

Лекция № 1.Тема: Клиническая фармакология, её задачи основные положения.

Выделению клинической фармакологии в отдельную дисциплину предшествовало накопление большого багажа знаний. Сначала это были сведения о фармакологическом действии препаратов у больных с различным течением того или иного заболевания.

Последние десятилетия прошлого столетия ознаменовались прогрессом медицинской техники, внедрением в практику врача различных биохимических, цитологических, микробиологических, иммунологических и других методов, произошло накопление громадного арсенала информации о действии лекарственных веществ в организме больного, их фармакокинетике, контроле эффективности и т.д. Во всех передовых странах мира были организованы лаборатории и кафедры клинической фармакологии. В 1974 году вышло письмо Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) „О признании Клинической Фармакологии как самостоятельной медицинской науки”. Его появление и стало датой рождения КФ в СССР и в России.

КФ – это наука, которая занимается изучением лекарственных средств в применении к человеку. КФ состоит из двух основных частей: **фармакологии** (которая состоит из **фармакокинетики** и **фармакодинамики**) и терапевтической оценки ЛС.

Фармакодинамика– изучает действие ЛС на организм;

Фармакокинетика – изучает всасывание, распределение, превращение и выведение лекарственных средств;

Терапевтическая оценка ЛС –включает в себя официальные контролируемые терапевтические исследования, наблюдение за эффективностью и нежелательными эффектами ЛС.

Задачи КФ

- Организация и проведение клинических испытаний новых и старых ЛС;
- Разработка методов эффективной и безопасной фармакотерапии;
- Организация информационно-консультативной работы в ЛПУ (лечебно-профилактических учреждениях), аптеках и среди населения; обучение студентов, врачей и провизоров.

В настоящее время неуклонно растет количество новых ЛС, выпускаемых мировой фармацевтической промышленностью. При этом зачастую необоснованно и бесконтрольно назначают ЛС, что приводит к развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений, снижающих эффективность лечения. По этому каждый медицинский работник должен владеть достаточными знаниями Клинической фармакологии.

ЛС – это препараты, разрешенные Фармакологическим и Фармакопейным комитетами в нашей стране.

Классификация ЛС основана на следующих принципах:

1) лечебное применение ЛС (антиаритмические, антиангинальные и т.д.)

2) механизм или место действия:

- молекулярный - блокаторы рецепторов (адреноблокаторы), ингибиторы ферментов (ангиотензинпревращающий фермент) и т.д.
- молекулярная структура (гликозиды, барбитураты);

Названия (номенклатура) ЛС могут быть трёх видов:

1) полное химическое название – врачами не используется. Используют в специальных справочниках, аннотациях к препаратам;

2) непатентованное (международное) название – единое, официально принятое в фармакопеях разных стран (например: пропранолол, верапамил);

3) патентованное (коммерческое) название – его присваивают фармацевтические фирмы. Это название является коммерческой собственностью, торговой маркой этих фирм (для верапамила – финоптин);

Лекарственные формы

В зависимости от способа введения различают:

- сублингвальные, аэрозоли, буккальные, пероральные, парентеральные, трансдермальные.

Фармакотерапия – учение о лечении болезней с помощью ЛС. Она включает в себя :

- **этиотропную терапию** – когда лечебное действие направлено на причину болезни;

- **патогенетическую терапию** – когда лечебное действие препарата направлено на устранение или ослабление механизмов развития болезни;

- **симптоматическую терапию** – когда действие препарата направлено на устранение или ослабление отдельных симптомов болезни;

Фармакопрофилактика – учение о предупреждении болезней с помощью ЛС. Профилактическую терапию проводят для предупреждения заболевания (вакцины, сыворотки, противовирусные средства, антисептики, дезинфицирующие препараты).

Лекция №2. Тема: Фармакокинетика.

Одним из разделов клинической фармакологии является **фармакокинетика**, которая отвечает на вопрос: «Что происходит с лекарственным веществом в организме, каким изменениям оно подвергается?» Фармакокинетика изучает несколько взаимосвязанных процессов:

- абсорбция;
- распределение;
- биотрансформация;
- выведение (экскреция) лекарственных веществ.

При всасывании происходит проникновение лекарственных средств через клеточные мембраны посредством диффузии, фильтрации активного транспорта и пиноцитоза.

Фармакокинетика изучает несколько взаимосвязанных процессов:

- абсорбция;
- распределение;
- биотрансформация
- выведение (экскреция) лекарственных веществ.

Абсорбция – всасывание лекарственных средств – процесс поступления ЛС (лекарственного средства) из места введения в кровь.

Различают пути введения лекарственных средств:

I. Без нарушения целостности кожных покровов:

- а) перорально (через рот);
- б) сублингвально и букально
- в) ректально
- г) ингаляционно
- е) трансдермально (мази)
- ж) местно (влажные капли).

II. С нарушением целостности кожных покровов (инъекционный):

- подкожно
- внутримышечно
- внутривенно
- внутриартериально
- в полости плевры, брюшины, суставов и интралимбально
- в желудочки мозга

При всасывании происходит проникновение лекарственных средств через клеточные мембраны посредством диффузии, фильтрации активного транспорта и пиноцитоза.

Диффузия – ее называют чаще пассивной – это прохождение лекарственных средств через водяные каналы в мембране, из большей концентрации в сторону меньшей. К примеру, лекарственные средства принятое «регос» - из желудка лекарственное средство, где большая концентрация, попадает в кровь, где еще нет лекарственных средств.

Фильтрация – проникновение лекарственных средств через поры в клеточной мембране из-за разности гидростатического давления по обе ее стороны. В основном так проникают лекарственные средства малых размеров (из-за небольшого диаметра пор в клеточных мембранах).

Активный транспорт – проникновение через поры с помощью молекулоносителя (жиров, аминокислот, белков и др.).

Пиноцитоз – поглощение клеточными мембранами жидких лекарственных средств с образованием вакуолей (пузырьков).

2. Распределение лекарственных веществ. Лекарственные средства, попав в кровоток, разносятся по тканям. На распределение лекарственных веществ существенно влияют биологические барьеры:

- Стенка капилляра
- Клеточные мембраны
- Гематоэнцефалический барьер
- Плацентарный барьер

Через гематоэнцефалический барьер хорошо проходят липофильные соединения (хорошо растворимые в липидах), плохо проходят полярные соединения.

3. Биотрансформация - после попадания в системный кровоток и ткани лекарственное средство подвергается различным превращениям. Существует два вида **биотрансформации**:

- метаболическая трансформация – химические превращения лекарственных средств в результате окисления, восстановления, гидролиза.

- конъюгация – это биосинтетический процесс, когда к лекарственному веществу или его метаболитам присоединяются ряд химических групп или молекул эндогенных соединений.

Главный орган биотрансформации – печень. Здесь большинство лекарственных веществ подвергается биотрансформации под влиянием ферментов, которые называются микросомальными ферментами. При этом препараты превращаются либо в неактивные, либо в активные метаболиты.

4. Следующий этап – **экскреция** – когда лекарственные вещества выводятся из организма после частичного или полного превращения или выводятся в неизменном виде. Пути выведения – с мочой, потом, желчью, калом, слезой и т. д.). Через легкие выводятся этанола, средства для ингаляции наркоза.

Основные фармакокинетические параметры

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – показатель, который характеризует время, в течение которого в результате обменных процессов и выведения из плазмы крови исчезает половина введенного лекарственного средства.

Период полураспределения – время, которое необходимо для достижения равной концентрации препарата в крови и в тканях (т.е. по 50% от введенного лекарственного вещества и в крови и в тканях).

Объем распределения препарата отражает степень его захвата тканями из плазмы крови.

Общий клиренс препарата показывает скорость очищения организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный и внепочечный клиренс, которые отражают выведение ЛВ с мочой и другими путями.

Биодоступность – показатель, который характеризует степень всасывания лекарственного средства из места введения в системный кровоток и накопления в нём терапевтически значимой концентрации, а также скорость, с которой этот процесс происходит. Различают абсолютную и общую биодоступность.

Абсолютная биодоступность – это часть дозы ЛВ, которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.

Общая биодоступность – это часть принятой внутрь дозы ЛВ, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде метаболитов, которые образовались в процессе всасывания.

Биоэквивалентность – этот показатель стал необходим для сравнения одинаковой концентрации вещества препаратов – генериков (дженериков), чтобы обнаружить существенные различия в терапевтической эффективности и безопасности этих препаратов. Лекарственные препараты называют биоэквивалентными, если они в сравниваемые интервалы времени обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма.

Факторы, количественно и качественно изменяющие эффект лекарственных средств

- Физиологические факторы:
 - дети более чувствительны к изменениям водного, электролитного обмена и кислотно-щелочного баланса; пожилые больные могут необычно реагировать из-за нарушений распределения, инактивации и выведения препарата вследствие возрастных анатомических и физиологических изменений в организме;
 - Пол – женщины, особенно во время беременности, могут быть более чувствительными к ЛС;
- Особенности индивидуальной фармакокинетики ЛС;

- Время выведения ЛС в зависимости от приёма и характера пищи, влияния факторов внешней среды;
- Генетические факторы, влияющие на биологическую усвояемость и эффективность ЛС;
- Лекарственное взаимодействие при приёме нескольких препаратов;
- Сопутствующие патологические изменения в органах;
- Чувствительность больного к ЛС;
- Приверженность больного к лечению;

Лекция №3. Тема: Фармакодинамика

Фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий действие лекарственных средств на организм и фармакологические эффекты, которые они вызывают в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии.

Выделяют следующие **механизмы** действия лекарственных средств:

- *действие на специфические рецепторы;*
- *влияние на активность ферментов;*
- *физико-химическое действие на мембраны клеток;*
- *прямое (цитотоксическое) воздействие.*

В зависимости от **действия на специфические рецепторы** лекарственные средства разделяют на:

- **агонисты** – лекарственные средства, возбуждающие или повышающие активность рецепторов;

- **антагонисты**– лекарственные средства, препятствующие действию специфических агонистов или блокирующие их. Антагонизм в свою очередь может быть **конкурентным** (если ЛС конкурирует с агонистами за одни те же специфические рецепторы, при этом блокаду рецепторов, вызванную конкурентным антагонистом, можно устранить, назначив большую дозу агониста – вспомним антидеполяризующие курареподобные средства. Чтобы прекратить действие тубокурарина нужно ввести прозерин) и **неконкурентным** - когда ЛС занимает другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору. Количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы. Это зависит от возраста, патологического процесса, повреждения тканей.

- **лекарственные средства, обладающие одновременно функцией и агонистов и антагонистов**, что зависит от исходной функциональной способности рецепторов. Это холиноблокаторы, например атропин, адреноблокаторы (слово блокатор и литик – это синонимы, обозначают одно и то же действие).

Влияние на активность ферментов – лекарственные средства могут угнетать или повышать их активность.

Физико-химическое воздействие на мембраны клеток – некоторые лекарственные средства изменяют транспорт ионов через мембрану клетки. Это имеет значение для деятельности

клеток нервной и мышечной системы. При этом нарушается проведение нервных импульсов через синапсы, что ведёт к подавлению электрической активности клеток (например противосудорожные препараты).

Прямое химическое воздействие – ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими внутриклеточными молекулами или структурами. Это приводит к нарушению жизнедеятельности клеток. Такое действие оказывают антибактериальные препараты, противовирусные, цитостатические средства.

Прямое **цитохимическое** действие – лекарственные средства нарушают жизнедеятельность клеток (противовирусные, цитостатические лекарственные средства).

Избирательность действия ЛС

Селективность – способность оказывать определённый желаемый эффект и не вызывать другие нежелательные влияния благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов. ЛС с низкой избирательностью действия оказывают отрицательное влияние на многие ткани, органы или патологический процесс. Например, морфин. Он является наркотическим анальгетиком, он также угнетает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, вызывает рвоту, запор, бронхоспазм. Противоопухолевые средства повреждают не только быстро делящиеся клетки опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника, провоцируя тяжёлые нежелательные реакции. Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем выше доза, тем менее избирательно действие ЛС. Например, селективные β_1 -адреноблокаторы преимущественно влияют на миокард, но при увеличении дозы они влияют и на β_2 -адренорецепторы, которые находятся в бронхах, сосудах, поджелудочной железе, вызывая нежелательные реакции (бронхоспазм, сужение сосудов).

Виды доз

- **минимальная терапевтическая** – наименьшее количество лекарственного средства, которое способно вызвать минимальный лечебный эффект;

- **высшая разовая доза** – предельно допустимая доза ЛС, разрешенная для одного приема;
- **высшая суточная доза** - предельно допустимая доза ЛС, разрешенная для приема в течение суток;
- **максимальная терапевтическая доза** – это предельно допустимая доза лекарственного вещества, разрешенная для приема в течение суток – высшая суточная доза.
- **Токсическая доза** – количество лекарственного вещества вызывающая отравление без смертельного исхода.
- **Смертельная доза** – доза, прием которой приводит к смерти.
- **Разовая доза** – количество лекарственных средств на один прием. На разовые дозы разделяют суточные дозы токсических лекарственных средств или тогда, когда надо создать определенную концентрацию.

Дозовый режим – величина дозы (разовой или суточной) и частота применения лекарственных средств в течение суток.

Широта терапевтического действия – диапазон между минимальной терапевтической дозой и минимальной токсической дозой. Чем больше широта, тем легче дозируется лекарственное действие, он менее токсичен.

Принципы дозирования ЛС

При определении доз ЛС принимают во внимание возраст больных. Высшая разовая доза и высшая суточная доза ядовитых и сильнодействующих веществ для больных разных возрастных групп приведены в соответствующих таблицах Государственной фармакопеи. Для остальных ЛС дозы рассчитываются исходя из дозы для взрослого, которую принимают за единицу. Для пациентов старше 60 лет дозу ЛВ (кроме антибиотиков,

сульфаниламидов и витаминов) уменьшают до $2/3$ или $1/2$ дозы взрослого. Для применения ЛС новорожденным отечественными учеными разработано несколько схем для расчёта доз ЛС с учётом массы его тела, возраста, функционального состояния и других параметров.

