделение, дисфония, снижение массы тела,

**Антаксон** Специфический антагонист опиоидных рецепторов. Конкурентно связывается с опиоидными рецепторами всех типов и предупреждает или устраняет действие как эндогенных опиоидов, так и экзогенных опиоидных препаратов - опиоидных анальгетиков и их суррогатов.

46 **Типичные антипсихотические препараты. Фармакологические эффекты.**

**ТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Все типичные антипсихотические препараты являются антагонистами В<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов и в большей степени, чем атипичные, вызывают экстрапирамидные симптомы, среди которых акатизия, дистония и паркинсонизм обусловлены блокадой В<sub>2</sub>-рецепторов черной субстанции и полосатого тела.

Препараты низкой силы
⌚ Хлорпромазиин гидрохлорид (Аминазин)
⌚ Тиоридазин гидрохлорид (Мелларил)
Препараты высокой силы
⌚ Галоперидол (Галдол)
⌚ Перфеназин (Трилафон)
⌚ Тиотиксен (Наван)
⌚ Трифлюоперазин гидрохлорид (Стелазин)
⌚ Флюфеназин гидрохлорид (Пермитил, Проликсин)

*Фармакологическое действие - нейролептическое, антипсихотическое, седативное, миорелаксирующее, противорвотное.*

Характеризуется наличием сильного седативного эффекта. обладает выраженным противорвотным и противоикотным эффектами, антигистаминной, м-холинолитической и пролактиногенной активностью. Оказывает гипотермическое действие (особенно при искусственной гипотермии), однако в отдельных случаях при парентеральном введении температура тела может повышаться. Умеренно снижает выраженность воспалительной реакции, уменьшает проницаемость сосудов, понижает активность кининов и гиалуронидазы, оказывает слабое антигистаминное действие. Уменьшает САД и ДАД, вызывает тахикардию. Имеет выраженные каталептогенные свойства. Основной особенностью является сочетание антипсихотического действия со способностью влиять на эмоциональную сферу. Купирует различные виды психомоторного возбуждения, бред и галлюцинации, страх и тревогу у больных с психозами и неврозами. Вызывает развитие экстрапирамидных нарушений.

47 **Представители атипичных антипсихотических средств. Их основные отличия от типичных антипсихотических средств.**

<b>Атипичные (новые) препараты, они же - препараты нового поколения:</b>
⌚ Клозапин (Клозарил)

Ⓢ Рisperидон (Риспердал)
Ⓢ Оланзапин (Зипрекса)
Ⓢ Кветиапина фумарат (Сероквель)

Типичные нейролептики оказывают ограниченное влияние на негативную симптоматику: обедняется мышление, возникает социальная отгороженность, утрачивается эмоциональная выразительность. Они вызывают выраженные побочные явления, в частности экстрапирамидный синдром (ЭПС). Считается, что новые, так называемые атипичные антипсихотические препараты – оланзапин, рисперидон, сертиндол и клозапин (старый препарат, который был повторно введен в практику в 1990 году) – лишены подобных недостатков. Атипичные препараты, по меньшей мере, так же эффективны, как типичные нейролептики, в частности галоперидол. Кроме того, они гораздо реже вызывают экстрапирамидную симптоматику. Однако другие побочные эффекты наблюдаются чаще, чем при использовании традиционных препаратов. Например, клозапин повышает риск развития тяжелых нарушений гемопоэза, что требует обязательного проведения мониторинга состояния крови. Клозапин также усиливает сонливость и увеличивает слюноотделение в большей степени, чем традиционные нейролептики. Некоторые из атипичных препаратов приводят к более выраженному, по сравнению со “старыми” препаратами, увеличению массы тела и интервала QT на ЭКГ.

#### Антидепрессанты: классификация, механизмы действия, побочные эффекты.

48

**Антидепрессанты** — психотропные лекарственные средства, применяемые прежде всего для лечения депрессии. У депрессивного больного они улучшают настроение, уменьшают или снимают тоску, вялость, апатию, тревогу и эмоциональное напряжение, повышают психическую активность, нормализуют фазовую структуру и продолжительность сна, аппетит.

**Основное действие** антидепрессантов заключается в том, что они блокируют распад моноаминов (серотонина, норадреналина, и др.) под действием моноаминоксидаз (МАО) или блокируют обратный нейрональный захват моноаминов. В соответствии с современными представлениями, одним из ведущих механизмов развития депрессии является недостаток моноаминов в синаптической щели — в особенности серотонина и дофамина. При помощи антидепрессантов повышается концентрация этих медиаторов в синаптической щели, из-за этого их эффекты усиливаются.

Однако современные исследования показывают, что существуют и другие механизмы действия антидепрессантов. Например, предполагают, что антидепрессанты снижают стрессовую гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Существуют и общие для различных групп **побочные эффекты** — при применении терапевтических доз, а также при передозировках: бессонница, возбуждение, развитие маниакального синдрома, в некоторых случаях галлюцинации. Для коррекции этих состояний обычно применяют нормотимики, нейролептики, бензодиазепины и некоторые другие средства. Исследования показали, что многие антидепрессанты, в частности флуоксетин, могут увеличить вероятность суицида в первые месяцы терапии, особенно у детей и подростков. Прием антидепрессантов может индуцировать гипоманию, манию, психозы. Синдром отмены

#### Классификация антидепрессантов.

Седативные	Гармонизирующие	Активизирующие
<b>Антидепрессанты, неселективно влияющие на нейромедиаторные системы</b>		
<u>Амитриптилин</u> <u>Герфонал</u>	<u>Азафен</u> <u>Пиразидол</u> <u>Людиомил</u>	<u>Мелипрамин</u> <u>Анафранил</u> <u>Аурорикс</u> <u>Бефол</u>
<b>Антидепрессанты более селективного действия</b>		
<u>Феварин</u> <u>Леривон</u>	<u>Симбалта</u> <u>Золофт (стимулотон)</u>	<u>Флуоксетин</u> <u>(профлузак, прозак, продеп, порт</u>

Ремерон	<a href="#">Паксил</a> <a href="#">Ципрамил</a> <a href="#">Ципралекс</a> <a href="#">Коаксил</a> <a href="#">Иксел</a>	
---------	---	--

49 **Ингаляционные общие анестетики. Факторы, определяющие скорость индукции анестезии и выхода из нее. Понятие о минимальной альвеолярной концентрации (МАК).**

**Ингаляционные анестетики**

Общим свойством ингаляционных анестетиков является способность очень быстро удаляться через легкие из организма, что благоприятствует быстрому пробуждению от анестезии и меньшему угнетению сознания (сонливости, заторможенности) в первые 24 часа после проведенного наркоза.

- Наиболее часто используемые в настоящее время
- время ингаляционные анестетики
- • Галотан
- • Изофлюран
- • Десфлюран
- • Севофлюран
- • Закись азота

Факторы: • Растворимость анестетика в крови

• Вентиляция

▫ При увеличении альвеолярной вентиляции

увеличивается поступление анестетика в

альвеолы

• Альвеолярный кровоток

• Разница между парциальным давлением

анестетика в альвеолярном газе и венозной

крови

• Концентрация анестетика во вдыхаемой смеси

(Fi). Она зависит от следующих факторов:

- поток свежего газа
- объем дыхательного контура
- абсорбция анестетика в дыхательном контуре

### Минимальная альвеолярная концентрация

Для количественной оценки наркотической активности ингаляционных анестетиков используют показатель минимальной альвеолярной концентрации (МАК). МАК — это такая альвеолярная концентрация анестетика, которая обеспечивает отсутствие реакции на стандартный хирургический стимул (разрез кожи) у 50 % больных при давлении, равном 1 атмосфере, т. е. на уровне моря.

## Общие анестетики. Особенности закиси азота, галотана, тиопентала-натрия, кетамина.

50

### Анестетики общие

лекарственные средства, вызывающие состояние наркоза.

Различают ингаляционные и неингаляционные А о. К ингаляционным относят летучие жидкости (эфир для наркоза, фторотан, трихлорэтилен, метоксифлуран, хлорэтил, энфлуран и др.) и газообразные вещества (закись азота, циклопропан). Неингаляционные общие анестетики включают окси- и тиобарбитураты (гексенал, тиопентал-натрий), а также соединения небарбитуровой структуры (пропанидид, предион, альгезин, кетамин, оксибутират натрия).

Галотан (фторотан) – ингаляционный анестетик, бесцветный газ со сладковатым запахом.

В редких случаях галотан может оказывать повреждающее воздействие на печень, вызывая галотановый гепатит, поэтому этот анестетик не следует использовать при изначально нарушенной функции печени.

Учитывая выраженное угнетающее воздействие галотана на сердечно-сосудистую систему, его следует с осторожностью применять у лиц с тяжелой сердечной патологией.

Закись азота - ингаляционный анестетик, представляющий бесцветный и фактически не имеющий запаха газ.

При длительном применении закиси азота возможно снижение уровня гемоглобина крови (мегалобластная анемия), появление неврологических нарушений (периферическая нейропатия, фуникулярный миелоз), а также развитие аномалий плода у беременных.

Закись азота известен также под таким названием, как веселящий газ

Тиопентал натрия (синонимы анестела и др) противопоказан пациентам с бронхиальной астмой, порфирией, а также повышенной к нему чувствительностью. Также анестетик тиопентал следует с

осторожностью применять у лиц с аллергическими реакциями, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сепсисом, терминальной стадией почечной и печеночной недостаточности.

- Кетамин (калипсол)

Калипсол на этапе [пробуждения от анестезии](#) может вызывать устрашающие галлюцинации, иллюзии, а также крайне редко провоцировать развитие психоза. Факторами риска возникновения подобных осложнений являются пожилой возраст, быстрое введение данного анестетика, отказ от использования перед введением калипсола препаратов группы бензодиазепинов.

Учитывая стимулирующее влияние калипсола на симпатическую нервную систему, следует с осторожностью применять этот анестетик у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аневризмой. Не рекомендуется применять калипсол у лиц, находящихся в алкогольном опьянении, а также страдающих хроническим алкоголизмом.

Учитывая галлюциногенный эффект калипсола, этот анестетик в западных странах запрещен к широкому применению, особенно в детской практике.

Также на сегодняшний день все еще не разрешенным остаётся вопрос о последствиях воздействия калипсола на головной мозг. Существует точка зрения, что после применения калипсола возможно возникновение некоторых проблем с памятью.