Влияние индивидуальных особенностей организма на действие ЛС

- Чувствительность к ЛС в детском (особенно у новорожденных) и пожилом возрасте повышается
- При генетической недостаточности тех или иных ферментов действие ЛС изменяется (оно может длиться дольше, так как дольше инактивируется)

В зависимости от времени суток действие веществ может изменяться количественно и качественно.

- морфин более активно действует в начале второй половины дня.
- Этиловый спирт при однократном применении угнетает активность печёночных ферментов и замедляет биотрансформацию барбитуратов, таблетированных сахароснижающих средств и др. При длительном применении этилового спирта активность ферментов, которые участвуют в лекарственном метаболизме, увеличивается, а эффективность фармакотерапии многими лекарственными средствами уменьшается. Курение повышает скорость метаболизма многих ЛС, что ухудшает их фармакотерапию.

Виды действия ЛС

Во времени действия препарата различают

- Латентный период – время с момента приёма препарата до начала его терапевтического действия;
- Период максимального действия ЛС – время, в течение которого терапевтический эффект проявляется в максимальной мере;

- Время удержания эффекта – показатель, который определяет частоту и длительность приёма препарата. Этот показатель связан с особенностями фармакокинетики препарата;
- Время последствия ЛС – время после прекращения приёма препарата, в течение которого в организме сохраняются функциональные изменения, вызванные его действием

Виды взаимодействия ЛС

1. **Синергизм** – усиление действия, но и лечебного и побочного:

- **сенситизация** – при приёме нескольких препаратов, обладающих неоднотипными механизмами действия, усиливается фармакологический эффект только одного препарата, входящего в данную комбинацию.

- **суммационный синергизм**:– суммируется эффект всех лекарственных средств, входящих в данную комбинацию ($1+1=2$)

- **потенцированный**:–при этом фармакологический эффект комбинации больше математической суммы фармакологических каждого препарата, входящего в данную комбинации ($1+1=3$) , т.е. действие усиливается в 1,5 раза;

- **аддитивный**: вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше, чем эффект каждого отдельного препарата, входящего в комбинацию, но меньше математической суммы их эффектов ($1+1=1,75$).

2. **Антагонизм** – взаимное ослабление фармакологического действия при одновременном применении нескольких ЛС.

Учитывая **качественные стороны** фармакодинамики фармапромышленность создает препараты:

- **с избирательным действием** (селективным);

- **комбинированные** лекарственные средства, когда в 1 таблетке совмещены 2 препарата (например триампур – мочегонное, энап-Н и др.);

- **пролонгированные** препараты (сустак, натронг и др.), когда лекарственные средства покрываются оболочкой или специальными химическими соединениями, тогда лекарственное средство медленно освобождается, оказывая длительно фармакологическое действие (в течение суток – сальмотерол).

Токсическое или побочное действия лекарственных средств разделяют на:

- органотоксическое (нейротоксическое, гепатотоксическое, нефротоксическое и др.);

- диспептическое;

- аллергическое;

- эмбриотический – возникает в первые 3 недели после оплодотворения под действием барбитуратов, сульфаниламидов, гормонов, никотина и т.д. Зародышевая клетка погибает.

- тератогенный эффект – возникает в период с начала 4-й и до конца 10-й недели беременности. Возникают аномалии внутренних систем и органов;

- фетотоксическое воздействие – реакция созревающего или уже зрелого плода на ЛС, которые могут стать причиной тяжёлой патологии и даже гибели плода.

- канцерогенное;

- побочное действие, связанное с фармакологическими свойствами лекарственных средств (например неселективные β -

адреноблокаторы снижают тонус мускулатуры сосудистой стенки, но повышают тонус гладкой мускулатуры бронхов, вызывая

бронхоспазм. При лечении ГБ снижается АД, но появляется бронхоспазм, как побочное проявление);

- передозировка лекарственных средств;

- **синдром кумуляции** - накопление лекарственных средств из-за нарушения вывода продуктов метаболизма

- **синдром «отмены»**, после отмены лекарственных средства возвращаются симптомы болезни;

- **синдром «обкрадывания»**;

- **синдром «рикошета»** - противоположный эффект, «мимо цели»;

- **лекарственная зависимость** (наркотики);

- **лекарственная устойчивость, резистентность** – отсутствие эффекта от применения лекарственного средства;

- **идиосинкразия** – полная непереносимость лекарственных средств, обусловленная дефицитом обезвреживающих ферментов в организме на генетическом уровне. Причем эта реакция наступает уже после первого приема лекарственных средств, в отличие от **аллергических** реакций, когда необходима **сенсibilизация** – на первый **прием возникает** в организме комплекс антиген-антитело, а на повторный прием развивается аллергическая реакция.

Токсическое действие может быть **обратимым** – после отмены препарата деятельность органов и систем восстанавливается и **необратимым**, когда изменения вызывают деструкцию – гибель клеток тканей.

Различают:

- **резорбтивные** действия лекарственных средств, когда оно попадает в кровь и оказывает общее действие на организм, оно может быть **прямым** – действует прямо на ткань, орган – или **косвенным** – например рефлекторным (отхаркивающее действие на кашлевый центр термопсиса).

В последние годы выделяют **избирательное** (селективное) действие – действие – действует на определенный орган или систему или рецепторы (например селективные β -адреноблокаторы).

Виды фармакотерапии:

1. **Этиотропная** – воздействие на причину болезни (например антибактериальные лекарственные средства при пневмонии)

2. **Патогенетическая** – устранение или ограничение патологического процесса, вызвавшего заболевания (например кетотифен при бронхиальной астме тормозит выделение из тучных клеток гистамина и приступ астмы не развивается).

3. **Симптоматическая** - направлена на устранение симптомов заболевания (например применение анальгетиков,

Лекарственные средства и беременность

В течение беременности выделяют критические периоды, когда эмбрион и плод уязвимы для воздействия лекарственных средств:

1. С момента зачатия по 10-й день – гибель плода ;

2. 11-го по 28-й день – (период органогенеза) – **тератогенное воздействие**.

3. С начала 4-й по начало 9-й недели – риск задержки развития роста плода (без развития уродств) – **фетотоксический эффект**.

4. С 9 недели до окончания беременности – вызывают нарушение функции органов и систем ребёнка в постнатальном периоде.

5. Период, непосредственно предшествующий родам. При неоправданном применении ЛС в этот период может ухудшить течение неонатального периода (от момента рождения до 28-го дня жизни).

Лекарственные средства по воздействию на плод разделяется на следующие группы:

I группа – **высокого риска** (гибель плода, тератогенное воздействие);

- иммунодепрессанты (азатиоприн);
- антибиотики цефалоспоринового ряда;
- цитостатики (метотрексат);
- противоопухолевые;
- противогрибковые (длительного приема и общего действия).

II группа – **значительного риска** (тератогенное воздействие, выкидыши);

- нейролептики (аминазин);
- препараты лития (оксидбутират);
- антипаркинсонические;
- противосудорожные;

- нестероидные противовоспалительные (напроксен);
- глюкокортикоиды постоянного применения;
- антикоагулянты непрямого действия;
- иодиды;
- антибиотики-аминогликозиды и рифампицин.

III группа – **умеренного риска**:

- антидепрессанты типа амитриптилина;
- транквилизаторы типа мепробомата;
- эстрогены;
- сульфаниламиды;
- метронидазол (трихопол).

Остальные лекарственные средства оказывают также побочные действия:

- Противосудорожные – препарат выбора при лечении неотложного состояния у беременной – эклампсии (раствор магния сульфата) может вызвать у новорожденного остановку дыхания, летаргию.

- Наркотические анальгетики (при обезболивании родов) могут вызвать у новорожденного вялость, заторможенность (особенно морфин);

- Мочегонные тиазидового ряда вызывают брадикардию плода и мертворождаемость, поэтому беременным не назначается, лучше малые дозы фуросемида.

- Противорвотные (дипразин, метаклопрамид) применять только в поздние сроки.

Безвредны для плода на протяжении всей беременности – хлорид калия, препараты железа, трийодтиронин, поливитамины, инсулин.

Лекарства и кормление грудью

Ребёнку с молоком поступает 1%- 2% дозы лекарственного препарата, принятого матерью, но и они могут оказывать повреждающее влияние на новорожденного.

Концентрация лекарственных средств зависит от степени связывания его с белками. Связанные с белками остаются в плазме крови кормящей женщины. Лекарственные средства, растворяющиеся в липидах (жирах) - концентрируются в молоке: цефалоспорины – до 20%, теофиллин – 70 %. Хорошо проникает в молоко тетрациклин, сульфаниламиды, литий, мепробамат, аспирин и др.

Лекарственные средства могут вызывать у новорожденного:

- аллергические реакции;
- подавление функции костного мозга (левомицетин);
- деструкцию щитовидной железы (радиоактивный йод);
- нефрит, гепатит - препараты золота;
- диарею -слабительные препараты;
- подавляют лактацию оральные комбинированные контрацептивы.

Поэтому женщине не следует принимать вышеназванные лекарства или прекратить кормить ребенка (перевести на

искусственное вскармливание), если лекарственные средства нужны по жизненным показаниям.

Другие лекарственные средства рекомендуется принимать сразу после кормления и к моменту следующего кормления оно выведется из организма матери, лучше принимать лекарственные средства во кормления, тогда концентрация совсем мала.

Молоко матери нередко используется для лечения детей первых месяцев жизни (например мать принимает настой мяты – ребенок спокойно спит, для лечения гипотиреоза у ребенка мать принимает повышенную дозу левотироксина).

Фармакогенетика

Изучает генетические основы чувствительности организма человека к лекарственным средствам.

Фармакоэкономика

Стоимость назначенного лечения должна быть сопоставимой с доходами конкретного пациента и его семьи. Однако экономический аспект проблемы может быть решен, когда лекарственные средства будут производиться у нас в стране, а не покупать за доллары и евро за границей.

Лекция №4. Тема: Основные группы антиангинальных лекарственных средств

Антиангинальные препараты.

Основные классы применяемых на современном этапе антиангинальных средств следующие:

1. нитраты;

2.β – адреноблокаторы;

3. антагонисты ионов кальция;

4. дезагреганты, антикоагулянты, фибринолитики.

Для лечения стабильной стенокардии эти группы назначаются как в различных сочетаниях (1+2+3+4; 1+2+3; 2+3; 1+3), так и в качестве монотерапии при начальных стадиях заболевания.

1. Нитраты

В настоящее время используются три группы нитратов:

- группа нитроглицерина (нитро мак, сустак, нитронг, нитрогранулонг);
- группа изосорбит-динитрата (кардикет, изо мак ретард, нитросорбид);
- группа изосорбида моонитрата(мно мак, моночинкве ретард, оликард 40 ретард);

Основной механизм действия: нитроглицерин является преимущественно венозным дилататором, вызывает снижение венозного возврата крови к сердцу, т.е. снижает перенагрузку, тем самым оказывает антиангинальный эффект

В клинике применяются следующие лекарственные формы нитратов:

1. таблетки (или капсулы) для приёма под язык;
 2. таблетки для приёма внутрь (пролонгированные);
 3. инфузионные формы;
 4. аэрозоли;
 5. буккальные пластинки;
 6. трансдермальные пластыри и мази.
1. Таблетки нитроглицерина для приёма под язык по 0,5 мг, капсулы масляным раствором нитроглицерина созданы для

купирования приступов стенокардии. Их принимают под язык с интервалом рассасывания в 3-5 минут не только при первых признаках дискомфорта в области сердца, но и для профилактики ангинозной боли в ситуациях, которые, по опыту больного, могут её спровоцировать (например, при выходе на морозную улицу). Следует помнить, что нитроглицерин обладает чрезвычайно коротким периодом полураспада, равным 5 минут (начинает действовать через 1-2 минуты).

При назначении нитроглицерина необходимо дать больному соответствующий инструктаж:

- принимать *нитроглицерин* следует в самом начале приступа и при боли любой интенсивности;
- если боль не купировалась в первые 5 минут, допускается приём ещё одной таблетки или затем через 5 минут - ещё одной;
- если боль не купируется в течение 20 минут, необходимо вызвать специализированную кардиологическую бригаду;
- в течение дня можно принимать столько таблеток *нитроглицерина*, сколько будет приступов стенокардии;
- лучше всего принимать *нитроглицерин* сидя, так как при первом приёме может наступить ортостатическая гипотония, а в полусидячем положении часть крови депонируется в нижних конечностях;
- необходимо правильно хранить нитроглицерин: на свету он разлагается, ватная пробка может адсорбировать часть препарата;
- хранить препарат следует не более 1-2 месяцев после вскрытия упаковки с таблетками;
- важно предупредить больного о возможных наиболее частых побочных эффектах *нитроглицерина*.

Побочные эффекты нитроглицерина:

- *Головная боль*, обусловленная расширением мозговых вен, которые растягивают мозговую оболочку, богатую болевыми рецепторами. Через 1-2 недели может пройти самостоятельно. Для коррекции боли можно применить валидол, парацетамол и другие анальгетики.
- *Толерантность (устойчивость)* может развиваться при длительном приёме. Для профилактики необходимо отмена на короткое время препаратов нитроглицерина.
- *Тахикардия, снижение АД.* Чтобы этого избежать необходимо индивидуально подбирать дозу.

Большинство коронаролитиков вызывает «синдром обкрадывания», то есть кровь из зоны ишемии оттекает в расширенные препаратом другие сосуды сердца, ещё более обедняя ишемизированную зону кислородом и питательными веществами.

. Наиболее популярны лекарственные **формы нитроглицерина для приёма внутрь** – пероральные пролонгированные препараты (*сустак, нитронг, нитросорбит, нитрогранулонг*). Это препараты с продлённым до 3-5 часов фармакологическим действием.

Показания к применению: Применяют для купирования приступов стенокардии или перед физической или эмоциональной нагрузкой.

3. **Инфузионные формы:** нитроглицерин (нитро, нитро мак, перлинганит) в растворе: нитроглицерин в виде раствора в концентрации 10мг/мл по 5 мл в ампуле. Его растворяют в растворе декстрозы 50мг/мл или натрия хлорида 9мг/мл и вводят внутривенно капельно медленно под контролем АД.

4. В последние годы начали использовать **аэрозольные формы** – *изокет, аэросонит, изомак-спрей, мононит*; которые действуют в 2 раза быстрее, чем таблетка нитроглицерина, принятая под язык. Их эффект продолжается до 4-5 часов, а у *мононита* – даже 12

часов. Недостаток аэрозолей: могут разрушать озоновый слой атмосферы за счёт входящего в них фреона.

Показания к применению: купирование приступов стенокардии. Струю аэрозоля направляют под язык, нажимают на клапан баллончика 1-2- раза.

5. Буккальные пластинки:

Они в виде полимерной пластинки наносятся на область десны. При этом происходит медленное всасывание препарата. Применяют для купирования приступов стенокардии.

7. Трансдермальные формы нитроглицерина - пластыри и диски, мазь Их трудно дозировать. В настоящее время используются реже в связи с выявленными недостатками: нестабильной биодоступностью, раздражением кожи, отсутствием стабильного эффекта в течение суток. Могут применяться для профилактики приступов стенокардии.

Основными противопоказаниями для назначения нитратов являются:

- выраженная гипотония;
- геморрагический инсульт;
- закрытоугольная глаукома.

Группа изосорбида динитрата: изосорбида динитрат (изо мак в таблетках для приема внутрь, для сублингвального приёма, для жевания, в виде аэрозоли. Нитросорбид, изодинит изокет, кардикет для приёма внутрь). Существуют также таблетки и капсулы изосорбида динитрата пролонгированного действия (изокет ретард, кардикет ретард, Изо Мак ретард и т.д.

Показания к применению: предупреждение приступов стенокардии, лечение больных с сердечной недостаточностью,

особенно при повышении давления в малом круге кровообращения.

Группа изосорбида мононитрата

Мономак, монокинкве, изомонат, монизид, элантан и др.

Показания к применению: предупреждение приступов стенокардии.

2. β -адреноблокаторы.

Принцип действия β -блокаторов

Гормон адреналин увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. Действие β -блокаторов заключается в том, что они блокируют β -адренорецепторы, “заслоняя” сердце от воздействия адреналина и других “разгоняющих” гормонов. В результате работа сердца облегчается: оно сокращается реже и с меньшей силой, кровяное давление понижается.

β -адренорецепторы расположены в миокарде (β_1); сосудах, бронхах, кишечнике, матке (β_2), жировой ткани (β_3).

β -адреноблокаторы делятся на селективные (действующие на β_1) и неселективные (действующие на β_1 и β_2).

Кардиоселективные β -адреноблокаторы воздействуют только на сердце, уменьшая частоту сердечных сокращений, сократимость и напряжение миокарда. К ним относятся: атенолол, бисопролол, бетаксолол (Локрен), метопролол (Корвитол, [Эгилок](#)), талинолол ([Корданум](#)).

Неселективные β -адреноблокаторы – это пропранолол, окспренолол, тимолол, соталол, надолол. Они аналогично действуют на частоту сердечных сокращений и артериальное

давление, но обладают массой нежелательных воздействий на другие органы, поэтому:

- 1) могут вызвать бронхоспазм у лиц, страдающих бронхиальной астмой;
- 2) усиливают секрецию пищеварительных желёз, ограничивающих их применение при патологии желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, колиты и т. п.);
- 3) пролонгируют сахароснижающий эффект инсулина, что запрещает их использование при сахарном диабете.

Все β -адреноблокаторы обладают следующими побочными эффектами:

1. ухудшение почечного кровотока;
2. ухудшение липидного спектра крови;
3. брадикардия;
4. артериальная гипотензия;
5. обострения бронхиальной астмы;
6. вызывают синдром «отмены», проявляющийся в тахикардии, повышении потребности сердца в кислороде после резкой отмены β -блокаторов, грозящими осложнениями вплоть до инфаркта миокарда, гипертонического криза. Поэтому необходимо постепенное снижение дозы перед отменой 50% в 3 дня. Назначают β -блокаторы так же постепенно, под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений, через 5 дней повышая дозу. Рационально сочетание препаратов этой группы с нитратами, которые вызывают тахикардию.

3. Блокаторы медленных кальциевых каналов

Это самые эффективные, антиангинальные препараты на сегодняшний момент. Они блокируют каналы, обеспечивающие

медленное поступление ионов кальция через мембраны миофибрилл.

Фармакодинамика:

- 1) снятие спазма коронарных артерий без синдрома «обкрадывания»;
- 2) общая вазодилатация, т. е. снижение периферического сопротивления и артериального давления;
- 3) нормализация расслабления миокарда в диастолу, что уменьшает потребление кислорода миокардом;
- 4) антиаритмическое действие;
- 5) усиление почечного кровотока.

Наиболее часто применяемые антагонисты кальция:

- *верапамил (изиптин, финоптин)* – применяют для лечения ИБС. Оказывает противоаритмическое действие, увеличивает диурез;
- *дилтиазем (кардил)* – применяют для лечения ИБС и профилактики приступов стенокардии;
- *нифедипин (коринфар, кордафен, адалат, кордафлекс)* – расширяет коронарные сосуды. Обладает слабой антиаритмической активностью и снижает диастолическое АД;
- *амлодипин (амловас)* – расширяет сосуды и снижает АД. Назначают для лечения стабильной и вазоспастической стенокардии.

Все антагонисты ионов кальция оптимально комбинировать с нитратами.

Антагонисты ионов кальция предпочтительно назначать в случаях сочетания стенокардии с гипертонической болезнью (снижают давление), с некоторыми аритмиями, при сопутствующих заболеваниях сосудов (расширяют их). Они практически не нарушают углеводного обмена, поэтому их можно использовать при сахарном диабете. Кроме того, они обладают

бронхорасширяющим эффектом, поэтому показаны при сочетании стенокардии с обструктивными болезнями лёгких.

Побочные эффекты:

- брадикардия и угнетение атрио-вентрикулярной проводимости (более характерно для верапамила)
- гипотония;
- покраснение лица и верхней части грудной клетки, отёчность нижних конечностей, тахикардия (нифедипин).

Нельзя назначать с β -адреноблокаторами.

4. Дезагреганты, антикоагулянты, фибринолитики.

Фармакодинамика: улучшение реологических свойств крови, улучшение кровоснабжения миокарда.

- *Ацетилсалициловая кислота* назначается в дозе 0,125 в сутки, либо 0,5 два раза в неделю.
- *Курантил* по 1 таблетке 3 раза в день.
- *Гепарин* по 15-20 тыс. ед. в сутки при терапии в стационаре. **тиклид**
- *Папаверин*, *ибуклин* так же улучшают микроциркуляцию крови.
- *Трентал*, *компламин*, *сермион*, *циннаризин*, *пироксикам*, *аминолон* предпочтительно назначать пожилым людям с сопутствующими цереброваскулярными нарушениями.
- *Актилизе (алтеплаза)* – приводит к растворению фибринового сгустка. Следует применять сразу после возникновения симптомов острого инфаркта миокарда или эмболии лёгочной артерии. Актилизе в асептических условиях следует растворять в воде для инъекций до концентрации 1 мг актилизе на 1 мл воды и вводить в/в медленно. При инфаркте миокарда 100 мг в течение трёх часов (10 мг в течение 1-2 минут, затем 50 мг в/в медленно в течение 60 минут, затем 40 мг на протяжении 120 минут).
При тромбоэмболии лёгочной артерии: 100 мг на протяжении 2 часов в/в медленно.

Практическое занятие № 1.

Фармакокинетика. Фармакодинамика. Понятие о лекарственных веществах, лекарственных препаратах, лекарственных формах. Дозы. Виды действия лекарственных веществ».

Новая тема. Лекция: клиника фармакология лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности.

Сердечная недостаточность — патологическое состояние, при котором в результате нарушения насосной функции сердца нарушается полноценное кровоснабжение органов и тканей вначале при физических и эмоциональных нагрузках, а затем и в покое.

Острая сердечная недостаточность наступает в результате острого поражения миокарда: инфаркт, аневризма, декомпенсация порока, миокардит, кардиомиопатия, острое нарушение ритма, гипертонический криз.

Для лечения СН наиболее часто применяют:

- периферические вазодилататоры
- диуретики
- кардиотонические средства.

Кардиотонические средства представлены двумя группами препаратов: сердечными гликозидами и синтетическими негликозидными кардиотониками.

Клиническая фармакология сердечных гликозидов.

Сердечные гликозиды (СГ) – это вещества растительного происхождения. Они обладают ярко выраженным кардиотоническим действием.

СГ получают из наперстянки пурпуровой (**дигитоксин**), наперстянки шерстистой (**дигоксин, целанид**), семян тропической лианы – строфанта (**строфантин К**), майского ландыша (**коргликон**), травы горицвета (**адонизид**).

Фармакокинетика СГ

СГ состоят из несахарной (агликон) и сахарной части (гликон). Гликон у СГ представлен различными сахарами. Он обуславливает фармакокинетические свойства: растворимость, фиксацию в тканях и др.

Различают полярные и неполярные СГ.

- Неполярные (липофильные) СГ (**дигитоксин, дигоксин**) в большей степени способны всасываться в ЖКТ, лучше связываются с белками крови, действие их развивается медленнее, эффекты продолжительны, из организма выводятся постепенно, способны к кумуляции. *Дигитоксин и дигоксин* обычно вводят внутрь. При энтеральном применении СГ лучше всего назначать через 1-1,5 часа после еды. Это обусловлено их способностью оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ и, они могут образовывать невсасывающиеся комплексы с компонентами пищи.
- Полярные СГ (**строфантин, коргликон**) в ЖКТ всасываются плохо, с белками крови не связываются, эффективны лишь при парентеральном применении, быстро элиминируются из организма и не подвергаются кумуляции. *Строфантин и коргликон* вводят парентерально, в основном в/в (в/м введение неэффективно, так как всасывание препарата снижается и могут возникнуть деструктивные процессы в мышцах и боль). При парентеральном назначении ампулированный раствор СГ разводят в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% растворе глюкозы, вводят медленно (в самых экстренных случаях не быстрее чем за 2-5

минут) из-за опасности передозировки и развития токсических эффектов СГ.

СГ проникают практически во все ткани организма, но в разной степени. В ткани сердца поступает не более 1% СГ от введенной дозы. Это обусловлено высокой чувствительностью сердца к СГ.

Дигитоксин из организма удаляется в основном через кишечник, поэтому этот препарат используют на фоне сниженной функции почек. И, наоборот, экскреция *дигоксина* и *строфантина* осуществляется в основном через почки, поэтому их лучше назначать при патологии печени.

Фармакодинамика СГ.

Происходит увеличение силы сердечных сокращений, урежение сердечного ритма, снижение скорости проведения возбуждения.

Различия между СГ по фармакодинамике:

- 1) по активности (часто зависит от пути введения): *строфантин* > *коргликон* > *дигоксин* > *дигитоксин*;
- 2) по латентному периоду и скорости нарастания эффекта (внутривенно): *строфантин* (5-10 минут) > *дигоксин* (30 минут) > *дигитоксин* (90 минут);
- 3) по длительности кардиотонического эффекта: *строфантин*, *коргликон* приблизительно 1 сутки; *дигоксин* – 3-6 дней; *дигитоксин* – 2-3 недели;
- 4) по способности к кумуляции: *дигитоксин* > *дигоксин* > *строфантин* > *коргликон*.

СГ применяют при острой сердечной недостаточности (внутривенно – *строфантин*, *коргликон*, *дигоксин*) и хронической (per os – *дигоксин*, *дигитоксин*); при некоторых формах сердечных аритмий.

СГ нежелательно комбинировать с:

- диуретиками и кортикостероидами, приводящими к гипокалиемии;
- препараты кальция при внутривенном введении одновременно с СГ могут способствовать возникновению серьёзных аритмий вплоть до остановки сердца;
- *хинидин, верапамил, нифедипин, амиодарон* могут повышать концентрацию дигоксина в крови, а некоторые антибиотики – увеличивать его абсорбцию в кишечнике;
- антациды, гастроцитопротекторы (сукральфат), холестирамин способны снижать абсорбцию СГ в ЖКТ;
- β -адреноблокаторы и верапамил могут усилить отрицательный дромотропный эффект, что способствует АВ- блокадам.

СГ имеют и определённые недостатки:

1. *узкий диапазон терапевтических концентраций* в крови, что может привести к передозировке и появлению токсических эффектов;
2. *развитие толерантности к СГ.* При ряде патологических состояний (при митральном стенозе, хроническом лёгочном сердце, аортальном и субаортальном пороках и др.) СГ не оказывают положительного влияния;
3. *СГ противопоказаны* при неполной атрио – вентрикулярной блокаде, брадикардии, остром инфекционном миокардите и гипокалиемии.
4. *интоксикация* СГ возникает приблизительно у 10-25% больных.

Интоксикация сердечными гликозидами.

Симптомы интоксикация условно делят на:

- кардиальные (от 50-90%) – начальные признаки: брадикардия, аритмии, возобновление признаков сердечной недостаточности;
- внекардиальные: диспептические расстройства (75-90%) – потеря аппетита (на 1-2 дня опережают симптомы интоксикации), тошнота, рвота, диарея, боли в животе, неврологические нарушения (30-90%) – утомление, головная боль, мышечная

слабость, зрительные эффекты (выпадение полей зрения, восприятия окружающего в жёлтом цвете или зелёном), страх, бред, галлюцинации, судороги;

- смешанные (до 37%);
- редкие: тромбоцитопения, аллергические реакции.

Лечение гликозидной интоксикации.