## **Местные анестетики: классификация, механизм действия, побочные эффекты.**

### **51 Применение при разных видах местной анест**

#### **Механизм действия**

Местные анестетики воздействуют на нервные окончания, препятствуя генерации и проведению возбуждения. Имеются сведения, что молекулы местных анестетиков, проникая через мембрану нервного волокна, вступают в конкуренцию с ионами кальция, участвующего в процессе регуляции поступления натрия.

Классификация:

Все местные анестетики в зависимости от структурно-активных отношений делятся, в основном, на [амидные](#) ([лидокаин](#), тримекаин, мепивакаин, [ультракаин](#) (артикаин) и др.) и [эфирные](#) ([прокаин](#) (новокаин), дикаин, анестезин).

Виды местной анестезии:

- Аппликационная анестезия — в основном используется для обезболивания [слизистой](#) при незначительных вмешательствах (например вкол [иглы](#)). Для этого используются [гели](#) или спреи ([лидокаин](#) 10 %, [бензокаин](#) 20 %). Анестезия наступает через 2—3 минуты.
- Инфильтрационная анестезия — при этой анестезии анестетик вводится под слизистую или [кожу](#), следовательно обезболивает небольшой участок. В [стоматологии](#) с помощью такого способа можно обезболить слизистую, надкостницу, [зубы](#) включая жевательные на нижней челюсти (интралигаментарная анестезия).
- Проводниковая анестезия — позволяет обезболить большой участок при малых дозах анестетика. Для этого создаётся [депо](#) анестетика непосредственно у [нерва](#) (при входе в [кость](#) или при выходе из неё), зону [иннервации](#) которого необходимо обезболить.

- Интралигаментарная анестезия — с помощью этой анестезии анестетик вводят в круговую связку зуба

### Побочные действия вещества Лидокаин

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* угнетение или возбуждение ЦНС, нервозность, эйфория, мелькание «мушек» перед глазами, светобоязнь, сонливость, головная боль, головокружение, шум в ушах, диплопия, нарушение сознания, угнетение или остановка дыхания, мышечные подергивания, тремор, дезориентация, судороги

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* синусовая брадикардия, нарушение проводимости сердца, поперечная блокада сердца, понижение или повышение АД, коллапс.

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота.

*Аллергические реакции:* дерматит, анафилактический шок, ангионевротический отек, контактный дерматит

*Прочие:* ощущение жара, холода или онемения конечностей, злокачественная гипертермия,

## 52 Глюкокортикоиды. Механизмы противовоспалительного, иммуносупрессивного и противоаллергического действия. Показания и противопоказания к назначению препаратов.

Глюкокортикоиды — стероидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников. Природные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги применяются в медицине при надпочечниковой недостаточности. Основным и наиболее активным глюкокортикоидом, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол), другие, менее активные, представлены кортизоном, кортикостероном,

Глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное действие, угнетая продукцию интерлейкинов (за счет репрессии соответствующих генов), в том числе интерлейкинов 1, 4 и др. В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку Влимфоцитов и препятствуют образованию антител, в том числе IgE.

Таким образом, глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и выходу в кровь лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, гистамина, простагландина D<sub>2</sub> и других медиаторов воспаления и аллергии. Это приводит к подавлению иммунной реакции немедленного типа.

Глюкокортикоиды обладают мощным иммунорегулирующим действием. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В-субпопуляций [лимфоцитов](#), вызывают [апоптоз](#) лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды также тормозят продукцию [антител](#) В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают [фагоцитарную](#) активность [лейкоцитов](#).

Глюкокортикоиды также оказывают мощное противовоспалительное действие. Они тормозят активность различных разрушающих ткани ферментов — [протеаз](#) и [нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы, фосфолипазу А<sub>2</sub>](#) и др., тормозят синтез [простагландинов](#), [кининов](#), лейкотриенов и других медиаторов воспаления из арахидоновой кислоты. Они также понижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, тормозят экссудацию в очаг воспаления жидкости и белка, миграцию лейкоцитов в очаг ([хемотаксис](#)) и пролиферацию соединительной ткани в очаге, стабилизируют клеточные мембраны, тормозят

перекисное окисление [липидов](#), образование в очаге воспаления свободных радикалов и многие другие процессы, играющие роль в осуществлении воспаления.

Также глюкокортикоидам свойственно мощное противоаллергическое действие. Оно также осуществляется многими разными механизмами: понижением продукции IgE-иммуноглобулинов, повышением гистамин-связывающей (гистаминопексической) способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, понижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину и др.

### **Показания**

Для парентерального применения: острая надпочечниковая недостаточность, аллергические реакции немедленного типа, астматический статус, профилактика и лечение шока, инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, тиреотоксический криз, тиреоидит, врожденная гиперплазия надпочечников, гиперкальциемия вследствие опухолевого заболевания,

Для местного применения: воспаление переднего отдела глазного яблока при ненарушенном эпителии роговицы и после травм и хирургических вмешательств на глазном яблоке.

Для наружного применения: аллергический дерматит, себорея, различные формы экземы, нейродермит, псориаз, чесуша, красный плоский бородавчатый лишай.

### **Противопоказания**

Для кратковременного применения по жизненным показаниям - повышенная чувствительность к

*Для наружного применения:* бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, поствакцинальный период, нарушение целостности кожных покровов (язвы, раны), детский возраст (до 2 лет, при зуде в области ануса - до 12 лет),

*Для применения в офтальмологии:* бактериальные, вирусные, грибковые заболевания глаз, туберкулезное поражение глаз, трахома

## **53 Глюкокортикоиды. Влияние препаратов на основные виды обмена веществ. Побочные эффекты, развивающиеся при длительной глюкокортикоидной терапии.**

Глюкокортикоиды — стероидные гормоны, синтезируемые корой надпочечников. Природные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги применяются в медицине при надпочечниковой недостаточности. Основным и наиболее активным глюкокортикоидом, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол), другие, менее активные, представлены кортизоном, кортикостероном,

### **Влияние на обмен веществ**

Глюкокортикоиды повышают уровень [глюкозы](#) в [крови](#), увеличивают [глюконеогенез](#) из [аминокислот](#) в [печени](#), тормозят захват и утилизацию глюкозы клетками периферических тканей, угнетают активность ключевых [ферментов гликолиза](#), повышают [синтез гликогена](#) в печени и скелетных мышцах, усиливают [катаболизм белков](#) и уменьшают их синтез, повышают катаболизм [жиров](#) в подкожной жировой клетчатке и других тканях.

Кроме того, глюкокортикоиды оказывают также определенное [минералокортикоидное](#) действие — способствуют задержке [катиона натрия](#), [аниона хлора](#) и [воды](#), усилению выведения [катионов калия](#) и [кальция](#).

Побочные:

*Со стороны органа зрения:* при длительном применении - задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, экзофтальм, склонность к развитию вторичной грибковой, бактериальной или вирусной инфекции глаз, трофические изменения роговицы.

Повышает (при длительной терапии) содержание фолиевой кислоты.

при длительном применении возможно также развитие вторичных инфекционных поражений кожи, атрофических изменений, гипертрихоза

#### 54 **Нестероидные противовоспалительные средства: классификация, механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты и противопоказания.**

**Нестероидные противовоспалительные препараты** — группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, уменьшают боль, лихорадку и воспаление.

В зависимости от химической структуры и характера активности НПВП классифицируются следующим образом<sup>[1]</sup>:

##### **Кислоты**

- *Салицилаты:* ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал,
- *Пиразолидины:* фенилбутазон.
- *Производные индолуксусной кислоты:* индометацин, сулиндак,
- *Производные фенилуксусной кислоты:* диклофенак, ацеклофенак.
- *Оксикамы:* пироксикам, теноксикам,
- *Производные пропионовой кислоты:* ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен

##### **Некислотные производные**

- *Алканоны:* набуметон.
- *Производные сульфонамида:* нимесулид, целекоксиб

##### **Механизм действия**

---

Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, подавляя действие обеих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Циклооксигеназа отвечает за выработку простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты, которая в свою очередь получается из фосфолипидов клеточной стенки за счёт фермента фосфолипаза A<sub>2</sub>. Простагландины среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления. Данный механизм был открыт Джоном Вейном, получившим впоследствии Нобелевскую премию за свое открытие.

##### **Показания**

---

Препараты данной группы обычно используются при острых и хронических заболеваниях сопровождающихся болью и воспалением.

Наиболее часто НСПВП назначаются при следующих состояниях:

- [Ревматоидный артрит](#)
- [Остеоартрит](#)
- Воспалительные артропатии ([анкилозирующий спондилоартрит](#), [псориатический артрит](#), [синдром Рейтера](#))
- [Подагра](#)
- [Дисменорея](#)
- [Метастазы](#) костей, сопровождающиеся болью
- [Головная боль и мигрень](#)
- Послеоперационный болевой синдром
- Болевой синдром слабой или средней степени выраженности при воспалительных изменениях или травме
- [Лихорадка](#)
- [Почечная колика](#)

Побочные эффекты

---

[\[править\]](#) **Со стороны желудочно-кишечного тракта**

- Тошнота
- [Диспепсия](#)
- [Язвенная болезнь](#) желудка и двенадцатиперстной кишки
- [Желудочно-кишечное кровотечение](#)
- [Диарея](#)

[\[править\]](#) **Со стороны сердечно-сосудистой системы**

За счет дисфункции эндотелия и подавления противосвертывающей системы крови возможно развитие инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов периферических артерий.

[\[править\]](#) **Со стороны почек**

возможно развитие [острой почечной недостаточности](#), а также задержки натрия и воды в организме, приводящее к [артериальной гипертензии](#) и [сердечной недостаточности](#). При

## [править] **Фотосенсибилизация**

**Фотодерматиты** являются часто наблюдаемыми побочными эффектами многих НПВП.

## [править] **Прочие осложнения**

Также встречаются следующие осложнения: повышение печеночных ферментов, головная боль, головокружение.

## **Противопоказания**

- острые и рецидивирующие эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ;
- геморрагический диатез;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- тяжелая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- артериальная гипертензия;
- стенокардия;
- увеличение щитовидной железы;
- I и III триместры беременности;
- период лактации (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, другим салицилатам или любым компонентам препарата.

## 55 **Иммуносупрессорные средства: классификация, основные механизмы действия, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.**

Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры) средства, подавляющие иммунный ответ организма.

Иммуносупрессоры применяют для предупреждения реакции отторжения трансплантата, а также для подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.