1. Отмена препарата или снижение дозы.
2. Для задержки всасывания СГ в ЖКТ используют:
 - *танин, вазелиновое масло, холестирамин*
 - промывание желудка (вызывание рвоты)
3. *Унитиол, тиосульфат натрия* (связывание СГ в крови).
4. *Глюкоза с инсулином, калия хлорид, сульфат магния* (внутривенно – для повышения К в тканях).
5. Симптоматические средства: противоаритмические (*дифенин, лидокаин, изадрин, атропина сульфат*), нейролептики, оксигенотерапия.

Основные негликозидные кардиотонические средства.

Наряду с СГ в качестве кардиотоников применяют лекарственные препараты негликозидного строения. К ним относят:

- симпатомиметические (адрено и дофаминстимуляторы) препараты (*добутамин, допамин*); **дофамин** – усиливают сократимость миокарда, улучшают кровообращение;
- блокаторы фосфодиэстеразы ФДЭ (*амринон, милренон*) – способствует увеличению сердечного выброса, снижению давления в лёгочной артерии уменьшению периферического сопротивления сосудов.

Добутамин (добутрекс) стимулирует β_1 адренорецепторы.

Периферическое сосудистое сопротивление умеренно снижается, усиливается коронарный кровоток и улучшается кровообращение.

После внутривенного введения эффект начинается уже через несколько минут и достигает максимума через 10 минут.

Действие непродолжительное, однако его достаточно для временной стимуляции сердечной деятельности при острой или хронической сердечной недостаточности.

Допамин (допмин) улучшает периферическое кровообращение (особенно при шоковых состояниях), избирательно расширяя почечные и брыжеечные артерии, незначительно увеличивает ЧСС, повышает потребность миокарда в кислороде, периферическое сопротивление сосудов и АД. **Действие после внутривенного введения прекращается через 10-15 минут.**

Для длительного применения указанные средства малопригодны, так как создают условия для появления сердечных аритмий, повышают потребность миокарда в кислороде и уровень АД, могут приводить к летальному исходу.

При сердечной недостаточности применяются и другие ЛС синтетического происхождения.

Амринон (инокор, милринон, примакор) обладает прямым сосудорасширяющим действием, оказывает положительный инотропный эффект на сердце, увеличивает сердечный выброс, уменьшает нагрузку на сердце. **Действие амринона после внутривенного введения, начинается быстро, достигая максимума через 10 минут, и длится 1-2 часа.** Препарат метаболизируется в печени, выводится с мочой. При применении препарата возможны аритмии и гипотензия, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, гепатотоксичность, жжение в месте введения, гиперчувствительность.

применяется также внутривенно. Побочные эффекты: аритмии, тахикардия, гипотензия, приступы стенокардии, головная боль.

Левосимендан – улучшает сократительную способность миокарда, не увеличивая его потребность в кислороде, не вызывает ишемию миокарда, расширяет сосуды.

Дополнительные негликозидные кардиотонические средства

- иАПФ (каптоприл, эналаприл, энап, капотен);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, ирбесартан);
- β – адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол);
- БМКК (верапамил, дилтиазем);
- вазодилататоры (гидралазин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, нитропруссид натрия);
- диуретики;

Домашнее задание: тема «Клиническая фармакология антиангинальных и антиаритмических средств. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности»

Занятие № 2 « Клиническая фармакология антиангинальных средств. Антиаритмические средства. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности»

Новая тема. Лекция: Лечение стабильной и нестабильной стенокардии. Лечение острого коронарного синдрома, острой и хронической сердечной недостаточности. Доврачебная помощь при ангинозном приступе.

Ишемическая болезнь сердца – это заболевание миокарда, которое характеризуется острым или хроническим несоответствием потребности миокарда в кислороде и реального кровоснабжения сердечной мышцы из-за поражения коронарных артерий. Наиболее частый вариант ИБС – это стенокардия. Различают стабильную и нестабильную стенокардию.

Стабильная стенокардия возникает при физической нагрузке. Различают 4 класса стабильной стенокардии:

- 1 Класс – приступы возникают только после значительной физической нагрузки;
- 2 Класс - приступы возникают при ходьбе по ровному месту 500 м, при подъёме более чем на один этаж, при ходьбе против ветра в холодную погоду;
- 3 Класс – приступы возникают при ходьбе по ровному месту 100-500 м, подъёме на 1 этаж;
- 4 Класс – ангинозные приступы при незначительной физической нагрузке;

Лечение 1 класса – приступы купируют нитроглицерином сублингвально или принимают пролонгированные нитраты за 1 час до предстоящей нагрузки;

Лечение 2 - 4 класса – регулярное применение одного или нескольких антиангинальных препаратов (монотерапия нитратами, β -адреноблокаторами или БМКК постоянно);

Нестабильная стенокардия – это стенокардия покоя. При учащении приступов болей в покое применяют комбинированное лечение нитратами *per os*, β -адреноблокаторами, БМКК (кроме нифедипина) в больших дозах. При возникновении приступа больные должны принимать нитроглицерин. При затяжных или частых приступах болей вводят нитроглицерин внутривенно.

β - адреноблокаторы снижают потребность миокарда в кислороде, устраняется тахикардия, нормализуется АД.

Фармакотерапия острой сердечной недостаточности

- При отёке *легких* вводят **морфин** внутривенно в дозе 2-5мг, при необходимости его вводят повторно через 10-25 минут. Морфин уменьшает психоэмоциональное возбуждение, уменьшает одышку, оказывает сосудорасширяющее действие, снижает давление в лёгочной артерии.

Фуросемид - в начальной дозе 40-60 мг. Он уменьшает застой в лёгких. При необходимости дозу увеличивают или вводят этакриновую кислоту по 50-100мг, буметанид в дозе 1-2мг (1мг соответствует 40мг лазикса). Диурез усиливается через 15-30 минут и продолжается около двух часов.

Нитроглицерин – раствор в концентрации 10мг/мл вводят внутривенно капельно с начальной скоростью 15-25 мкг/мин с постепенным увеличением дозы через каждые 5 минут до снижения систолического АД на 10-15% от исходного, но не менее 100-110 мм.рт.ст.

Нитропруссид натрия – назначают при высоком АД.

Сердечные гликозиды применять нельзя при стенозе атриовентрикулярного отверстия, инфаркте миокарда и высоком АД.

Кардиогенный шок

Морфин –применяют для обезболивания.

Нитоглицерин – расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, увеличивает коронарный кровоток, улучшает сердечный выброс.

Добутамин – расширяет сосуды, улучшает работу сердца.

Норэпинефрин (норадреналин) – это препарат третьего выбора после допамина и добутамина. Способствует временному подъёму АД, а в конечном итоге может привести к снижению сердечного выброса, что приводит к ухудшению состояния больного.

Фуросемид – вводят внутривенно в дозе 40-80 мг.

Причины развития хронической сердечной недостаточности могут быть связаны не только с патологией сердечно-сосудистой системы, но и экстракардиальными, а это значит, что с данной патологией встречаются медицинские работники различного профиля.

Распространенность ХСН составляет от 0,5 до 2%. В России насчитывается 12-14 млн. человек с признаками хронической сердечной недостаточности, из них 3,4 млн. имеют терминальную стадию. Летальность при ХСН составляет 30-80%, ежегодно в России от ХСН умирает 880-980 тыс. человек. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации в терапевтический стационары почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% кардиологических больных. Показатели заболеваемости ХСН выявляют ее увеличение в каждой последующей возрастной группе: в 25-34 г. 0,02 на 1000 населения, в 55-64 – 3,0-4,0 на 1000; в 75-84г. 13-14 на 1000.

Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности

-сердечные гликозиды—длительного и средней продолжительности действия остаются в числе основных средств лечения ХСН;

- иАПФ(каптоприл, квинаприл, лизиноприл, рамиприл, эналаприл т.д.)

-β-адреноблокаторы (бисопролол, пропранолол, карведилол, метопролол)

-диуретики

Под термином **Острый коронарный синдром (ОКС)** – понимают любое сочетание клинических признаков, позволяющих заподозрить инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. ОКС

можно заподозрить на основании болевого синдрома (т.е. затяжной ангинозный приступ, впервые возникшая прогрессирующая стенокардия) или на основании изменений ЭКГ.

Алгоритм оказания первой помощи при ангинозном приступе

1. Уложить и успокоить больного, расстегнуть стесняющую одежду, обеспечить доступ свежего воздуха, открыв форточку или окно.
2. Измерить АД, подсчитать ЧСС (контроль состояния).
Дать нитроглицерин таб. 0,0005 г или аэрозоль (1-2 дозы) под язык, специальные «жевательные» таблетки, плёнки для наклеивания на десну.
3. повторный приём при отсутствии эффекта через 3-5 минут, при стойком болевом синдроме приём препарата можно повторить, но не более 3-4 таблеток в течение 15 минут под контролем АД и ЧСС.
4. Дать 100% увлажнённый кислород (снижение гипоксии)
5. Снять ЭКГ (уточнение диагноза)
Дать 0,25 г аспирина, медленно разжевать (предупреждение тромбообразования)

Доврачебная медицинская помощь

На догоспитальном этапе больному необходимо провести обезболивание, антитромботическую терапию, лечение осложнений. Оптимальный путь введения ЛС – внутривенный. Купирование приступа начинают с приёма нитратов дважды с интервалом в 5 минут. При отсутствии эффекта вводят морфин 10мг, разведённый в 20 мл раствора натрия хлорида изотонического. Вводят дробно до полного купирования болевого синдрома. При брадикардии в сочетании с пониженным АД вводят атропин внутривенно. При тошноте и рвоте вводят внутримышечно метоклопрамид. Если болевой синдром сохраняется, то внутривенно вводят нитроглицерин, разведённый в физиологическом растворе натрия хлорида под постоянным контролем АД и ЧСС. Вместо нитроглицерина могут вводить изосорбида динитрат. При упорном болевом синдроме рекомендовано вводить β - адреноблокаторы (пропранолол) внутривенно дробно. Если боль не купируется, то выполняют общее обезболивание динитрогена оксидом. Вначале больному дают ингаляцию кислородом, затем в течение 1-3 минут в него добавляют динитрогена оксид, постепенно увеличивая его концентрацию с 20% до 80%.

Антитромботическая терапия

С этой целью используют стрептокиназу в дозе 500 тыс. ЕД. Вводят её в периферические вены. Перед введением стрептокиназы внутривенно вводят раствор магния сульфата в дозе 2000-2500 мг (т.е. 10 мл раствора магнeзии в концентрации 250 мг/мл). Если предварительно был введён гепарин, то это не считают препятствием к проведению тромболиза.

Домашнее задание: Лекция: Клиническая фармакология ЛС для лечения стабильной и нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности. Первая и доврачебная помощь при ангинозном приступе.

Занятие № 3. Тема: Лечение острого коронарного синдрома, острой и хронической сердечной недостаточности. Лечение стабильной и нестабильной стенокардии. Первая и доврачебная помощь при ангинозном приступе.

Новая тема. Лекция: КФ гипотензивных средств. Лечение гипертонических кризов. Первая помощь при гипертоническом кризе.

Артериальная гипертензия – это стойкое повышение АД у лиц, которые не принимают гипотензивные препараты, зарегистрированное не менее чем при двух врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряется не менее двух раз.

Препараты для лечения ГБ:

Диуретические средства – при лечении ГБ применяют в основном тиазидные и тиазидоподобные диуретики;

- **гидрохлоротиазид (гипотиазид)** – при лечении этим препаратом нужно соблюдать диету, обогащённую солями калия, принимать препараты калия (панангин и аспаркам). При одновременном употреблении с алкоголем, наркотиками и барбитуратами может развиваться ортостатическая гипотензия. При употреблении с сердечными гликозидами – гипокалиемия, дигиталисные аритмии.

- **β -адреноблокаторы** – атенолол, надолол, пропранолол, беталок, бетаксолол, корданум (бисопролол); - действуют на

β - адренорецепторы, уменьшают частоту сердечных сокращений, снижают АД.

-БМКК – верапамил, нифедипин, дилтиазем, амлодипин;- влияют на периферические артерии, расширяя их, это приводит к снижению АД.

-иАПФ – каптоприл(капотен), эналаприл, рамиприл - блокируют или тормозят активность ангиотензинпревращающего фермента и уменьшают образование ангиотензина -2. Вследствие этого сосуды не суживаются и АД снижается. Благодаря им также увеличивается образование сосудорасширяющих веществ (оксид азота, простагландины, брадикинины). Снижают активность альдостерона, уменьшается отёчность тканей. При приёме этих препаратов у больных гипертонией позже наступает перегрузка левого желудочка и осложнения ГБ также наступают позже.

Взаимодействие с другими ЛС: хороший эффект при взаимодействии с диуретиками тиазидной структуры и петлевыми диуретиками – существует комбинированный препарат Энап – Н. В комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами действие иАПФ ослабляются. Так же иАПФ усиливают чувствительность тканей к инсулину.

Побочные эффекты: рефлекторный сухой кашель (до 48%), ангионевротический отёк (квинке), гиперкалиемия, протеинурия, артериальная гипотония, лейкопения.

- блокаторы рецепторов к ангиотензину-2 (лозартан, валсартан). У них нет такого побочного действия как сухой рефлекторный кашель и ангионевротический отёк.

- гипотензивные ЛС центрального действия.

Агонисты (стимуляторы) α_2 -адренорецепторов (симпатолитики)

Они стимулируют α_2 адренорецепторы сосудодвигательного центра, который находится в продолговатом мозге. Это ведёт к расширению сосудов и снижению АД. Препараты:

Гуанфадин (эстулик), метилдопа (донегест), моксонидин (физиотенезцинт), рилменидин (альбарей).

- клонидин(клофеллин, гелигтон) . Применяются для купирования неосложнённых гипертонических кризов;

Побочное действие: резкое снижение артериального давления, сонливость, вялость, сухость во рту, запоры. При резкой отмене препарата наступает синдром «отмены», резко повышается АД вплоть до гипертонических кризов.

Противопоказания: беременность, нельзя назначать алкоголикам, нельзя принимать с алкоголем, т.к. клонидин, растворяясь в алкоголе, резко снижает АД и вызывает во сне «клофелиновую смерть». Чтобы вывести человека из этого состояния ему вводят клофелин внутривенно.

- Метилдопа (донегест) это препарат выбора для лечения ГБ у беременных.

- *периферические вазодилататоры*

разделяют на артериальные и смешанные. В настоящее время используют в основном для купирования неотложных состояний.

Гидралазин—оказывает прямое вазодилатирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру артериол и увеличивает почечный кровоток. При этом усиливается фильтрация мочи, снижается АД.

Нитропруссид натрия , нитроглицерин – периферический вазодилататор смешанного действия. Действует и на артерии и на вены, уменьшает нагрузку на сердце и уменьшает потребность миокарда в кислороде. Эффект быстрый, но не продолжительный. Вводят внутривенно капельно, предварительно растворив 250мл раствора глюкозы концентрации 50мг/мл.. Флакон необходимо обернуть чёрной бумагой или фольгой, т.к. эти препараты разрушаются. Они окисляются на свету.

Гипертонический криз – это клинический синдром на фоне ГБ, при котором резко и неожиданно повышается систолическое и диастолическое АД, возникают расстройства мозгового, коронарного и почечного кровообращения. Выделяют гипертонические кризы двух типов.

1-й тип (стрессовый) – достаточно лёгкое и кратковременное течение: головная боль, тошнота, тахикардия. Это состояние развивается быстро, продолжается несколько часов и довольно легко купируется.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ (тактика медицинской сестры).

- уложить больного горизонтально с приподнятым головным концом, повернуть голову набок (для профилактики аспирации рвотными массами);
- расстегнуть стесняющую одежду, успокоить больного;
- вызвать врача через третье лицо или вызвать бригаду « скорой медицинской помощи»;
- открыть форточки или дать кислородную маску;
- наложить горчичники на икроножные мышцы как отвлекающее средство;
- дать под язык таблету нифедипина с повторным приёмом через 30 мин. Или каптоприл. При внезапном повышении АД и выраженной тахикардии – пропранолол или метопролол.
- после введения препаратов, назначенных врачом, медсестра должна контролировать АД, т.к АД нельзя быстро снижать. Его необходимо снижать до 25% от исходного. Если криз наступил в результате резкой отмены клофелина –вводят 0,01% раствор клофелина дробно по 1мл, предварительно растворив в 10мл изотонического раствора натрия хлорида (NaCl), под контролем АД, которое измеряют каждые 15мин. Также могут вводить обзидан или дроперидол (нейролептик), снижающий АД и успокаивающий больного.

2-й тип – развивается при злоупотреблении солёной пищей и водой. Развивается постепенно, симптомы сохраняются несколько дней

(сильнейшие головные боли, головокружение, тошнота, состояние оглушённости или спутанности сознания, ухудшение зрения). Осложнения этого типа криза: стенокардия, энцефалопатия, инсульт, отёк лёгкого, резкое развитие левожелудочковой недостаточности, инфаркта миокарда, субарахноидального кровоизлияния.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ(тактика медицинской сестры)

- уложить больного с приподнятым головным концом, повернуть голову набок;
- вызвать врача или «скорую медицинскую помощь»;

- дать под язык таблетку нифедипина или каптоприла.
- к приходу врача приготовить фуросемид, 25% раствор сернокислой магнезии или 0,125% раствор эналаприла;

Лечение – клонидин в таблетках по 0,2 мг, далее по 0,1 мг, затем фуросемид 20-40 мг.

Принципы лечения гипертонической болезни

- Приём препаратов длительный, практически пожизненный;
- ЛС назначают, учитывая наличие и характер факторов риска, сопутствующих заболеваний и влияние на них того или иного препарата;
- Доза препарата (препаратов) никогда не остаётся неизменной;
- В процессе лечения возможна замена препарата (препаратов);
- Препараты длительного действия нужно назначать так, чтобы частота их приёма не превышала 1-2 раза в сутки;

Итак, для лечения ГБ (в зависимости от стадии) применяют:

I стадия: не медикаментозное лечение (диета, режим, отказ от вредных привычек и злоупотребления соленой и жирной пищей), применение физиопроцедур (хвойные ванны на ночь и другие), «успокаивающий» фитотерапии: валериана, пустырник, мята, настойка пиона, фармакотерапия т. пустырника-форте, обязательно измерение АД, ведение дневника наблюдения.

II стадия ГБ: монотерапия селективными бетаблокаторами (Атенолол, Конкор) или блокаторами кальциевых каналов (Амлодипин, Дилтиазем), ингибиторами АПФ (блокаторами РАС). При появлении сердечной недостаточности – комбинированными с диуретиками лекарственных средств: Энап-Н (гипотиазид+Эналаприл) или Тенорик (гипотиазид + Атенолол) или Ко-диован (гипотиазид + вальсартан) и др. Контроль АД и водного баланса.

В III стадии лечение комплексное, так как присоединяется ИБС и различные осложнения или риск осложнений очень велик применяют у этих пациентов («гипертоников со стажем») активное

медикаментозное лечение гипотензивными + кардиопротекторы (метаболические) и антиагреганты.

Рациональные сочетания лекарственных средств:

- ежедневно (Атенолол или Бисопролол, Метопролол + Хлорталидон + Аспикор) + 1 раз 10 дней в месяц Панангин и 10 дней Рибоксин.
- ежедневно (Лизиноприл + Гидрохлортазид + Аспикор);
- ежедневно (Периндоприл + Индапамид (Арифон) + Аспикор).
- ежедневно (Лозартан (Козияр, Диован) + Гидрохлордиазид.
- ежедневно (Амлодипин или Фелодипин + Энап-Н + Аспикор).

Заметки для пациентов

1. Во время лечения диуретиками следует включить в меню печёный картофель, курагу, абрикосы, бананы, хурму, персики – они богаты калием. Необходимо следить за количеством выпитой и выделенной жидкости. При увеличении объёма выделенной жидкости, при появлении судорог в ногах, перебоях в сердце – сообщить врачу.

2. При приёме БМКК строго соблюдать кратность их приёма, запивать небольшим количеством воды. О всех непривычных явлениях сообщить врачу.

3. β -адреноблокаторы – их нельзя принимать при бронхиальной астме или при бронхите с астматическим компонентом, или при склонности к бронхоспазмам. При лечении β -адреноблокаторами может развиваться депрессия, угнетённое состояние. Об этом надо сообщить врачу.

4. иАПФ (каптоприл, капотен) – наиболее частый побочный эффект – сухой кашель. Надо прекратить приём препарата и срочно обратиться к врачу.

Домашнее задание: лекция Лекция: КФ гипотензивных средств. Лечение гипертонических кризов. Первая помощь при гипертоническом кризе.

Занятие № 4. Тема: КФ гипотензивных средств. Лечение гипертонических кризов. Первая помощь при гипертоническом кризе.

Новая тема. Лекция: Клиническая фармакология ЛС для лечения бронхообструктивного синдрома (группы ЛС: бронхолитики, муколитики, стабилизаторы мембран тучных клеток, глюкокортикоиды, селективные антагонисты лейкотриеновых D₄ рецепторов).

Для лечения бронхиальной обструкции наиболее эффективны следующие группы лекарственных средств:

1. бронхолитики (β_2 -адреномиметики, М - холиноблокаторы, метилксантины);
2. муколитики с различными механизмами действия;
3. стабилизаторы мембран тучных клеток;
4. глюкокортикоиды;
5. селективные агонисты(миметики) лейкотриеновых D₄ – рецепторов;

1. БРОНХОЛИТИКИ

β_2 - адреномиметики(агонисты)

Сальбутамол, формотерол – стимулируют β_2 – адренорецепторы тучных, эпителиальных и секреторных клеток, снижают отёк слизистой бронхов и уменьшают секрецию слизи в бронхах. Применяют при приступе бронхиальной астмы. Абсолютных противопоказаний нет.

Побочные эффекты: тахикардия, мышечный тремор, гипергликемия.

- М- холиномиметики: ипратропия бромид (атровент), тровентол. Снижают секрецию бронхиальных желез, уменьшают влияние

блуждающего нерва на дыхательные пути. Применяют с помощью дозированного ингалятора от одного до четырёх раз в день. При выраженных обострениях ипратропия бромид вводится с помощью небулайзера в дозе 0,25 – 0,5 мг каждые 6 часов.

Показания к применению: хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма лёгкой и средней тяжести.

Противопоказания: глаукома, беременность, детский возраст до 6 лет.

- **МЕТИЛКСАНТИНЫ** (спазмолитики миотропного действия)

Препараты: аминофиллин (эуфиллин), теофиллин, теопэк.

Применяются:

1. для купирования приступов удушья, если β - адреномиметики короткого действия не могут полностью нормализовать дыхание;
2. при тяжёлых приступах удушья;
3. при обострении бронхиальной астмы с повторными приступами удушья в течение суток;
4. при развитии астматического статуса;

Абсолютных противопоказаний нет. С осторожностью назначают больным с тяжёлыми формами ИБС.

Побочные эффекты: головная боль, тахикардия, тошнота, рвота, судороги.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: у больных с ИБС при одновременном назначении адреномиметиков возможно усиление аритмий.

- **МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Скопление вязкой мокроты в мелких бронхах и бронхиолах нередко значителен усиливают бронхообструктивный синдром, в связи с чем рекомендовано применение муколитических средств.

Препараты: амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин.

Ацетилцистеин (АЦЦ, мукогель, месна) - назначают по 200-300 мг 2-3 раза в день;

Карбоцистеин – по 350-750 мг 2-3 раза в день. Они снижают вязкость мокроты.

Амброксол (амбробене, лазолван, флавомед) – усиливает секрецию слизистой бронхов и повышает их моторику. Назначают по 30мг 2-3 раза в день.

Назначение лекарственных средств, усиливающих образование мокроты, не рекомендуют, т.к. усиливается выделение вязкой мокроты, которая закупоривает мелкие бронхи и бронхиолы. Это приводит к ухудшению дыхания. Нельзя назначать термопсис, алтей, солодку, эфирные масла, натрия бензоат, калия иодид, натрия гидрокарбонат.

Показания к применению: бронхит, пневмония, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: раствор для инъекций несовместим в одном шприце с растворами других лекарственных средств.

3.СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

В лёгких и бронхах находится большое количество тучных клеток, из которых при аллергии выходит гистамин, способствующий суживанию бронхов. Чтобы гистамин не вышел из тучных клеток, применяют ЛС, стабилизирующие мембраны тучных клеток, и гистамин из них не выходит.

Препараты: кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен и др. Они тормозят высвобождение гистамина и других медиаторов из тучных клеток и базофилов. Предупреждают бронхоспазм. Лечение начинают с применения кромоглициевой кислоты и недокромила (по2-4 ингаляции дозированного аэрозоля в день или в виде ингаляций порошка по 20мг 3-4 раза в день).

При внелёгочных проявлениях аллергии (кожные высыпания, пищевая аллергия) целесообразно принимать кетотифен в таблетках по 1мг 2 раза в день.

Показания к применению: профилактика обострений бронхиальной астмы лёгкой и средней степени тяжести, связанной с физической нагрузкой, с вдыханием холодного воздуха, аллергией на шерсть животных.

Противопоказания: нельзя назначать кетотифен водителям автотранспорта, людям, работающим на высоте и др.

Побочные эффекты: при приёме кетотифена возможна сонливость.

Взаимодействие с другими ЛС: в сочетании с другими антигистаминными препаратами усиливается седативный эффект кетотифена.

АНТИГИСТАМИНОВЫЕ ЛС

Они применяются, если гистамин уже вышел из тучных клеток. Это препараты трёх поколений.

Первое поколение – димедрол, тавегил, супрастин, диазолин.

Побочное действие – сонливость.

Второе поколение – фенистил (акривастин), астемизол, лоратадин (klaritin), терфенадин, эриус.

Противопоказаны при глаукоме, язвенной болезни желудка и 12 – перстной кишки, аденоме предстательной железы, беременности, детям до двух лет.

Третье поколение – цетиризин, фексофенадин. У них отсутствует седативный эффект. Чаще применяются при кожной аллергии.

При лечении аллергической бронхиальной астмы применяют препараты первого поколения.

4. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Препараты: бетаметазон, флунизол, беклометазон и др.

Они назначаются в случае неэффективности β_2 -адреномиметиков. Обладают сильнейшим противовоспалительным эффектом, восстанавливают чувствительность β_2 -адренорецепторов к адренергическим раздражениям (благодаря чему происходит расширение бронхов).

Показания к применению: профилактика обострений бронхообструктивных заболеваний, купирование нетяжёлых обструкций.

Противопоказаний нет.

Взаимодействие с другими ЛС: сочетаются с любыми ЛС.

5. СЕЛЕКТИВНЫЕ АГОНИСТЫ (МИМЕТИКИ) ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ D_4 – РЕЦЕПТОРОВ.

Это новый класс лекарственных средств для лечения аспириновой бронхиальной астмы.

Препараты: зафирлукаст, монтелукаст.

Показания к применению: аспириновая бронхиальная астма.

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Небулайзер – это устройство по преобразованию жидкости в аэрозоль под действием сжатого воздуха (струйные небулайзеры) или ультразвуковых волн (ультразвуковые небулайзеры).

В основе небулайзерной терапии лежит введение препарата в аэрозольной форме непосредственно в бронхи для получения эффекта через короткий промежуток времени (5-10 мин.).

Применяют смесь растворов ипратропия бромидом с фенотеролом, выпускающиеся во флаконах по 20 мл и сальбутамол в небулах по 2,5 мл.

Занятие 5. Тема: Клиническая фармакология ЛС для лечения бронхообструктивного синдрома.

Новая тема.

Лекция: Фармакотерапия бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление или повреждение различных структур трахеобронхиального дерева. Различают следующие виды бронхиальной астмы:

- атопическую, когда происходит сенсibilизация (повышенная чувствительность) организма к неинфекционным аллергенам;
- инфекционно – аллергическую, когда идёт сенсibilизация к определённому инфекционному антигену;

Степени тяжести БА:

- *Лёгкая степень* подразделяется на интермиттирующую и персистирующую.