### **Классификация иммуносупрессоров**

1. Цитостатические средства:

а) алкилирующие средства: циклофосфамид;

б) антиметаболиты: азатиоприн (Имуран).

2. Препараты глюкокортикоидов: преднизолон, дексаметазон.

3. Антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин (Сандиммун), такролимус.

4. Препараты антител:

а) препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин);

б) препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2: даклизумаб (Зенапакс).

**Механизм** иммуносупрессорного действия препаратов глюкокортикоидов связан с угнетением продукции интерлейкинов и пролиферации Т-лимфоцитов

**применяют** для лечения аутоиммунных заболеваний (ревматизм, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, системная красная волчанка, склеродермия, болезнь Бехтерева, гемолитическая анемия и тромбоцитопения и др.), в комплексной терапии — для предупреждения реакции отторжения трансплантата и злокачественных новообразований.

При длительном системном применении препаратов глюкокортикоидов развиваются следующие **побочные эффекты**: язвенное действие, кушингоидный синдром (ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, груди), стероидный диабет, остеопороз, атрофия кожи и мышц, задержка натрия и воды в организме, артериальная гипертензия, обострение хронических инфекций, нарушение менструального цикла, патология ЦНС, катаракта, синдром отмены.

56 **Противоаллергические средства: классификация, механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Согласно двум типам аллергических реакций противоаллергические средства делят на две группы:

- А. Средства, используемые при реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ);
- Б. Средства, используемые при реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

В свою очередь, группа А делится на 4 подгруппы, а группа Б - на 2 подгруппы.

При ГНТ применяют следующие 4 подгруппы препаратов:

1. Средства, препятствующие освобождению гистамина и других БАВ из тучных клеток и базофилов:

- а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон);
- б) бета-адреномиметики (адреналин, изадрин, орципреналин, сальбутамол, беротек);
- в) ксантины (эуфиллин);
- г) кромолин-натрий (интал);
- д) гепарин;
- е) М-холиноблокаторы (атропин, атровент).

2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с тканевыми рецепторами (Н1 - гистаминоблокаторы - группа димедрола: димедрол, дипразин, диазолин, тавегил и др. )

3. Средства, уменьшающие повреждение тканей (стероидные противовоспалительные средства - глюкокортикоиды);

4. Средства, уменьшающие (устраняющие) общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока: а) адреномиметики;

- б) бронхолитики миотропного действия;
- в) глюкокортикоиды.

Указанные четыре группы являются средствами, воздействующими главным образом на анафилактический вариант ГНТ. Для воздействия на цитотоксический ее вариант или образования ЦИК лекарственных средств очень мало.

При ГЗТ используют 2 группы средств:

1. Средства, подавляющие иммуногенез, угнетающие преимущественно клеточный иммунитет (иммунодепрессанты):

- а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др. );
- б) цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, меркаптопурин);

- в) антилимфоцитарная сыворотка, антилимфоцитарный глобулин и человеческий антиаллергический иммуноглобулин;
- г) противоревматические средства медленного действия (хингамин, пенициламин);
- д) антибиотики (циклоспорин А).

2. Средства, уменьшающие повреждения тканей:

- а) глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др. )
- б) НПВС ( вольтарен, пироксикам, индометацин, напроксен и др. ).

противоаллергическом действии бета-адреномиметиков имеет значение активирование мембранного фермента аденилатциклазы и повышение уровня цАМФ в тучной клетке и базофилах. Это препятствует раскрытию кальциевых каналов и входу ионов кальция внутрь клетки, освобождению кальция из внутриклеточных депо, что угнетает повышение концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток и развитие последующих реакций (выброс БАВ). Вместе с тем такие альфа-, бета-адреномиметики как адреналин, эфедрин имеют двойное действие. Кроме указанного фармакологического эффекта, эти адреномиметики уменьшают и системные проявления аллергологической реакции немедленного типа (снижают спазм бронхов, повышают тонус сосудов, стимулируют деятельность сердца). В связи с указанными фармакологическими эффектами и в зависимости от клинической ситуации адреномиметики ипользуют по следующим показаниям:

- 1) Адреналин, эфедрин в инъекциях показаны при развитии анафилактического шока (внутривенно, при остановке сердца - внутрисердечно);
- 2) Бета-адреномиметики, особенно селективные бета-2-адреномиметики (фенотерол) в виде аэрозолей могут использоваться как для купирования приступа бронхиальной астмы, так и для профилактики его (перед выходом на улицу).
- 3) Таблетированные формы эфедрина могут использоваться для купирования легких приступов бронхиальной астмы, но главным образом, для профилактики развития их (профилактика ночных приступов).

Препарат ксантин обладает:

- 1) выраженным противоаллергическим действием;
- 2) прямым спазмолитическим эффектом (миотропным).

Противоаллергический эффект связан как с наличием угнетающего действия на процесс освобождения БАВ из тучных клеток, так и с другими механизмами, свойственными данному препарату. Помимо того, что препарат устраняет спазм гладких мышц бронхов (бронхолитический прямой эффект), он

- 3) устраняет недостаточность кровообращения бронхов;
- 4) расширяет венечные сосуды, что способствует улучшению кровоснабжения данных органов;
- 5) стимулирует сократительную деятельность миокарда;

б) увеличивает диурез (факультативный диуретик);

7) снижает давление в системе легочной артерии, что очень существенно при развитии отека легких.

Побочные эффекты: сонливость, разбитость, атаксия, снижение работоспособности, чувство онемения слизистых, их сухость (запивать водой, принимать после еды), тошнота.

## 57 Тиреоидные и анти тиреоидные средства: классификация, механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.

**Тиреоидные средства** - Основными средствами лечения гипотиреоидных состояний являются синтетические тиреоидные гормоны - левотироксин (L-тироксин, T4) и лиотиронин (L-трийодтиронин, T3), а также препараты, получаемые из ткани щитовидной железы животных, содержащие эти гормоны в естественных соотношениях.

*Фармакологическое действие* - *восполняющее дефицит гормонов щитовидной железы.*

Механизмы метаболических эффектов включают рецепторное связывание с геномом, изменения окислительного обмена в митохондриях и регулирование потока субстратов и катионов вне и внутри клетки. В малых дозах оказывает анаболическое действие, в средних — стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, регулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС, в больших — угнетает выработку тиреотропин-релизинг гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза.

При приеме внутрь 80% принятой дозы всасывается почти исключительно в верхнем о

### Применение вещества Левотироксин натрия

Гипотиреоидные состояния различной этиологии (в т.ч. обусловленные хирургическим или медикаментозным воздействием), профилактика рецидива узлового зоба после резекции щитовидной железы, диффузный эутиреоидный зоб; диффузный токсический зоб — после создания эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); рак щитовидной железы после оперативного лечения (с целью подавления рецидива опухоли и в качестве заместительной терапии), в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

### Побочные действия вещества Левотироксин натрия

Тахикардия, нарушение сердечного ритма, боль за грудиной, тремор, беспокойство, инсомния, гипергидроз, снижение массы тела, диарея, алоpecia, нарушение функции надпочечников (при гипофизарном или гипоталамическом гипотиреозе), расстройство функции почек у детей, аллергические реакции

**Анти тиреоидные. Анти тиреоидные средства** - Применяются как для временного, так и длительного контроля гипотиреоидных состояний различного генеза. Действие этих средств основано на угнетении продукции тиреоидных гормонов, ослаблении их эффектов на ткани-мишени или способности угнетать функцию щитовидной железы

Применяют для лечения тиреотоксикоза, для подготовки больных к хирургическому удалению щит. железы.

Побочные эффекты-лейкопения, агранулоцитоз.

58 **Инсулины и пероральные сахароснижающие препараты: механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.**

В настоящее время применяются 6 классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП или ОССП), которые представлены в таблице:

Класс	Механизм действия
1. Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция бета-клеток, усиление секреции инсулина
2. Бигуаниды	Повышение чувствительности тканей (в основном, печени) к инсулину
3. Меглитиниды («глиниды»)	Стимуляция бета-клеток, усиление секреции инсулина
4. Тиазолидиндионы	Повышение чувствительности тканей (в основном мышечной и жировой) к инсулину
5. Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Действие в тонкой кишке, торможение расщепления олигосахаридов до глюкозы
6. Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV)	Стимуляция секреции инсулина, подавление секреции глюкагона, в экспериментальных моделях – увеличение массы функционирующих бета-клеток

используется преимущественно для поддержания

больных [сахарным диабетом 2-го типа](#). При [первом типе диабета](#) сахароснижающие препараты не эффективны.

**Инсулин** повышает проницаемость мышечных и жировых клеток для глюкозы, аминокислот, свободных жирных кислот, калия, магния и фосфатов, а также нуклеотидов. Под действием инсулина происходит активация синтеза ДНК и РНК, а также стимулируется синтез белка, липидов, гликогена. Под воздействием инсулина тормозятся процессы протеолиза, липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза. Таким образом, действие инсулина характеризуется мощным анаболическим и антикатаболическим эффектом в отношении белкового, углеводного и жирового обмена.

Показания для назначения инсулинотерапии<sup>[37]</sup>:

- [Сахарный диабет 1-го типа](#)
- [Кетоацидоз, диабетическая гиперосмолярная, гиперлактоцидемическая комы.](#)
- [Беременность](#) и роды при сахарном диабете.
- Значительная декомпенсация [сахарного диабета 2-го типа](#).
- Отсутствие эффекта от лечения другими способами сахарного диабета 2-го типа.
- Значительное снижение массы тела при сахарном диабете.
- [Диабетическая нефропатия.](#)

побочных реакций, к числу которых относятся:

- тяжелая гипогликемия, признаками которой являются слабость, головокружение, тошнота, холодный пот, тахикардия, тремор, которые часто сопровождаются патологическим страхом смерти;
- гипогликемическая кома;
- аллергические реакции на инсулин, особенно на плохо очищенные препараты животного происхождения;
- выработка антител к инсулину с развитием инсулинорезистентности (встречается крайне редко);
- местные липоатрофии и инфекционные осложнения после инъекций;
- нарушение аккомодации и инсулиновый отек.

## 59 **Препараты половых гормонов: классификация, механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.**

### **Препараты мужских половых гормонов (андрогенные препараты)**

Мужской половой гормон тестостерон образуется в семенниках. Под влиянием 5 $\alpha$ -редуктазы тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон и в период полового созревания способствует развитию первичных и вторичных мужских половых признаков, оказывает анаболическое действие, в частности, стимулирует увеличение мышечной массы.

В качестве лекарственных препаратов применяют синтетические аналоги тестостерона — **тестостерона пропионат**, **метилтестостерон**.

**Андрогенные препараты** применяют в порядке заместительной терапии при недостаточном половом развитии, при импотенции, связанной с недостаточной продукцией андрогенов. При длительном применении андрогенов наступает атрофия клеток, которые вырабатывают тестостерон.

Андрогенные препараты назначают также женщинам при раке молочной железы.

Андрогенные препараты стимулируют синтез белков в организме, что проявляется увеличением массы скелетных мышц. Кроме того, они способствуют кальцификации костной ткани.

Побочные эффекты андрогенных препаратов: задержка натрия и воды, отеки, гиперкальциемия, тошнота, холестатическая желтуха, депрессия, парестезии; у женщин - маскулинизация (рост волос на лице, огрубение голоса). При назначении андрогенных препаратов мальчикам с недостаточным половым развитием ускоряется закрытие эпифизов длинных костей и замедляется рост.

Андрогенные препараты противопоказаны при раке предстательной железы.

К антиандрогенным препаратам относятся **ципротерон**, **флутамид** (блокируют рецепторы андрогенов). Применяются при раке предстательной железы.

**Финастерид** (проскар) ингибирует 5  $\alpha$  -редуктазу (рис. 61). Применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы; назначают внутрь.

## Препараты женских половых гормонов

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками. Развитие фолликулов и секреция эстрогенов стимулируются *фолликулостимулирующим гормоном* передней доли гипофиза. По принципу обратной отрицательной связи эстрогены угнетают продукцию *фолликулостимулирующего гормона* и *гонадотропин-рилизинг гормона* гипоталамуса.

В середине цикла регистрируют повышение уровня *лютеинизирующего гормона*, под влиянием которого происходит овуляция: из созревшего фолликула выделяется яйцеклетка и через маточные (фаллопиевы) трубы попадает в полость матки.

На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагенные гормоны. При этом выработка эстрогенов резко уменьшается; развивается секреторная фаза цикла.

Если происходит оплодотворение яйцеклетки и возникает беременность, желтое тело развивается и продолжает выделять в кровь гестагенные гормоны, способствующие сохранению беременности. По принципу обратной отрицательной связи гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза и гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса.

Если оплодотворения яйцеклетки не произошло, желтое тело атрофируется и уровень гестагенов в крови снижается. В конце цикла повышается уровень эстрогенов, что способствует началу менструации.

Соответственно эстрогенным и гестагенным гормонам различают эстрогенные и гестагенные лекарственные препараты.

*Эстрогенные препараты.* Истинным эстрогенным гормоном считают **эстрадиол**. Существуют лекарственные препараты эстрадиола, в частности, **эстрадиола дипропионат**;

Применяют эстрогенные препараты в порядке заместительной терапии при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушениях (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и т.п.).

Эстрогенные препараты применяют при бесплодии, нарушениях менструального цикла, обычно в сочетании с гестагенными препаратами. Комбинированные препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами (**климен, климонорм, трисеквенс**) назначают женщинам при климактерических расстройствах (приливы, потливость, сердцебиение, парестезии, атрофический вагинит, остеопороз).

Гексэстрол применяют при раке предстательной железы.

Побочные эффекты эстрогенных препаратов: тошнота, рвота, анорексия, нагрубание молочных желез, отеки (задержка  $\text{Na}^+$  и воды), нарушения функции печени, повышение свертываемости крови (повышение уровней факторов свертывания крови II, IX, X и фибриногена, снижение уровня антитромбина III); возможны тромбозы.

**Антиэстрогенные препараты** блокируют рецепторы эстрогенных гормонов, в частности, в гипоталамусе и гипофизе. При этом ослабляется тормозное влияние эстрогенов на продукцию *фолликулостимулирующего* и *лютеинизирующего* гормонов и секреция этих гормонов увеличивается. Антиэстрогенные препараты **кломифен** и **тамоксифен** используют в качестве индукторов овуляции для лечения бесплодия, связанного с нарушением овуляции (ановуляторный цикл).

**Гестагенные препараты.** Истинным гестагенным гормоном (гормон желтого тела) является прогестерон. **Прогестерон**, **оксипрогестерона капронат**, **левоноргестрел**, **линестренол**,

Гестагенные препараты снижают возбудимость миометрия во время беременности и поэтому применяются при угрожающих и начинающихся выкидышах. Кроме того, гестагенные препараты в сочетании с эстрогенными назначают при бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Гестагены входят в состав противозачаточных средств для приема внутрь.

Побочные эффекты гестагенов: акне, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, бессонница, депрессии, гирсутизм, нарушения менструального цикла.

Антигестагенный препарат мифепристон (частичный агонист гестагенных рецепторов; препятствует действию прогестерона) применяют для прерывания беременности в I триместре.

### **Пероральные контрацептивные средства (противозачаточные средства для назначения внутрь)**

К посткоитальным контрацептивным средствам, т.е. средствам, применяемым после полового акта, относится **постинор** — таблетки с высокой дозой гестагена (*левоноргестрел*).

60 **Бронходилататоры: классификация, механизмы, основные фармакологические эффекты, показания к назначению препаратов, побочные эффекты.**

### **Бронходилататоры**

**Бронходилататоры** - это лекарственные средства, которые **расслабляют бронхиальную стенку**.

Классификация:

1. Вещества стимулирующие бета<sub>2</sub>-адренорецепторы (сальбутамол, фенотерол, изадрин)
2. М-холиноблокаторы (атропина сульфат)
3. Спазмолитики миотропного действия (теofilлин, эуфиллин)

Показания: при устранении бронхоспазмов, для лечения бронхиальной астмы.

Механизм действия:

Таким образом, один из путей устранения бронхоспазма заключается в активации  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов и связанной с ними аденилатциклазы, что приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ (в свою очередь это уменьшает концентрацию ионов кальция внутри клеток) и снижению тонуса гладких мышц бронхов. Одновременно под влиянием веществ с  $\beta_2$ -адреномиметической активностью снижается высвобождение из тучных клеток соединений, вызывающих спазм бронхиол (гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии<sup>2</sup> и др.) (рис. 13.3).

Бронходилататоры действуют как стимуляторы и могут сопровождаться такими побочными эффектами:

- Нервозность
- перевозбуждение или гиперактивность
- учащенное сердцебиение
- расстройство желудка
- проблемы со сном (бессонница)
- боли или спазмы в мышцах

#### **61. пр-ты при бронхиальной астме. Классификация:**

1) ср-ва, расширяющие бронхи **а)** в-ва, стимулирующие  $\beta_2$ -адренорецепторы САЛЬБУТОМОЛ, ИЗАДРИН, **б)** М-холиноблокаторы- АТРОПИН, МЕТАЦИН **в)** спазмолитики миотропного действия – ТЕОФИЛЛИН

2) ср-ва, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью **а)** стероидные противовоспалительные средства- БЕКЛОМЕТАЗОН, ГИДРОКОРТИЗОН **б)** противоаллергические ср-ва КЕТОТИФЕН **в)** Ср-ва, влияющие на систему лейкотриенов – ингибиторы биосинтеза лейкотриенов – ЗИЛЕУТОН, блокаторы лейкотриеновых рецепторов ЗАФИРЛУКАСТ

Сальбутамол - Бронхолитическое средство, в терапевтических дозах оказывает выраженное стимулирующее действие на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов, [кровеносных сосудов](#) и [миометрии](#). Практически не оказывает действия на  $\beta_1$ -адренорецепторы [сердца](#). Ингибирует высвобождение из [тучных клеток гистамина](#), [лейкотриенов](#), P<sub>g</sub>D<sub>2</sub> и других биологически активных веществ в течение длительного времени. Подавляет раннюю и позднюю [реактивность бронхов](#). Оказывает выраженный бронхолитический эффект, предупреждая или купируя спазмы бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает ЖЕЛ. Показания: Бронхоспастический синдром, бронхиальная астма (в т.ч. ночная - пролонгированные формы) - профилактика и купирование, ХОБЛ (в т.ч. хронический бронхит, эмфизема легких). Противопоказания: Гиперчувствительность, детский возраст (младше 2 лет - для раствора для приема внутрь и сиропа, младше 4 лет - для порошка для ингаляций и дозированного аэрозоля без спейсера). С осторожностью. Тахикардия, тяжелая ХСН, артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, феохромоцитома, [беременность](#), период лактации. Побочные эффекты: часто - сердцебиение, головная боль, тремор, тревожность; менее часто - кашель, раздражение дыхательных путей, головокружение, сухость во рту и горле, изменение вкусовых ощущений; эритема, аллергические реакции (в т.ч. ангионевротический отек, кожная сыпь), гиперемия кожи лица, дискомфорт или боль в груди, сонливость, усталость, гипокалиемия, аритмия, судороги мышц, тошнота, рвота

#### **62. Антисекреторные. Классификация:**

1) ингибиторы протонного насоса- ОМЕПРАЗОЛ ПАНТОПРАЗОЛ

2) ср-ва, блокирующие гистаминовые H<sub>2</sub>-рецепторы- РАНИТИДИН ФАМОТИДИН

3) ср-ва, блокирующие холинорецепторы **а)** М-холиноблокаторы неизбирательного действия АТРОПИНА СУЛЬФАТ **б)** ср-ва, блокир. преимущественно М<sub>1</sub>-холинорецепторы- ПИРЕНЗЕПИН

4) простагландины и их синтетические производные – МИЗОПРОСТОЛ

Омепразол- является пролекарством. Эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражением секрецию хлористоводородной кислоты. Снижает общий объем желудочной

секреции и угнетает выделение пепсиногена. Всасывается быстро. Действует продолжительно (назначают 1 раз в сутки). Эффективен при язве 12-перстной кишки, желудка, при язвенном эзофагите, Назначают внутрь. Возможна диарея, тошнота, кишечные колики, головная боль. **Антацидные** для снижения избыточной кислотности желудочного сока. К ним относят натрия гидрокарбонат, магния окись, алюминия гидроокись, кальция гидрокарбонат. К быстродействующим относят натрия гидрокарбанат. Все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на СО желудка уменьшается, внутрижелудочный рН повышается до 4–5. Повышение рН в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов.