Интермиттирующая - характеризуется дневными приступами реже двух раз в неделю, ночными приступами – два раза в месяц или менее.

Персистирующая – дневные приступы возникают не реже двух раз в неделю, ночные приступы возникают чаще двух раз в месяц.

- *Средняя степень тяжести* – приступы возникают каждый день. Ночью приступы появляются чаще одного раза в неделю.

- *Тяжёлая степень*- бронхиальная обструкция присутствует почти постоянно. Физическая активность больного резко ограничена.

Приступы часто развиваются ночью. Часто развивается астматический статус.

Основные цели лечения:

- 1.Предупреждение приступов удушья, одышки при физической нагрузке, кашля, ночного диспноэ;
- 2.Эффективное купирование возникающих приступов удушья, одышки, кашля, диспноэ;
- 3.Поддержание нормальной или близко к таковой функции лёгких;

Профилактические препараты длительного назначения

- ингаляционные глюкокортикоиды: беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказон, триамцинолон – применяют в качестве противовоспалительных средств длительно;
- стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоглициевая кислота и недокромил – эффективны для предотвращения бронхоспазма, спровоцированного воздействием аллергенов, длительной физической нагрузкой, холодом;
- β_2 - адреномиметики длительного действия – наиболее эффективны при ночных приступах удушья в сочетании с противовоспалительными препаратами;

-теофиллины пролонгированного действия

Уменьшают частоту возникновения приступов бронхиальной астмы:

- селективные агонисты лейкотриеновых D-4 рецепторов – эффективны в предотвращении бронхоспазма, спровоцированного аллергенами и физической нагрузкой.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПОМОЩИ

- β_2 – адреномиметики короткого действия: сальбутамол, тербуталин – вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Выпускают в виде аэрозолей, растворов и сухой пудры;
- М – холиноблокаторы (ипратропия бромид) вводят ингаляционно. Он усиливает действие β_2 – адреномиметиков при их совместном применении.
- глюкокортикоиды – преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон – вводят парентерально или принимают внутрь;
- теофиллины короткого действия – аминофиллин – менее эффективны, чем ингаляционные β_2 – адреномиметики.

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- **лёгкого интермиттирующего течения:** профилактический приём лекарственных средств перед физической нагрузкой (ингаляционные β_2 – адреномиметики, стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоглициевая кислота, недокромил). Если нет ингаляционных β_2 – адреномиметиков, можно использовать β_2 – адреномиметики короткого действия для приёма внутрь или теофиллины короткого действия или М-холиноблокаторы (атропин, метацин);

- **лёгкого персистирующего течения:** ежедневный приём ингаляционных глюкокортикоидов (200-500мкг), кромоглициевой кислоты, недокромила или теофиллинов длительного действия;
 - **средней тяжести:** ежедневный приём ингаляционных глюкокортикоидов 800-2000мкг беклометазона или его эквивалента. Добавляют бронхолитики длительного действия. Можно применять теофиллины длительного действия, использовать β_2 – адреномиметики длительного действия внутрь и ингаляционно;
 - **тяжёлого течения:** высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов – 800-2000мкг в день бекламетазона или его эквивалента, их постоянный или длительный приём внутрь. Применение пролонгированных бронходилататоров . Можно применить М-холиноблокатор – ипратропия бромид один или в комбинации с β_2 – адреномиметиком.
- Ингаляционные β_2 – адреномиметики короткого действия используют при необходимости 3-4 раза в сутки.

ДОВРАЧЕБНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ АСТМАТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ:

- придать пациенту возвышенное положение с упором на руки;
- расстегнуть стесняющую одежду;
- предложить пациенту не более трёх раз применить карманный ингалятор (сальбутамол, фенотерол);
- приготовить до прихода врача: бронхолитики (2,4% р-р теофедрин-Н в дозе 10мл, аминофиллин, 5% р-р эфедрин), преднизолон, гидрокортизон, сердечные гликозиды;
- постоянно наблюдать за состоянием пациента, характером бронхиального отделяемого;

ЛЕЧЕНИЕ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Астматический статус – это тяжёлый вариант БА. Он требует неотложного лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации:

- аминофиллин вводится внутривенно медленно в течение 20 мин из расчёта 6мг/кг массы. Затем каждые 4-6 часов внутривенно капельно 3мг/кг до купирования астматического состояния;
- преднизолон по 60-90мг или другой препарат в эквивалентных дозах вводится внутривенно каждые 3 часа. Одновременно он принимается внутрь в суточной дозе 40-60мг в 1-2 приёма;
- проводится активная инфузионная терапия 0,9% р-ром NaCl в количестве 2-3 л в сочетании с ацетилцистеином, амброксолом, бромгексином;
- проводится перкуссионный массаж грудной клетки;
- оксигенотерапия через носовой катетер;
- капельное введение адреномиметиков (изадрин);
- при развитии синдрома «немого лёгкого» больному проводят ИВЛ в сочетании с лаважем бронхиального дерева при помощи инъекционного бронхоскопа;

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ХОБЛ – это хроническое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой или частично обратимой обструкцией бронхиального дерева. Это приводит к развитию эмфиземы. А эмфизема осложняется лёгочной гипертензией. Клинически это выражается дыхательной недостаточностью и признаками лёгочного сердца. ХОБЛ возникает в следствии длительно протекающего хронического обструктивного бронхита или тяжёлой бронхиальной астмы.

Принципы лечения ХОБЛ :

1. отказ от курения – улучшает прогноз заболевания;

2. лекарственная терапия:

- Бронхолитические препараты: М- холиномиметики, β_2 – адреномиметики, теофиллины;

- муколитические и отхаркивающие препараты;

- ингаляционные глюкокортикоиды назначают, если они уже использовались в лечении и давали положительный эффект при парентеральном и пероральном введении;

- антибактериальная терапия применяется при появлении бактериального воспаления в бронхиальном дереве и проводится 7-10 дней.

Домашнее задание: Фармакотерапия бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Занятие № 6. Тема: Фармакотерапия бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Новая тема. Лекция: КФ ЛС для лечения гастродуоденальной патологии. Группы ЛС: Антацидные препараты, гастропротекторы, синтетический аналог простагландина E1, блокаторы H2 гистаминовых рецепторов, ингибиторы H⁺, K⁺ - АТФ азы, антихеликобактерные средства, прокинетики.

В настоящее время для лечения гастродуоденальной патологии используют следующие группы ЛС:

1. Антацидные препараты;

2. Гастропротекторы;

3. Синтетический аналог простагландина E_1 ;
4. Блокаторы H_2 - гистаминовых рецепторов;
5. Ингибиторы H^+K^+ - АТФазы;
6. Антихеликобактерные средства;
7. Прокинетики;

Антацидные средства – это лекарственные в-ва, уменьшающие кислотность желудочного сока путём химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. Их делят на всасывающиеся и невсасывающиеся. К всасывающимся антацидным в-вам относится натрия гидрокарбонат, к невсасывающимся – кальция карбонат, магния оксид, магния гидроксид, магния карбонат, алюминия гидроксид, алюминия фосфат.

Всасывающиеся антацидные в-ва в просвете желудка вступают в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой. При этом эффект наступает быстро, но продолжается недолго. Невсасывающиеся антациды действуют медленнее, но более продолжительно.

Противопоказания к применению антацидов: тяжёлые нарушения функции почек, болезнь Альцгеймера. Алюминия фосфат противопоказан при беременности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Тетрациклины образуют с ионами кальция, магния и алюминия невсасывающиеся комплексы. Антациды уменьшают всасывание блокаторов H_2 - гистаминовых рецепторов, поэтому принимать эти препараты надо не менее чем через два часа. Антациды уменьшают также всасывание непрямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов, салицилатов, фенилбутазона и пентобарбитала.

Магния оксид – обладает медленным действием. Применяют в качестве слабительного средства.

Алюминия гидроксид – нейтрализует соляную кислоту. Может вызвать запор.

Алмагель (алгедрат и магния гидроксид) – обладает антацидным, адсорбирующим, обволакивающим действием.

Применение: язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, гиперацидный гастрит, эзофагит.

Фофалюгель, маалокс, альмагель-нео, гастал, тальцид, мегаллак, рутацид – быстро устраняют боль и изжогу. Их можно применять как при курсовом лечении, так и при симптоматической терапии « по требованию».

Маалокс – комбинация гидроокиси магния и гидроокиси алюминия. По составу и показаниям к применению близок к альмагелю, но является более эффективным, чем альмагель. Обладает антацидным, обволакивающим и адсорбирующим действием.

Показания к применению: гастриты, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь желудка и 12 –перстной кишки, желудочный дискомфорт после погрешности в диете, злоупотребления алкоголем, кофе, никотином, после приёма лекарственных средств.

Натрия гидрокарбонат - вступает в реакцию нейтрализации с соляной кислотой. Быстро устраняет изжогу и уменьшает боль. Но во время этой реакции происходит выделение углекислого газа, который раздражает обкладочные клетки желудка, способствуя выделению новой порции соляной кислоты, которая провоцирует новый приступ изжоги. Также при частом применении натрия

гидрокарбоната после реакции нейтрализации в желудке накапливается углекислый газ, вызывая вздутие.

Гастал – обладает выраженным антацидным эффектом.

Гастропротекторы

Сюда относятся препараты висмута (висмута субнитрат, висмута субсалицилат), препараты алюминия (алюминия гидроксид, вентер), альгиновая кислота и фитопрепараты. Они защищают слизистую ЖКТ, образуя на её поверхности защитную плёнку (обволакивающее действие) или вызывают денатурацию белков слизи и некротизированных тканей (вяжущее действие). Защитный слой создаётся в большей степени в области язвенного дефекта, способствуя его заживлению.

Показания к применению: гастрит, язвенная болезнь желудка и 12 – перстной кишки, гастроэзофагорефлюксная болезнь.

Взаимодействие с другими лекарственными в-вами: уменьшают всасывание других лекарственных средств.

Простагландины

- стимулируют секрецию ионов гидрокарбоната и слизи;
- усиливают местный кровоток слизистой оболочки;
- активируют нормальный рост и размножение клеток слизистой оболочки;
- подавляют продукцию соляной кислоты и пепсина;

Препараты:

Мизопростол – быстро всасывается в желудке. Действие начинается через 3 минуты и продолжается 3 часа.

Показания к применению: профилактика и лечение язвенной болезни желудка и 12 –перстной кишки.

Противопоказания: тяжёлые нарушения функции печени, ИБС, эпилепсия, воспалительные заболевания кишечника, беременность, детский и юношеский возраст, кормление грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Снижают биодоступность других лекарственных средств.

Блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов

Они блокируют H₂ – гистаминовые рецепторы обкладочных клеток желудка, уменьшая выработку соляной кислоты.

Циметидин – вводится по 200-400 мг внутривенно или внутримышечно 4 раза в сутки для профилактики повторных гастродуоденальных кровотечений;

Ранитидин – используют для профилактики обострений язвенной болезни желудка и 12 –перстной кишки.

Фамотидин – применяется для лечения язвенных поражений пищевода , язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- Замедляют разрушение наркотических анальгетиков и снотворных, что ведёт к повышению их концентрации в плазме крови.
- Повышают в плазме концентрацию антиаритмических средств: амиодарона, прокаинамида, хинидина;
- Повышают в плазме концентрацию эритромицина, что ведёт к увеличению риска токсичности;
- Могут усиливать действие нейролептиков;

- ускоряют выведение рифампицина, что ведёт к снижению его концентрации в плазме;

Ингибиторы H^+,K^+ - АТФазы

Препараты: омепразол (лосек, омез, гастрозол). Мощно подавляют секрецию соляной кислоты. Применяются для лечения язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки в стадии рубцевания.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст до 14 лет.

Антихеликобактерные средства

Кларитромицин (клацид, клабакс), амоксициллин (Флемоксин Соллютаб),

метронидазол, фуразолидон, тинидазол, реже – тетрациклин, азитромицин (сумамед, азитрокс), олететрин, а также комбинированные антибиотики (амоксиклав, аугментин, тиментин, уназин) .

Прокинетики

Регулируют двигательную функцию ЖКТ.

Метоклопрамид (церукал) – блокирует дофаминовые рецепторы в стволе головного мозга и подавляет рефлексы икоты, тошноты, рвоты.

Домперидон (мотилиум) – более эффективен, чем метоклопрамид.

Цизаприд – высокоэффективен при лечении рефлюксэзофагитов, хронических запоров различной этиологии.

Тримебутин (дебридат) – обладает универсальным свойством для регуляции моторики ЖКТ. Применяется при рефлюкс-эзофагите, парезе желудка и кишечника, запорах и поносах.

Домашнее задание: КФ ЛС для лечения гастродуоденальной патологии.

Занятие №7. Тема: КФ ЛС для лечения гастродуоденальной патологии.

Группы ЛС: Антацидные препараты, гастропротекторы, синтетический аналог простагландина E1, блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов, ингибиторы H⁺, K⁺ - АТФ азы, антихеликобактерные средства, прокинетики, антигистаминные препараты.

Новая тема. Лекция: КФ антигистаминных лекарственных средств

Антигистаминные препараты это средства, блокирующие H₁ гистаминовые рецепторы. Они являются конкурентными ингибиторами гистамина и используются для профилактики аллергических реакций немедленного типа. Существуют также H₂ гистаминоблокаторы, которые воздействуют на гистаминовые рецепторы желудка.

Антигистаминные препараты делятся на три поколения. К первой группе относятся хлоропирамин (супрастин), дифенгидрамин (димедрол), клемастин (тавегил), ципрогептадин (перитол), прометазин (пипольфен), квифенадин (фенкарол), гидроксизин (атаракс). Недостатками этих лекарственных препаратов является

- Седативное и снотворное действие. Вследствие этого они противопоказаны при вождении автотранспорта, работе с машинами и механизмами, требующими концентрации внимания;
- Атропиноподобные реакции – сухость во рту, тахикардия, задержка мочи, расстройство аккомодации;

- Гипотензивный эффект;
- Необходимость частого приёма (2-3 раза в день) и развитие привыкания при использовании более 7-10 дней.