**Гастропротекторы** лекарственные средства, защищающие слизистую оболочку желудка от повреждающего действия пепсина, хлористо-водородной (соляной) кислоты и различных раздражающих веществ. Применяются при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при которой обычно снижается устойчивость слизистой оболочки к повреждающим воздействиям в связи с нарушением образования защитных факторов слизистой оболочки. Классификация: 1) пр-ты, создающие механическую защиту слизистой оболочки СУКРАЛФА, Т ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ 2) пр-ты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слиз.оболочки к действию повреждающих факторов\_ МИЗОПРОСТОЛ. Сукралфат (антепсин)- вязкий желто-белый гель. Образует клейкое вещество, которое особенно интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сохраняет вязкость и клейкость и в 12-перстной кишке. Язвенную поверхность прочно покрывает примерно на 6 часов. Принимают до еды и перед сном. Из побочных эффектов возможны запор, сухость во рту.

Первым мероприятием **при анафилактическом шоке** должно быть срочное введение [адреналина](#) — 0.2-0.5 мл 0,1 % раствора подкожно или, лучше, внутривенно<sup>[2]</sup>. Введения адреналина можно повторять до суммарной общей дозы 1-2 мл 0,1 % раствора за короткий промежуток времени (несколько минут), но в любом случае вводить следует дробными порциями<sup>[9]</sup>. В дальнейшем адреналин вводится по потребности,

Следом за адреналином должны вводиться [глюкокортикоиды](#). Типичные дозы глюкокортикоидов, необходимые при анафилактическом шоке — это 1 «крупная» ампула [метилпреднизолона](#) (как для пульс-терапии) по 500 мг (то есть 500 мг метилпреднизолона), или 5 ампул [дексаметазона](#) по 4 мг (20 мг), или 5 ампул [преднизолона](#) по 30 мг (150 мг).

Также показано введение антигистаминных препаратов из числа не снижающих артериальное давление и не обладающих высоким собственным аллергенным потенциалом: 1-2 мл 1 % [димедрола](#) или [супрастина](#), [тавегила](#).

Показано медленное внутривенное введение 10-20 мл 2,4 % раствора [эуфиллина](#) с целью снятия бронхоспазма, уменьшения отека лёгких и облегчения дыхания.

#### Гипогликемическая кома

Если есть возможность [струйно вводят в вену](#) 40% раствор [глюкозы](#) (20—100 мл) до выхода пациента из комы<sup>[2]</sup>. В тяжёлых случаях применяют [адреналин](#) (1 мл 0,1% раствора под кожу) или [глюкокортикоиды](#) внутривенно или внутримышечно или [глюкагон](#)<sup>[3]</sup> согласно прилагаемой инструкции.

Если нет возможности сделать инъекцию, приступают к введению глюкозы всеми доступными способами:

1. пока сохранён глотательный рефлекс — пострадавшему дают пить раствор глюкозы или любой сладкий сок (виноградный, яблочный и подобный, предпочтение отдают сокам без мякоти, напитки на сахарозаменителях здесь бесполезны),
2. если глотательный рефлекс отсутствует, а зрачки широкие и не реагируют на свет — капают раствор глюкозы под язык пострадавшего,

### **Гипергликемическая**

Комплексное лечение комы включает восстановление дефицита инсулина, борьбу с дегидратацией, ацидозом, потерей электролитов. Вводят только кристаллический (обычный) инсулин. Дозировку инсулина рассчитывают в зависимости от глубины коматозного состояния. При легкой степени комы вводят 100 ЕД, при выраженной коме - 120-160 ЕД и при глубокой - 200 ЕД инсулина.

Общее количество инсулина, вводимое при диабетической коме, колеблется от 400 до 1000 ЕД в сутки. Наряду с инсулином следует вводить глюкозу, которая оказывает антикетогенное действие. Вводят 5% раствор глюкозы внутривенно капельно. Для восстановления потерянной жидкости и электролитов внутривенно капельно вводят 1-2 литр. в час изотонического раствора хлорида натрия в сочетании с 15-20 мл 10% раствора хлорида калия, подогретого до температуры тела. Для борьбы с метаболическим ацидозом вводят внутривенно капельно 200-четыресто мл 4-8% раствора свежеприготовленного гидрокарбоната натрия, который нельзя смешивать с иными растворами. Показано внутривенное введение 100-200 мг кокарбоксилазы, 3-5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. Для восстановления гемодинамических расстройств назначают сердечные гликозиды (1 мл 0,06% раствора коргликона внутривенно), подкожно или внутривенно вводят 1-2 мл 20% раствора кофеина или 2 мл кордиамина.

**Первая помощь и лечение при отравлении железом.** Промывание желудка насыщенным раствором гидрокарбоната натрия с последующим назначением солевого слабительного. С целью уменьшения раздражения дают молоко. Для связывания всосавшегося железа применяют антидот — тетрацин-кальций, образующий прочное комплексное соединение с железом. Его вводят капельно внутривенно по 20 мл 10% раствора ( в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы), повторно — с интервалом 4—6 ч. Разовая доза препарата — 2 г, суточная — 4г.

**При острых отравлениях препаратами железа** используют также антидот — дефероксамин (десферал), образующий комплексное соединение с железом. При парентеральном введении препарат способствует удалению железа из железосодержащих белков, но не из гемоглобина и железосодержащих энзимов.

## **64. Антибиотики**

– это химич.соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы. АБ воздействуют на микроорганизмы, подавляя их размножение ( бактериостатический эффект) либо вызывая их гибель (бактерицидный эффект). Основные механизмы противомикробного действия антибиотиков: 1) нарушение синтеза клеточной стенки бактерий ( по такому принципу действуют пенициллины, цефалоспорины) 2) нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны ( полимиксины) 3) нарушение внутриклеточного синтеза белка ( тетрациклины, левомицитин, аминогликозиды) 4) нарушение синтеза РНК ( рифампицин). В процессе использования АБ к ним может возникнуть устойчивость микроорганизмов. Особенно быстро она возникает по отношению к стрептомицину, рифампицину, относительно медленно- к пенициллинам, тетрациклинам, редко – к полимиксинам. Возможна перекрестная устойчивость. Вероятность развития устойчивости уменьшается, если дозы и длительность введения АБ оптимальна. Если к основному АБ возникла устойчивость , то следует заменить его резервным АБ. *К настоящему времени известно не менее четырех биохимических механизмов, отвечающих за развития у бактерий антибиотикорезистентности: детоксикация антибиотика; уменьшение проницаемости стенки микроорганизма для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки; структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков; продукция альтернативных мишеней для антибиотиков. Высокие уровни антибиотикорезистентности у*

грамотрицательных бактерий обусловлены их способностью детоксицировать антибиотики в периплазматическом пространстве. Побочные эффекты: аллергии ( крапивница, сывороточная болезнь, отек, анафилактический шок, дерматит), диспепсические явления, болезненность при введении, флебит, неблагоприятные эффекты со стороны печени, почек, кроветворения, слуха, вестибулярного аппарата. Возможна суперинфекция

## 65. Пенициллины

-антимикробные препараты, относящиеся к классу β-лактамных антибиотиков. Оказывают бактерицидное действие. Влияют на делящиеся клетки. Механизм антибактериального действия связан с нарушением синтеза компонентов клеточной стенки, нарушают поздние этапы синтеза клеточной стенки, препятствуя образованию пептидных связей за счет ингибирования фермента транспептидазы. Классификация: **1. Биосинтетические:** **А)** для парентерального введения *непродолжительного действия*- бензилпенициллина натриевая соль. *Продолжительного действия*- бициллин-1, бициллин-5. **Б)** для энтерального введения- феноксимителпенициллин **2. Полусинтетические А)** для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы)- устойчивые к действию пенициллиназы- нафциллин, широкого спектра действия-ампициллин. **Б)** для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка) широкого спектра действия, включая синегнойную палочку- азлоциллин, **В)** для энтерального введения (кислотоустойчивые)- карфенциллин. Токсичность низкая. Побочные эффекты: аллергия, высыпания, дерматит, лихорадка, артрит, поражение почек, глоссит, стоматит, тошнота, диарея, флебит.

**Бензилпенициллиновая натриевая соль**- биосинтетический АБ, действует относительно кратковременно (3-4ч). Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных возбудителей: стафилококков (необразующие пенициллиназу), стрептококков, пневмококков, коринебактерий дифтерии, анаэробных спорообразующих палочек, палочек сибирской язвы, *Actinomyces spp.*; грамотрицательных микроорганизмов Показания: Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: крупозная и очаговая пневмония, эмпиема плевры, бронхит; септический эндокардит (острый и подострый), раневая инфекция, гнойные инфекции кожи, мягких тканей и слизистых оболочек (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), гнойный плеврит, перитонит, сепсис, остеомиелит, инфекции лор-органов (ангина), менингит, дифтерия, газовая гангрена, скарлатина, гонорея, лептоспироз, сифилис, сибирская язва, актиномикоз легких, инфекции моче- и желчевыводящих путей, лечение гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, заболевания глаз (в т.ч. острый гонококковый конъюнктивит, язва роговицы, гонобленнорея). Противопоказания: Гиперчувствительность, в т.ч. к другим пенициллинам; эпилепсия (для эндолюмбального введения), гиперкалиемия, аритмия (для калиевой соли. Побочные эффекты: анафилактический шок, крапивница, отек Квинке, повышение температуры тела/озноб, головная боль, артралгия, эозинофилия, интерстициальный нефрит, бронхоспазм, кожные высыпания. тошнота, рвота; повышение рефлекторной возбудимости, менингеальные симптомы, судороги, кома.

Полусинтетические делятся на 1. Препараты, не влияющие на синегнойную палочку- АМПИЦИЛЛИН 2. Препараты, активные в отношении синегнойки- КАРБЕНИЦИЛЛИН, АЗЛОЦИЛЛИН

**АМПИЦИЛЛИН**- Антибиотик группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет подавления синтеза клеточной стенки бактерий. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: стафилококки, стрептококки, энтерококки, листерия, аэробных грамотрицательных бактерий: нейсерии, эшерихии, После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Показания: инфекции уха, горла, носа, одонтогенные инфекции, бронхолегочные инфекции, острые и хронические инфекции мочеполовых путей, инфекции ЖКТ (в т.ч. сальмонеллез, холецистит), гинекологические инфекции, менингит, эндокардит, септицемия, сепсис, ревматизм, рожа, скарлатина, инфекции кожи и мягких тканей. Побочное действие: крапивница, эритема, отек Квинке, ринит, конъюнктивит; редко - лихорадка, боли в суставах, эозинофилия; крайне редко - анафилактический шок, тошнота, рвота. Противопоказания: Инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, повышенная чувствительность к ампициллину и другим пенициллинам, нарушение функции печени.