Антигистаминные препараты первого поколения обладают также следующими эффектами:

- Противорвотный и противоикушечивающий эффект;
- Противокашлевое действие;
- Антисеротониновый эффект;
- Местноанестезирующее действие;

К антигистаминным препаратам второго поколения относятся: терфенадин, астемизол, акривастин (семпрекс), диметенден (фенистил), лоратадин (кларитин), левокабастин (гистимет), азеластин (аллергодил), бамипин (совентол).

Достоинства:

- Отсутствие седативного эффекта;
- Селективная блокада H_1 гистаминовых рецепторов;
- Быстрое наступление эффекта;
- Возможность однократного приёма в день;
- Отсутствие привыкания к ним больных при длительном (до 6 месяцев) применении;

Но для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект, который сопровождается нарушением ритма сердца.

К антигистаминным препаратам третьего поколения относятся цетиризин (зиртекс) и фексофенадин (телфаст). Они не обладают кардиотоксическим действием.

Домашнее задание: КФ антигистаминных лекарственных средств.

Занятие № 8. Тема: КФ антигистаминных лекарственных средств

Новая тема. Лекция: КФ противовирусных ЛС и иммуномодуляторов

Действие противовирусных препаратов направлено на уничтожение различных вирусов, являющихся внутриклеточными паразитами.

Ацикловир (зовиракс, виролекс) – применяют для лечения первичной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (Varicella – Zoster), в том числе первичного генитального герпеса у женщин, поражений кожи и слизистых оболочек, для профилактики рецидивов простого герпеса у больных с иммунодефицитом, для лечения ветряной оспы, опоясывающего лишая. Применяется внутрь, внутривенно, местно в виде мази или глазных капель.

Валацикловир (валтрекс) – применяется при инфекциях, вызванных **Herpes simplex**: генитальный герпес, герпетических высыпаниях на коже и слизистых; опоясывающем лишае (**Herpes zoster**), для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почек.

Анаферон – стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, увеличивает продукцию антител, обладает выраженным противовирусным действием.

Показания к применению: острые респираторные вирусные инфекции (грипп), профилактика и лечение осложнений вирусных инфекций.

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность, беременность и кормление грудью.

Интерферон лейкоцитарный человеческий – обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым действием.

Применяют : при гепатите В и С, клещевом энцефалите, множественной миеломе, меланоме и т.д.

Противопоказания : гиперчувствительность, инфаркт миокарда, печёночная и/или недостаточность, эпилепсия и др.

Тема: КФ иммуномодуляторов

Иммунитет – это защита организма от генетически чужеродных агентов экзогенного и эндогенного происхождения. Различают иммунитет неспецифический (врождённый, естественный) и специфический (приобретённый).

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы.

Иммуномодуляторы

делятся на три группы: эндогенные, экзогенные и синтетические.

Эндогенные – тактивин, тималин, имунофан, миелопид, беталейкин, ронколейкин, интерферон человеческий лейкоцитарный, лейкинферон, виферон, гриппферон, кипферон, иммуноглобулины.

Экзогенные – вакцины БЦЖ, липопид.

Синтетические иммуномодуляторы – девамизол (декарис), диуцифон, глютоксим, полудан, амиксин, неовир, циклоферон, йодантипирин, ридостин, алпизарин.

Домашнее задание: КФ противовирусных ЛС и иммуномодуляторов

Занятие № 9. Тема: КФ противовирусных ЛС и иммуномодуляторов

Новая тема. Лекция: КФ ЛС для лечения заболеваний инфекционно-воспалительной этиологии. Классификация антибиотиков и сульфаниламидных препаратов

Классификации антимикробных препаратов:

1. По химическому строению: β -лактамы, макролиды, линкозамиды, фторхинолоны и т.д.
2. По типам действия: бактерицидные. Бактериостатические;
3. По спектру действия: препараты узкого и широкого спектра действия;
4. Противогрибковые;
5. Противоопухолевые;

β -лактамы антибиотики

Сюда относятся пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, монобактамы. Пенициллины разделяют на природные, полусинтетические неустойчивые к пенициллиназе и устойчивые к пенициллиназе; антисинегнойные и комбинированные препараты, содержащие ингибиторы β -лактамаз. К природным пенициллинам относят бензилпенициллин натриевую и калиевую соли, новокаин – бензилпенициллин, бициллин-3, бициллин-5, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин. Они активны в отношении стрептококков, пневмококков, менингококков, трепонемы. Менее активны в отношении гонококков. Длительность действия бензилпенициллина 3-4 часа. Бициллин вводят реже. Феноксиметилпенициллин назначают внутрь, т.к. он не разрушается соляной кислотой в желудке. Неустойчивые к пенициллиназе – аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) – имеют широкий спектр действия. Действуют на кишечную палочку,

протей, сальмонеллы. Не влияют на синегнойную палочку.

Амоксициллин применяют для лечения язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*. Используют для лечения ЛОР инфекции, острых инфекций мочевыделительной системы.

Оксациллин – устойчив к пенициллиназе и β -лактамазе стафилококков.

Карбоксипенициллины(карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины(азлоциллин, мезлоциллин) высокоактивны в отношении синегнойной палочки. Применяются для лечения тяжёлых инфекций мочевыводящих путей, брюшной полости, желчевыводящих путей и органов малого таза.

Комбинированные препараты, содержащие пенициллин и ингибиторы β - лактамаз:

- ампициллин и сульбактам (уназин);
- амоксициллин и клавулановая кислота (аугментин, амоксиклав);
- тикарциллин и клавулановая кислота (timentin);

Цефалоспорины – имеют более широкий спектр действия , чем пенициллины. У них более длительный период полувыведения, они более устойчивы к β -лактамазам.

Побочные эффекты цефалоспоринов: аллергические реакции, диспепсия, нефротоксичность, ототоксичность.

Монобактамы(азтреонам) – активен только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.

Карбапенемы(имипенем, меропенем) имеют самый широкий спектр действия. Используются для лечения тяжёлых инфекций,

главным образом госпитальных, особенно если возбудитель не установлен.

Карбацевемы (лоракарбеф) – его действие схоже с амоксиклавом, но лучше переносится больными и вызывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Аминогликозиды :

1-е поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин. Оказывают действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии и микобактерии туберкулёза. В настоящее время их используют для лечения туберкулёза

2-е поколение – гентамицин. Действует на грамотрицательные бактерии, стафилококк. Слабее влияет на стрептококк. Влияет на синегнойную палочку

3-е поколение – тобрамицин, амикацин, сизомицин, нетилмицин. Воздействуют на организмы, устойчивые к гентамицину

4-е поколение – изепамицин

Побочные эффекты: ототоксичность и нефротоксичность.

Тетрациклины (тетрациклин, метациклин, доксициклин, миноциклин). Обладают широким спектром действия.

Воздействуют на хламидии, микоплазмы, легионеллы, холерный вибрион, риккетсии, спирохеты, актиномицеты. Не действуют на синегнойную палочку.

Побочные эффекты: диспепсия, холестаз, стоматиты. Их нельзя назначать беременным и кормящим женщинам, а также детям до 8 лет. Может возникнуть повышенная фоточувствительность кожи.

Макролиды – эритромицин, рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид), спирамицин (ровамицин), мидекамицин (макропен), азитромицин (сумамед).

Эритромицин – это природный антибиотик. Действует на легионеллы, микоплазмы, хламидии.

Кларитромицин – максимально эффективен в отношении хламидий и *Helicobacter pylori*.

Азитромицин – имеет широкий спектр действия. Воздействует на микобактерии туберкулёза. Применяется для лечения дыхательной и мочевыводящей системы.

Линкозамиды – линкомицин(линкоцин), клиндамицин (далацин). Хорошо проникают в костную ткань. Применяют для лечения остеомиелита, инфекций брюшной полости и малого таза, эндометрита, абсцесса лёгкого.

АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

Гликопептиды – ванкомицин, тейкопланин. Они являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных устойчивыми стафилококками и стрептококками, а также в случае непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов, или при неэффективности лечения этими препаратами. Обладают нефро – и ототоксичностью.

Хлорамфеникол (левомицетин) – используют при лечении менингита, абсцесса головного мозга, бруцеллёза, брюшного тифа и т.д. Не действует на синегнойную палочку.

Рифампицины(рифампицин) – действует на микобактерии туберкулёза, менингококки, гонококки, хламидии, легионеллы, гемофильную палочку.

Полимиксины– полимиксин –В, колистин.Высокотоксичны, применяются для лечения тяжёлых инфекций, вызванных синегнойной палочкой, клебсиеллой, энтеробактером.

Хинолоны – налидиксовая кислота (невиграмон), оксолиновая кислота (палин), оксолиновая кислота (грамурин). Применяют для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Побочное действие: диспептические расстройства, аллергические реакции.

Противопоказания: эпилепсия, беременность, кормление грудью, детям в возрасте до двух лет.

Фторхинолоны– офлоксацин (таривид), цiproфлоксацин (ципробай, квинтор), пефлоксацин (абактал), норфлоксацин (норбактин, нолицин), ломефлоксацин, флероксацин.

Норфлоксацин–применяют для лечения инфекций мочевых путей.

Ломефлоксацин–применяют для лечения лёгочного туберкулёза.

Противопоказания к применению: беременность, кормление грудью, дети в возрасте до 16 лет.

Нитрофураны – нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин, фуразолидон. Нарушают клеточное дыхание микробной клетки, что приводит к торможению её роста и развития. Применяют для лечения инфекций мочевыводящих путей, бактериальной дизентерии, бактериальных энтероколитов.

Нитромидазолы – метронидазол (трихопол, флагил), тинидазол (фазижин), орнидазол (тиберал). Применяют для лечения лямблиоза, амёбной дизентерии, трихомониаза.

Сульфаниламиды – различают препараты короткого действия (сульфадiazин, сульфадимезин), средней продолжительности действия (сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, сульфаметоксазол) и препараты длительного действия (сульфален). Они нарушают синтез фолиевой кислоты в микробной клетке и рост микробной клетки прекращается. В клинической практике применяется комбинированный препарат Ко-тримоксазол

(бисептол, grosептол, бактрим). Он обладает широким спектром действия. Применяется при инфекциях дыхательных путей, в том числе при пневмонии у ВИЧ- инфицированных больных, при инфекциях почек, мочевыводящих путей и ЖКТ. Нельзя принимать беременным и детям в возрасте до двух месяцев.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Нистатин –действует только на кандиды.

Леворин – по спектру действия напоминает нистатин.

Гризеофульвин – применяется для лечения микроспории, трихофитии.

Амфотерицин В – активен против многих патогенных грибов, на которые другие противогрибковые лекарственные средства не действуют.

Амфоглюкамин – комбинированный препарат, включает в себя амфотерицин и меглюмин.

Производные имидазола

Миконазол –используют для профилактики и лечения микозов полости рта и ЖКТ, местно при грибковых поражениях кожи и ногтей, внутривенно при системных микозах.

Кетоконазол (низорал) – назначают при поверхностных и системных микозах.

Флуконазол(дифлюкан) и флуцитозин применяют при поверхностных и глубоких микозах.

Особенности применения противомикробных средств (при беременности и грудном вскармливании, при почечной недостаточности)

При лечении антибиотиками требуется производить посев материала на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Посев берут до начала лечения. Заключение по этому

исследованию называется антибиотикограмма. При ангине, рожистом воспалении, скарлатине, крупозной пневмонии, эпидемическом менингите, гонорее и сифилисе лечение начинают без определения на чувствительность к антибиотикам. При выделении стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки, клебсиеллы, энтерококка, протей, микобактерий определение их на чувствительность к антибиотикам обязательно.

Антибиотикорезистентность бактерий

С клинической точки зрения под резистентностью (устойчивостью) понимают отсутствие эффекта при лечении инфекционного заболевания конкретным антимикробным препаратом.

С микробиологической точки зрения под резистентностью понимают свойство микроорганизмов сохранять способность к размножению при применении антибактериального препарата в концентрациях, подавляющих рост основной части его популяции или большинства видов других микроорганизмов.

Различают природную резистентность (генетически обусловленную) и приобретённую (вторичную) резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Профилактика вторичной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам

- 1) активное лечение с применением максимальных доз до полного выздоровления;
- 2) периодически заменять часто применяемые препараты с недавно созданными;
- 3) исключить бесконтрольное применение антибактериальных препаратов;

4) не использовать в пищевой промышленности и ветеринарии препараты, используемые для лечения людей;

Комбинированное назначение препаратов

- используется для усиления антибактериального действия;
- для лечения смешанных инфекций;
- для замедления развития резистентности при хронических инфекциях(при туберкулёзе, хронических бронхитах);

Особенности применения противомикробных средств у пациентов с почечной недостаточностью

Выведение лекарственных средств с мочой зависит от состояния клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. При почечной недостаточности период полувыведения многих антибиотиков может удлиниться в несколько раз. Поэтому перед назначением антимикробных препаратов обследуют почки (клиренс креатинина).

Особенности применения антибиотиков при беременности и грудном вскармливании

- нужно учитывать срок беременности, тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов до пятого месяца беременности;
- необходимо использовать безопасные лекарственные средства ;
- постоянно контролировать состояние матери и плода в процессе лечения;

Домашнее задание: **КФ ЛС для лечения заболеваний инфекционно-воспалительной этиологии. Классификация**

антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Особенности их применения.

Занятие № 10. Тема: КФ ЛС для лечения заболеваний инфекционно-воспалительной этиологии. Классификация антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Особенности их применения.

Новая тема. Лекция: КФ ЛС для лечения сахарного диабета, гипергликемической и гипогликемической комы.