Все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются бактериальными В-лактамазами (пенициллиназами), что значительно снижает их клиническую эффективность. Исходя из этого, были получены соединения, инактивирующие В-лактамазы бактерий. К ним относятся клавулановая кислота, судьбактам и тазобактам. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин и один из ингибиторов В-лактамаз. Такие препараты

получили название «**ингибиторзащищенных пенициллинов**». В отличие от монопрепаратов, ингибиторзащищенные пенициллины действуют на пенициллиназообразующие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих В-лактамазы, а также эффективны в отношении бактериоидов.

## 66. Цефалоспорины-

это класс [β-лактамных антибиотиков](#). Цефалоспорины проявляют бактерицидное действие. Механизм этого действия связан с повреждением клеточной мембраны бактерий<sup>[1]</sup> (подавление синтеза пептидогликанового слоя), находящихся в стадии размножения, и высвобождением аутолитических [ферментов](#), что приводит к их гибели. АБ широкого спектра действия. Условно делят на 4 поколения. 1 поколение особенно эффективно в отношении гр+ кокков (пневмококков, Ю стрептококков, стафилококков). Они практически не действуют на синегнойную палочку. Спектр действия 2 поколения включает те же что и 1 поколение и плюс энтеробактерия, индолположительные протеи. Все препараты этой группы менее активны, чем препараты 1 поколения, но влияют на гр+ кокки. Синегнойная палочка к ним не чувствительна. Для 3 поколения характерен более широкий спектр действия, особенно в отношении гр- бактерий. На гр+ они действуют в меньшей степени, чем цефалоспорины 2 поколения. Важная особенность 3 поколения- способность проникать через гематоэнцефалический барьер. У цефалоспоринов 4 поколения еще более широкий спектр действия, чем у 3 поколения. Они более эффективны в отношении гр+ кокков. Обладают высокой активностью в отношении синегнойной палочки и других гр- бактерий, включая штаммы, продуцирующие В-лактамазы. На бактериоиды влияют незначительно. По путям введения 2 группы: парентеральное-цефалотин, цефотаксим. Энтеральное – цефаклор, цефиксим. Большинство плохо всасываются в ЖКТ. Применяют при заболеваниях, вызванных гр- микроорганизмов ( инф. Мочевых путей), при инфицировании гр+ бактериями в случае неэффективности или непереносимости пенициллинов. Могут вызывать аллергии, поражения почек, местное раздражающее действие, флебиты, суперинфекция, диспепсические явления. **Цефалотин** - Антибиотик группы цефалоспоринов I поколения для парентерального применения. Механизм действия состоит в угнетении бактериальных пептидогликансинтез и лизисе бактерий, находящихся в фазе роста. Показания: Сепсис, эндокардит, перитонит, септический аборт, тяжелые инфекции дыхательных органов, мочевого тракта, кожи и мягких тканей, костно-суставные, средний отит, мастит, инфицированные ожоги, послеоперационные инфекции. Побочные эффекты: Тошнота, рвота, понос. Аллергические реакции (крапивница, зуд, кожные высыпания, эозинофилия, лихорадка, редко отек Квинке: очень редко анафилактический шок), нейтропения, гемолитическая анемия. Боли в месте инъекции. Описаны случаи псевдомембранозного колита. Противопоказания: Повышенная чувствительность к цефалоспорином.

**Карбапенемы-** класс [β-лактамных антибиотиков](#), с широким спектром действий, имеющие структуру, которая обуславливает их высокую устойчивость к [бета-лактамазам](#). Эти препараты более устойчивы, нежели пенициллины и цефалоспорины, к действию бета-лактамаз бактериальных клеток и обладают бактерицидным эффектом за счет блокирования синтеза клеточной стенки. Карбапенемы активны по отношению ко многим Гр(+)- и Гр(-) микроорганизмам. Это касается, в первую очередь, энтеробактерий, стафилококков (кроме метициллинрезистентных штаммов), стрептококков, гонококков, менингококков, а также Гр(-) штаммов, резистентных к цефалоспорином двух последних поколений и защищенным пенициллинам. Кроме того, карбапенемы высокоэффективны против спорообразующих анаэробов. Быстро и надолго создают лечебные концентрации практически во всех тканях. При менингитах способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Достоинством всех карбапенемов является то, что они не подвергаются метаболизму, выводятся почками в первоначальном виде. **Имипенем** – высокоактивный полусинтетический АБ с широким спектром действия. Угнетает синтез клеточной стенки и благодаря этому оказывает бактерицидное действие. Устойчив к В-лактамазам. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: стафилококки, стрептококки, листерия, аэробных грамотрицательных бактерий: энтеробактерия, эшерихия, клибсиелла. Показания: Инфекции органов брюшной полости, нижних отделов дыхательных путей, мочеполовой системы, гинекологические инфекции, септицемия, инфекционный эндокардит, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей. Профилактика послеоперационных инфекций. Побочное действие: кожная сыпь, лихорадка, крапивница, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, судороги, эпилептические припадки.

## 67. Макролиды-

антибиотики, структура которых включает макроциклическое лактонное кольцо. Эритромицин-механизм действия: Обратимо связываясь с 50S субъединицей рибосом блокирует синтез белков чувствительных микробных клеток, т.к. нарушает процесс транслокации и образование пептидных связей между молекулами аминокислот. Спектр действия: гр-, палочки дифтерии, патогенные анаэробы, риккетсии, хламидии, микоплазмы, возбудители амёбной дизентерии. Из ЖКТ всасывается не полностью. Легко проникает в различные ткани, в том числе и плаценту. Длительность действия 4-6 ч. Применение ограничено, т.к. к нему быстро развивается устойчивость. Назначают внутрь и местно. Малотоксичный антибиотик, Иногда возникают диспепсические явления, аллергии, возможна суперинфекция.

**Тетрациклины**- АБ, структурной основой которых являются 4 конденсированных 6-членных цикла. Обладают широким спектром действия. Активны в отношении гр+ и гр- кокков, возбудителей брюшного тифа, патогенных спирохет, чумы, туляриемии, бруцеллеза, хламидий. На синегнойку не действуют. Механизм действия связан с угнетением внутриклеточного синтеза белка рибосомами бактерий. Они связывают металлы, образуя с ними хелатные соединения и ингибируют ферментные системы. Оказывают бактериостатическое влияние. Наиболее активны в отношении размножающихся бактерий. Всасываются их желудка и тонкой кишки. Хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе и плацентарный. Выделяются с мочой и желчью. Эффективны при риккетсии, сыпном тифе, пневмонии, вызванной микоплазмами, хламидиях, при гонорее, амёбной дизентерии, лептоспирозах. Назначают внутрь с интервалов 4-8 ч. Местно их применяют в мазях при заболеваниях глаз. Побочные эффекты: аллергии, диспепсические явления, глоссит, стоматит, внутримышечные инъекции болезненны, внутривенные приводят к тромбозам. Обладают гепатотоксичностью. Способны вызывать фотосенсибилизацию. Увеличивают выведение из организма ионов натрия, воды, аминокислот, отдельных витаминов. Может возникнуть суперинфекция. Препараты: демеклоциклин, доксициклин, метациклин.

**Хлорамфеникол** – АБ широкого спектра действия. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов. Оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении грамположительных бактерий, стафилококки, стрептококки, эшерихии, сальмонелла, шигелла. Показания: Для приема внутрь: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к хлорамфениколу микроорганизмами, в т.ч.: брюшной тиф, паратиф, дизентерия, бруцеллез, туляремия, коклюш, сыпной тиф и другие риккетсиозы; трахома, пневмония, менингит, сепсис, остеомиелит. Для наружного применения: гнойные поражения кожи, фурункулы, длительно не заживающие трофические язвы, ожоги II и III степени, трещины сосков у кормящих женщин. Для местного применения в офтальмологии: воспалительные заболевания глаз. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, периферический неврит, неврит зрительного нерва, головная боль, депрессия, спутанность сознания, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек. Противопоказания: Заболевания крови, выраженные нарушения функции печени, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые заболевания); беременность, лактация, детский возраст до 4 недель (новорожденные).

## 68. Аминогликозиды.

Механизм действия связан с непосредственным влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Бактерицидный эффект.

**Стрептомицин** – широкий спектр действия. Угнетающее влияние на микобактерии туберкулеза, возбудители туляриемии, чумы. Губительно действуют на патогенные кокки, синегнойную палочку, бруцеллы и гр- и гр+. Развивается относительно быстрое привыкание. В ЖКТ всасывается плохо. Применяется главным образом при туберкулезе. Вводят чаще внутримышечно. Противопоказания: Облитерирующий эндартериит, миастения, заболевания, связанные с воспалением VIII пары ЧМН, тяжелые формы сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения, повышенная чувствительность к стрептомицину, беременность, лактация (грудное вскармливание). Оказывает бактериостатическое действие. Побочные эффекты: головная боль, судорожные сокращения мышц, сердцебиение, тахикардия, повышенная кровоточивость, тошнота, рвота, дисбактериоз, диарея, нарушение функции печени, лихорадка, дерматит, боль в суставах; местные реакции — гиперемия и боль в месте инъекции, кожный зуд, сыпь, гиперемия кожи, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

Полимиксин- противомикробное ср-во, преимущественно в отношении гр-: синегнойная палочка, сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы. Механизм действия связан с повреждающим влиянием на

цитоплазматическую мембрану. Нарушая ее проницаемость, способствует выведению многих компонентов цитоплазмы в окружающую среду. Происходит лизис микроорганизмов. Устойчивость развивается относительно медленно. Назначают внутрь. Из ЖКТ всасывается плохо. Побочные эффекты: диспепсические явления. Противопоказания: заболевания почек.

Ванкомицин - сложный гликопептид. Механизм бактерицидного действия обусловлен ингибированием биосинтеза клеточной стенки. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и изменять синтез РНК. Нарушает синтез клеточной стенки бактерий и действует бактерицидно. Высокая активность в отношении гра+ кокков, стафилококки. Из ЖКТ всасывается плохо. Проходит через гематоэнцефалический барьер. Применяют при инфекциях, вызванных гра+ кокками, устойчивыми к пенициллину, при энтероколитах. Токсичен, ототоксичен, нефротоксичен, может вызвать флебиты. Побочное действие: остановка сердца, приливы, снижение АД, шок, тошнота, сыпь, озноб, лекарственная лихорадка, некроз тканей в местах инъекций, боль в местах инъекций.

## 69. сульфаниламидные

Классификация: 1. Препараты, для резорбтивного действия (хорошо всасываются из ЖКТ)  
а) средней продолжительности 4-6 ч сульфадимезин, сульфазин, этазол  
б) длительного действия 12-24ч Сульфапиридазин, сульфадиметоксин  
в) сверхдлительного действия >7 дней Сульфален

2. препараты, действующие в просвете кишечника (плохо всасываются из ЖКТ) ФТАЛАЗОЛ

3. препараты для местного применения СУЛЬФАЦИЛ\_НАТРИЙ

Спектр действия широкий, включает бактерии-патогенные кокки, кишечная палочка, шигеллы, клостридии, хламидии, актиномицеты, простейшие- токсоплазмы, малярии. Механизм противомикробного действия сульфаниламидов связан с их конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислоты. В результате угнетается синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляются. При длительном применении развивается устойчивость. Механизм противомикробного действия С. п. связан с тем, что, проникая в микробную клетку, благодаря химич. сходству с парааминобензойной к-той, они вытесняют последнюю из реакции синтеза фолиевой к-ты, что приводит к задержке роста и размножения микроорганизмов.

**Сульфапиридазин**- оказывает противомикробное, бактериостатическое действие, то есть тормозит рост и размножение многих возбудителей инфекционных заболеваний. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, легко проникает во все органы и медленно выводится из организма. Применяется для лечения общих инфекционно-воспалительных заболеваний, таких как бронхит, тонзиллит, пневмония, отит (воспаление уха), используется при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей, кишечных инфекциях, холецистите, гнойных, раневых и хирургических инфекциях и др. Среди побочных эффектов при лечении сульфапиридазином можно отметить тошноту, рвоту, возможно появление головной боли. Иногда препарат повышает чувствительность кожи к солнечным лучам, в связи с чем могут появиться солнечные ожоги, возможно также появление кожных аллергических реакций. В ряде случаев может понизиться содержание лейкоцитов в крови (лейкопения) и появиться песок в моче (кристаллурия). **Противопоказания** нельзя применять сульфапиридазин при индивидуальной повышенной чувствительности к сульфаниламидам, при заболеваниях крови. Осторожно применять при нарушениях функции почек, печени, сердечной недостаточности, беременности.

**Фталазол**- Лечебное действие фталазола развивается в кишечнике. Он оказывает противомикробное бактериостатическое действие, то есть тормозит рост и размножение возбудителей кишечных инфекций. Препарат плохо всасывается из кишечника, поэтому лечебный эффект развивается в желудочно-кишечном тракте. Применяется для лечения дизентерии, гастроэнтеритов, энтероколитов, колитов и других инфекционно-воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Он применяется также для предупреждения гнойных осложнений при операциях на кишечнике. При применении фталазола осложнения крайне редки. Возможны аллергические реакции, о которых следует ставить в известность врача. Возможно развитие дисбактериоза в связи с подавлением нормальной микрофлоры кишечника. Противопоказано

применение фгалазола при индивидуальной непереносимости сульфаниламидных препаратов. Нельзя сочетать его прием с новокаином и анестезином, так как они снижают лечебные свойства сульфаниламидов

## 70. фторхинолоны

– производные хинолона, содержащие в структуре атомы фтора. Они являются высокоактивными антибактериальными средствами широкого спектра действия. Оказывают бактерицидное действие на гр-, в том числе на гонококки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы. Механизм антибактериального действия заключается в ингибировании бактериальных ферментов, что нарушает репликация ДНК и соответственно образование РНК. Все это препятствует росту и размножению бактерии. Хорошо всасываются из ЖКТ. Проникают в большинство тканей. Применяют при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, ЖКТ, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам. Привыкание относительно медленно. Побочные эффекты: диспепсические нарушения, кожные высыпания, аллергии, головная боль, головокружение, бессонница, фотосенсибилизация. Противопоказания: беременность, кормление, возраст до 18 лет.

**Моксифлоксацин**- высокая бактерицидная активность в отношении стрептококков, стафилококков, листерий, коринебактерий. Эффективен при инфицировании гр+ бактериями. Высоко активны в отношении хламидий, микоплазм, уреоплазм и анаэробных возбудителей. Хорошо всасываются из кишечника. Побочные эффекты: тошнота, диарея, головокружение.

**Нитрофураны**- используются преимущественно в качестве антисептиков для наружного применения, другие – в основном для лечения инфекции кишечника и мочевыводящих путей. Эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам.

**Фуразолидон** - применяют при кишечных инфекциях, а также при трихомонадном кольпите и лямблиозе. Вводят внутрь, интравагинально, ректально. Может вызывать диспепсические явления, аллергии.

**Фурадонин** – для лечения мочевыводящих путей. Назначают внутрь. Нарушает аппетит, тошнота, рвота, аллергии.

**Метронидазол** - Нитрогруппа молекулы, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, у некоторых видов анаэробов обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию. Показания: Урогенитальный трихомониаз (в т.ч. уретрит, вагинит), неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными. Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к производным нитроимидазола), лейкопения, нарушения координации движений, органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации. С осторожностью. Беременность (II-III триместры), лейкопения в анамнезе. Побочные эффекты: Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь. Местные реакции: ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера, ощущение жжения или учащенное мочеиспускание, вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов). Возможно развитие системных эффектов: изменение вкусовых ощущений, включая "металлический" привкус, головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, рвота, снижение аппетита, спастические боли в брюшной полости, запоры или диарея, окрашивание мочи в темный цвет, лейкопения или лейкоцитоз. После отмены препарата - развитие кандидоза влагалища

## 71/противовирусные препараты.

Синтетические средства 1. Аналоги нуклеозидов - ЗИДОВУДИН, АЦИКЛОВИР, ТРИФЛУРИДИН

2. производные пептидов-САКВИНАВИР

3. производные – МИДАНТАН, РЕМАНТАДИН

4. производное индолкарбоновой кислоты-АРБИДОЛ

5. производное фосфономуравьиной кислоты-ФОСКАРНАТ

6. производное тиосемикарбазона- МЕТИСАЗОН

Биологические вещества, продуцируемые клетками макроорганизма- ИНТЕРФЕРОН

*Противоретровирусные препараты* их применяют при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита СПИД. Саквинавир-Ингибирует протеазу ВИЧ, расщепление вирусных белков-предшественников в инфицированных клетках и образование активных белков, необходимых для окончательного формирования вирусных частиц, способных вызвать инфекционный процесс. Применение: Комбинированная терапия ВИЧ-инфекции в сочетании с противоретровирусными средствами. Противопоказания: Гиперчувствительность.

*Противогерпетические средства* нарушают синтез нуклеиновых кислот вируса. **Ацикловир-противовирусный препарат**, особенно эффективный в отношении вирусов простого **герпеса**, опоясывающего **герпеса** (лишай) и **ветряной оспы**. Противопоказания: Гиперчувствительность к ацикловиру или какому-либо другому компоненту препарата. Побочные эффекты аллергии, тошнота, понос и боли в животе, головных болей, утомляемости, истощения, сонливости, бессонницы и затруднения дыхания.

*Цитомегаловирусной инфекции.* **Ганцикловир** угнетает синтез вирусной ДНК. Вводят внутривенно и в полость конъюнктивы. Побочные эффекты: головная боль, психоз, судороги, анемии, аллергии.

*Противогриппозные средства* Все препараты этой группы защищают клетки человека от проникновения в них вируса гриппа, т.к. блокируют места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. На вирусы, проникшие внутрь клетки, они не влияют, поэтому их применяют для индивидуальной или массовой профилактики гриппа у лиц, находящихся в контакте с больными или в период эпидемии. Все препараты (кроме оксолина) назначают внутрь. Мидантан (адамантина гидрохлорид, амантадин, симметрел) - ингибирует высвобождение в клетке вирусного генома. Применяется для профилактики гриппа типа А. Ремантадин сходен по основным свойствам с мидантаном. Арбидол обладает противовирусной активностью по отношению к гриппу А и В, а также интерферогенной активностью. Применяется для профилактики и лечения гриппа. Препарат, оказывающий воздействие на респираторно-синцитиальный вирус, - рибавирин (рибамидил); он также эффективен при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и лихорадке Ласса. Против вируса натуральной оспы эффективен метасазон, который применяют также и при профилактике натуральной оспы.

Оксолин применяется для профилактики гриппа, при аденовирусном кератоконъюнктивите, герпетическом кератите, простом и опоясывающем лишае

## 72. Алкилирующие соединения

1. Хлорэтиламины- эмбихин, допан, циклофосфан.
2. этиленимины-тиофосфамид
3. производное метансульфоновой кислоты-миелосан
4. производные нитрозомочевин- ломустин, нимустин
5. триазины- дакарбазин, прокарбазин
6. соединения платины- цисплатин, карбоплатин

Взаимодействие алкилирующих веществ с ДНК нарушает ее стабильность, вязкость и впоследствии целостность. Это приводит к резкому угнетению жизнедеятельности клеток. Их способность к делению подавляется, клетки гибнут. Особенно выражено цитостатическое влияние в отношении быстропролиферирующих клеток.

**Циклофосфан**-сам не оказывает цитотоксического действия. В результате хим. превращений в печени из него образуются активные метаболиты, которые обеспечивают противоопухолевый эффект. Вызывает более или менее длительные ремиссии при гемобластозах, множественной миеломе. Можно применять при раке яичников, молочной железы, мелкоклеточной раке легкого. Вводят парентерально и энтерально.

**Цисплатин**- механизм связан со способностью проникать в клетку и взаимодействовать с ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает ее функционирование. Вводят внутривенно. Применяют его в основном в сочетании с другими противобластными препаратами при злокачественными опухолями яичка, раке яичника, мочевого пузыря, раке эндометрия. Препарат обладает выраженной активностью. Поражает канальцы почек, снижает слух, вызывает тошноту, рвоту, лейкопению, аллергии.

Антиметаболиты 1. Антагонисты фолиевой кислоты- МЕТОТРЕКСАТ

2. антагонисты пурина- МЕРКАПТОПУРИН

### 3. антагонисты пириимидина-ФТОРУРАЦИЛ, ЦИТАРАБИН

По химическому строению антиметаболиты лишь похожи на естественные метаболиты, но не идентичны им. В связи с этим они вызывают нарушение синтеза нуклеиновых кислот. Это отрицательно сказывается на процесс деления опухолевых клеток и приводит к их гибели.

**Метотрексат**- угнетает дигидрофолатредуктазу, это нарушает образование пуринов и тимидина, в результате чего угнетается синтез ДНК. Назначают при острых лейкозах, также используется в комбинированной терапии при раке молочной железы. Принимать внутрь и для парентерального введения. Выделяется почками в неизменном виде. Угнетает кроветворение, тошнота рвота. Поражает слизистую ЖКТ

### 73. Противоопухолевые антибиотики.

**Дактиномицин**- противоопухолевое, противомикробное, местно-некротизирующее. Механизм цитостатического эффекта до конца не изучен, важное значение имеет вмешательство в нормальную транскрипцию в процессе синтеза ДНК и РНК. Дактиномицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Медленно выводится из организма. **Показания к применению.** Опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, рак яичек и матки (эмбриональная тератокарцинома, хориокарцинома). **Противопоказания.** склонность к аллергическим реакциям, заболевания печени, почек, поражения пищеварительного тракта (при комбинированной лучевой терапии). Беременность, период кормления грудью, дети до 6 мес. **Возможные побочные явления.** Анафилаксия, тошнота, рвота, анорексия, диарея, слабость, лихорадка, миалгия, проктит, гипокальциемия, хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, алоpecia, кожная сыпь. Местно — некроз ткани.

**Ср-ва растительного происхождения. Колхамин**- применяют местно в мазях при раке кожи без метастазов. Злокачественные клетки погибают, а нормальные практически не повреждаются. Возможен раздражающий эффект (гиперемия, отек боль), При резорбтивном действии довольно сильно угнетает кроветворение, вызывают диарею, выпадение волос. **Винбластин**-рекомендуется при генерализованных формах лимфогранулематоза, широко используется в комбинированной химиотерапии опух. заболеваний. Механизм действия связан с блокадой тубулина и остановкой клеточного деления в метафазе. Внутривенно. Угнетает кроветворение, диспепсические явления, боли в животе. может быть причиной флебитов.

**Гормональные препараты и их антагонисты.** В основном используют: андрогены-тестостерона пропионат, эстрогены- синэстрол, фосфэстрол, кортикостероиды- преднизолон, дексаметазон.

**Фосфэстрол**-Механизм действия связан с блокадой тубулина и остановкой клеточного деления в метафазе, подавлении секреции гона-дотропинов и прямом ингибировании синтеза андрогенов, повышении связывания тестостерона белками плазмы крови. **Показания:** рак предстательной железы.

**Противопоказания:** пониженная свертываемость крови, склонность к геморрагиям, поражения печени.

**Побочные явления:** аллергическая реакция, тошнота, рвота, снижение аппетита, лихорадка, тремор и ухудшение общего состояния.

**Тамоксифена цитрат (нолвадекс)** - Обладает антиэстрогенным действием, связывается с эстрогенными рецепторами в тканях и блокирует действие гормонов. Эффективен при паллиативной терапии в запущенных случаях рака молочной железы у женщин в менопаузе и постменопаузе. **Показания:** опухоли молочной железы, ановуляторное бесплодие, прекращение лактации после родов, олигоспермия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность, патологические изменения в картине крови, тяжелая гиперкальциемия, беременность (а также период продолжительностью 3 месяца до планируемой беременности), кормление грудью. **Побочные явления** Возможны гиперемия, вагинальные кровотечения, зуд вульвы, нарушение менструального цикла, увеличение яичников, желудочно-кишечные расстройства, периферические отеки, спазмы в ногах, выпадение или ускоренный рост волос, сыпь, сухость кожи, лейкопения, нарушение зрения (катаракта, ретинопатия), усиление болей в опухоли, увеличение массы тела, головная боль, головокружение, психическая депрессия.

### 74.противотуберкулезные препараты. Классификация, механизм действия, показания, побочные эффекты.

А) синтетические ср-ва- ИЗОНИАЗИД, ЭТАМБУТОЛ

Б) Антибиотики- РИФАМПИЦИН, ЦИКЛОСЕРИН, СТРЕПТОМИЦИН

Классификация: 1 группа- наиболее эффективные- ИЗОНИАЗИД РИФАМПИЦИН

2 группа - средней эффективности- ЭТАМБУТОЛ, СТРЕПТОМИЦИН, ЭТИОНАМИД,ЦИКЛОСЕРИН

3 группа- умеренной эффективности- ПАСК, ТИОАЦЕТАЗОН

**Изониазид**- противотуберкулезный препарат. Высокая активность в отношении микобактерий туберкулеза, может влиять на возбудителя проказы. Бактериостатическое действие. Механизм действия связан с угнетением синтеза миколоевой кислоты в клеточной стенке *M.tuberculosis*. Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое - в стадии покоя. При монотерапии изониазидом к нему быстро (в 70% случаев) развивается устойчивость. Хорошо всасывается в ЖКТ. Вводят внутрь и ректально, внутривенно, внутримышечно. Используется при всех формах туберкулеза. Побочные действия: бессонница, головная боль, судороги, тошнота, рвота, запор, аллергии, психозы. Противопоказания: [Эпилепсия](#), перенесенный [полиомиелит](#), нарушения функций [печени](#) и [почек](#), выраженный [атеросклероз](#). Показания: Профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации (основной препарат) - только в сочетании с другими ПТП.

**Рифампицин**- антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M.fortuitum*), грамположительных кокков. Механизм действия: Обладает бактерицидным эффектом, является специфическим ингибитором синтеза РНК. Хорошо всасывается в ЖКТ, проходит через тканевые барьеры, эффект сохраняется 8-12 часов. Выделяется с желчью. Основное применение- лечение всех форм туберкулеза, быстро развивается устойчивость, поэтому лучше комбинировать с другими ПТП. Внутрь, внутривенно. Побочные эффекты: понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, головная боль, лихорадка, сыпь, зуд. Показания: Лечение туберкулеза, Лепра, Легионеллез. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость препарата. Тяжелые заболевания печени.

**Этамбутол**- Механизм действия: Активность этамбутола связана с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий. Препарат оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий, эффект развивается через 1-2 дня. Спектр активности: активен в отношении *M.tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий. Хорошо всасывается в ЖКТ, но не полностью. Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма. Побочные эффекты: головокружение, тошнота, рвота, сыпь, аллергия, нарушение зрения. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость, Катаракта, Диабетическая ретинопатия, Воспалительные заболевания глаз.

**Парааминосалицилат (ПАСК)**- Механизм действия: ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Бактериостатическое действие. Спектр активности: ПАСК активна только в отношении *M.tuberculosis*. Не действует на другие микобактерии. Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Метаболизируется в печени и частично в желудке. Экскретируется с мочой. Внутрь, внутривенно. Применяют при всех формах туберкулеза. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, сыпь. Противопоказания: Тяжелые заболевания почек и печени, Индивидуальная непереносимость препарата, Беременность, кормление грудью, лихорадка, артрит.

## **75. противопаразитарные, классификация, препараты, механизм действия, спектр активности, показания к применению, побочные эффекты.**

Классификация: 1) ср-ва, применяемые для профилактики и лечения малярии- ХИНГАМИН,ХИНИН

2)ср-ва, применяемые при лечении амебиаза-МЕТРОНИДАЗОЛ, ХИНГАМИН,ТЕТРАЦИКЛИНЫ

3)ср-ва, применяемые при лечении лямблиоза-МЕТРАНИДАЗОЛ, ФУАЗОЛИДОЛ, АКРИХИН

4) ср-ва, применяемые при лечении трихомоноза-МЕТРАНИДАЗОЛ, ТИНИДАЗОЛ, ТРИХОМОНАЦИД,ФУАЗОЛИДОН

5)ср-ва, применяемые при лечении токсоплазмоза-ХЛОРИДИН, СУЛЬФАДИМЕЗИН

6)ср-ва, применяемые при лечении балантидиоза-ТЕТРАЦИКЛИНЫ, МОНОМИЦИН, ХИНИОФОН

7)ср-ва, применяемые при лечении лейшманиозов-МЕТРОНИДАЗОЛ, СОЛЮСУРЬМИН

**Хингамин**-главное в его эффекте гематошизотропное действие,направленное на эритроцитарные формы плазмодиев. Механизм действия. Хингамин быстро вызывает гибель бесполой эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Действует также гамонтоцидно. Препарат хорошо и быстро всасывается и медленно выделяется из организма. Применяют для лечения острых проявлений всех видов малярии и химиопрофилактики. Спектр действия хингамина не ограничивается влиянием на малярийный плазмодий.

Он оказывает тормозящее действие на синтез нуклеиновых кислот, активность некоторых ферментов, иммунологические процессы. Препарат широко применяют при лечении коллагенозов (диффузные заболевания соединительной ткани): системной красной волчанки, склеродермии и особенно ревматоидного артрита, при котором он рассматривается как один из базисных препаратов. Обладает протозоцидным эффектом, который связан с блокированием синтеза нуклеиновых кислот, проявляет также медленно развивающуюся противовоспалительную активность, поэтому используется при некоторых ревматологических заболеваниях, а также фотодерматитах. Устойчивость развивается сравнительно медленно. Также амебицидное действие. Вводят внутрь, иногда парентерально. Побочные действия связаны с длительным применением в больших дозах. Проявляются дерматитами, диспепсическими явлениями, головокружением, нарушением зрения. Показания: Малярия, вызванная *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, а также чувствительными к хлорохину *P.falciparum* (лечение и профилактика). Внекишечный амебиаз. Ревматологические заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Фотодерматит. Противопоказания: Гиперчувствительность. Эпилепсия. Псориаз. Ретинопатия. Нарушения зрения.

**Метронидазол**- [противопротозойный](#) и [противомикробный](#) препарат. Губительно влияет на трихомонад, амёб, лямблий, неспорообразующие анаэробы. Внутрь, местно (интравагинально), внутривенно. Механизм действия: Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов. Показания: [трихомоноз](#) (в том числе хронический осложненный); [лямблиоз](#); [амебиаз](#) и амёбный абсцесс печени; инфекции, вызванные анаэробными бактериями (в том числе [перитониты](#), [абсцессы](#) брюшной полости и печени; эндометриты, абсцессы яичников и фаллопиевых труб, послеоперационные осложнения; [пневмония](#), эмпиема плевры, [абсцесс легкого](#); [менингит](#), абсцесс головного мозга; инфекции кожи; инфекции костей; [сепсис](#); эндокардит); Побочное действие: тошнота, рвота, головная боль, нарушение сна, нарушение зрения, обмороки, запор, диарея