Инсулин – это гормон, который вырабатывается β - клетками поджелудочной железы. Этот гормон является основным специфическим средством для лечения сахарного диабета. Он принимает участие в белковом, жировом обмене, стимулирует транспорт глюкозы и синтез гликогена в печени и мышцах.

Для лечения сахарного диабета также применяется инсулин, полученный путём генной инженерии. Его аминокислотный состав полностью соответствует аминокислотному составу инсулина человека. Инсулины вводятся только парэнтерально.

Полусинтетический человеческий инсулин получают путём химической модификации свиного инсулина. Для получения биосинтетического человеческого инсулина применяют технологию рекомбинантной ДНК.

Чтобы увеличить длительность действия инсулина, к нему добавляют цинк, белок, полимеры. В результате этого увеличивается время полувыведения препарата.

По длительности действия современные инсулины делятся на следующие группы:

1.ультракороткого действия (инсулин лизпро, инсулин аспарт);

2. короткого действия (инсулин растворимый актрапид НМ, хумулин регуляр);
3. средней продолжительности действия (суспензия комбинированного инсулина –цинк, инсулин изофан);
4. длительного действия (инсулин гларгин, детемир), которые вводят один раз в день.

Для лечения гипергликемической комы применяют инсулины ультракороткого и короткого действия. Их также используют в сочетании с инсулинами средней продолжительности и длительного действия.

Сахароснижающие препараты для приёма внутрь

Метформин (сиофор, глюкофаж, глиформин, багомет, формин) – нормализует чувствительность печени к глюкозе. Гипогликемии у больных, принимающих этот препарат не бывает.

Противопоказания: ХОБЛ, инфаркт миокарда (т.е любая гипоксия), выраженная печёночная недостаточность.

Наблюдения : улучшает функцию эндотелия, обладает онкопротекторным

Действием при раке молочной железы, раке шейки матки, раке матки, раке прямой кишки, раке лёгких.

Глюкобай (акарбоза) – замедляет всасывание углеводов в кишечнике.

Манинил, диабетон, глидиаб, амарил, новонорм, глюренорм – стимулируют секрецию инсулина.

Осложнениями сахарного диабета являются комы:

- гипергликемическая;
- гипогликемическая;

Гипергликемическая (диабетическая) кома может возникнуть из-за острых воспалительных процессов или при обострении хронических заболеваний; при нарушении режима лечения: пропуске или самовольной отмене инсулина пациентами, при постоянном применении глюкокортикоидов, диуретиков, половых гормонов. Эти препараты являются антагонистами инсулина.

Неотложная помощь при гипергликемической коме

- 1.Необходимо восполнить ОЦК солевыми растворами;
- 2.Затем устранить инсулиновую недостаточность введением инсулина;
- 3.Проводить симптоматическую терапию;

Гипогликемическая кома возникает при избытке инсулина. Это может произойти, если больной не принял своевременно пищу, если произошла передозировка инсулина, при приёме алкоголя, при незапланированных физических нагрузках или если перед физической нагрузкой пациент не принял пищу.

Неотложная помощь при лёгкой гипогликемии:

Дать чай с сахаром, мёд, варенье, лимонад или любые другие сладкие напитки, 4-5 больших таблеток глюкозы.

Неотложная помощь при тяжёлой гипогликемии:

Если больной без сознания, ему нельзя вливать в рот сладкие растворы. Больного надо уложить и по назначению врача внутривенно ввести 40% раствор глюкозы от 20мл до 100мл до полного восстановления сознания

Лечение диабетической стопы

1. нормализовать уровень сахара;
- 2.осуществлять уход за ногами;

3.проводить патогенетическое лечение α – липоевой кислотой (берлитион);

4.Проводить симптоматическое лечение, витаминотерапию, миостимуляцию специальным аппаратом (магниты и лазер не помогают);

Берлитион – антиоксидант, убирает свободные радикалы, восстанавливает чувствительность нервных клеток. Вводится внутривенно капельно по 300ед – 400ед 2-4 недели, а затем энтерально по 2-3 таблетки в сутки от двух месяцев и более. Берлитион в таблетках принимают до еды . Запивать нужно только водой. Нельзя запивать молоком. Раствор берлитиона, которым заправили капельницу, должен быть защищён от света. Берлитион нельзя вводить на глюкозе.

Домашнее задание: КФ ЛС для лечения сахарного диабета

Занятие 11. Тема: КФ ЛС для лечения сахарного диабета

Новая тема. Лекция: КФ ЛС для лечения шока. Спазмолитики. Анальгетики.

Шок (от англ. shock — удар) — остро развивающийся синдром, характеризующийся резким уменьшением капиллярного кровотока в различных органах и в тканях, которое ведет к недостаточному снабжению их кислородом и удалению из них продуктов обмена. Эти явления сопровождаются тяжелыми нарушениями функции организма. По этиологии выделяют следующие виды шока:

1. геморрагический;
2. травматический;
3. дегидратационный;
4. ожоговый;
5. кардиогенный;
6. септический (эндотоксический);
7. анафилактический

Общие патогенетические механизмы при шоках разного вида:

Вначале развиваются реакции суживания сосудов. Это происходит из-за реакции симпатической нервной системы и выброса гормонов мозгового слоя надпочечников — адреналина и норадреналина. Все это приводит к выделению сосудосуживающих веществ. Однако сердечные (коронарные) и мозговые сосуды, не имеющие периферических рецепторов, остаются расширенными, что направлено на сохранение кровотока в первую очередь в этих жизненно важных органах (это так называемая централизация крови).

Резкое ограничение кровоснабжения остальных органов и тканей из-за сужения сосудов приводит к их малокровию (ишемии). В качестве компенсаторной реакции организма вырабатываются биологически активные сосудорасширяющие вещества. Все это ведет к усилению проницаемости капилляров, нарушению вязкости крови (сгущению крови). При этом периферическое кровообращение усугубляется по принципу порочного круга. Шок переходит в более тяжелую стадию, при которой резко страдают функции внутренних органов, в первую очередь, легких и почек.

Геморрагический шок

Геморрагический шок возникает вследствие острой кровопотери. Патофизиология геморрагического шока основана на механизмах, рассмотренных выше.

Клиническая картина характеризуется слабостью, головокружением. Кожа бледная, при значительной потере крови покрыта холодным потом. Появляется тахикардия, снижается АД и ЦВД. При выраженной кровопотере могут наблюдаться расстройства сознания: вначале — беспокойство, возбуждение, при увеличении кровопотери — заторможенность, сонливость (сопор). При большой потере крови снижается диурез, вплоть до анурии, отмечаются дыхательные расстройства в виде поверхностного или шумного дыхания. Расстройства микроциркуляции и образование тромбов в микроциркуляторном русле ведут к изменениям в свертывающей системе крови которые являются пусковым моментом к развитию **ДВС-синдрома**.

Клиническая фармакология лекарственных средств

При кровопотере до 20—25 % ОЦК необходимо проводить терапию с помощью кровезаменителей (коллоидов и кристаллоидов), а при более выраженной кровопотере к ним необходимо добавить переливание крови (эритроцитарной массы). Переливание кристаллоидов (физиологический раствор, раствор Рингера и т. п.) восстанавливает недостаток жидкости во внесосудистом русле, откуда вышла вода в общий кровоток в качестве компенсаторной реакции на кровопотерю (то есть, вода вышла из тканей). Трансфузия коллоидов (полиглюкин, желатиноль, альбумин, гидроок-сиэтилкрахмал — HAES-steril) позволяет поддерживать ОЦК на необходимом уровне, удерживая около себя молекулы кристаллоидов, так как одни кристаллоиды быстро покидают сосудистое русло и выводятся почками. Переливание следует осуществлять в быстром темпе, в 2—3 вены (в одну — кристаллоиды, в другую — коллоиды, в третью проводить гемотрансфузию после выполнения обязательных тестов).

Для фельдшеров.

Соотношение кристаллоидов, коллоидов и эритроцитарной массы составляет 1:1,5:0,5, а общий объем переливаемых жидкостей составляет 150—200 % от кровопотери. При **«массивной» кровопотере** (40—50 % ОЦК) соотношение кристаллоидов, коллоидов и эритроцитарной массы 1:1:2. Объем переливаемых жидкостей составляет 200—250 % от величины кровопотери.

В некоторых случаях трансфузия эритроцитарной массы может быть заменена кровезаменителями из группы **гемокорректоров** — искусственных переносчиков кислорода типа **перфторана** (замороженная эмульсия).

Травматический шок

Травматический шок развивается вследствие воздействия механического агента, и вызывает повреждения той или иной степени тяжести. Ведущими причинами развития травматического шока является кровопотеря и плазмопотеря, к которым присоединяется боль и интоксикация, вызванная всасыванием продуктов распада поврежденных тканей (особенно при синдроме длительного сдавления). Патологические механизмы как у геморрагического шока.

Лечение травматического шока.

На догоспитальном этапе

1. остановка кровотечения
2. введение анальгетиков (обычно наркотических)
3. выполнение транспортной иммобилизации
4. оксигенотерапия и ИВЛ (при наличии показаний)
5. В холодное время пациента согревают, дают ему горячее питье, алкоголь
6. По возможности следует наладить переливание противошоковых кровезаменителей (желатиноль, полиглюкин).

В стационаре проводят

1. Оксигенотерапию через маску или катетер, аппаратную ИВЛ при нарастании гипоксии.
2. Полноценное обезболивание. Для этой цели, кроме введения анальгетиков, применяются новокаиновые блокады.
3. При возбуждении и судорогах вводят седуксен.
4. С целью стабилизации АД вводятся ЛВ. Повышающие АД (допамин, добутрекс).

5. Для проведения инфузионно-трансфузионной терапии катетерируют центральную вену. Используют кровезаменители и компоненты крови в соотношениях и объемах, зависящих от тяжести шока и степени кровопотери
(схема как при геморрагическом шоке)

Анафилактический шок

Анафилактический шок — это тяжелая, угрожающая жизни аллергическая реакция немедленного типа, возникающая через короткое время (2—25 минут) после попадания в организм аллергена при его повторном введении.

В патогенезе анафилактического шока выделяют три фазы.

I Иммунологическая фаза - при ней происходит образование комплекса «антиген—антитело».

II Фаза патохимических изменений – в эту фазу под действием комплекса «антиген—антитело» из тучных клеток (тканевых базофилов) выбрасываются химически активные вещества (прежде всего, гистамин).

III Фаза патофизиологических изменений, в которую происходят патологические изменения в системах и органах под действием биологически активных веществ.

В зависимости от преобладающей симптоматики принято выделять следующие клинические варианты анафилактического шока:

- **Гемодинамический, или коллаптоидный, вариант**, при котором происходит расширение сосудов, повышение их проницаемости, вследствие паралича сосудистых стенок и выход жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство. При этом значительно снижается ОЦК, что приводит к резкому падению АД и ЦВД, тахикардии, снижению диуреза.
- **Асфиктический вариант**, при котором вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки возникает бронхоспазм, отек Квинке (выраженный отек лица и шеи), отек легкого, отек стоп, мошонки, гортани и трахеи. Отек гортани и трахеи может сопровождаться стридорозным дыханием (стридором).

- **Церебральный вариант**, при котором происходит нарушение функций ЦНС в виде выраженной неврологической симптоматики вплоть до развития комы вследствие отека головного мозга.
- **Абдоминальный вариант**, который проявляется симптоматикой «острого» живота— резкими болями в животе, неукротимой рвотой, возможен понос, иногда с примесью крови в кале. Он наступает вследствие отека слизистой пищеварительного тракта
- Клиническое течение анафилактического шока также может протекать в нескольких вариантах.
- При **молниеносном течении** у больного развивается коллапс с потерей сознания, бледностью, цианозом, падением АД, тахикардией, отсутствием пульса на периферических артериях, появлением терминального дыхания типа Куссмауля, Биота или Чейна-Стокса, расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет. При отсутствии помощи в течение нескольких минут может наступить смерть.
- При **тяжелом течении** у больного возникает резкая слабость, появляется тошнота и рвота, темнеет в глазах, затем резко падает АД, развивается кома, наступают выраженные нарушения дыхания.
- При **течении средней тяжести** возникает беспокойство, возбуждение, кожа становится бледной, покрытой холодным потом, могут появляться волдыри. Развивается бронхоспазм, отек гортани, которые проявляются стеснением в груди, затрудненным дыханием, сухим кашлем. Возникает артериальная гипотония, тахи или брадикардия. В дальнейшем может произойти потеря сознания с непроизвольным мочеиспусканием и судорогами.

Лечение анафилактического шока

Если он возникает во время внутривенной инъекции лекарственного препарата, то введение следует немедленно прекратить, сохраняя иглу в вене.

1. Адреналин - вызывает сужение сосудов, уменьшение проницаемости их стенок, усиливает и учащает сердечные сокращения, уменьшает спазм бронхов. Адреналин вводится внутривенно струйно. При падении АД ниже 60 мм рт. ст. доза составляет 0,3—0,5 мл 0,1 % раствора (или концентрация 1 мг/мл), разведенного в 10—20 мл физиологического раствора. Скорость введения составляет 2 - 4 мл/сек. При невозможности осуществить внутривенную инъекцию, адреналин также можно вводить

внутрисердечно. Если пациент интубирован, то возможно его вводить в трахею. Если давление не повышается более 70 мм рт. ст., то адреналин вводят параллельно капельно в дозе 1 мл в 200 мл физиологического раствора со скоростью 20 капель/мин.

Если имеет место стойкое снижение АД, то к введению адреналина можно добавить 1 мл 2 % раствора норадреналина или 1 мл 1 % раствор мезатона.

Для восстановления ОЦК применяется трансфузия кристаллоидов (солевых растворов) и коллоидов (противошоковых растворов типа желатиноля и полиглюкина).

Для снижения отрицательного действия гистамина вводятся антигистаминные препараты — димедрол, супрастин, пипольфен.

Для купирования бронхоспазма дополнительно вводится эуфиллин — спазмолитик миотропного действия (10 мл 2,4 % раствора внутривенно струйно).

Назначаются также и кортикостероидные гормоны в больших дозах (в данной ситуации эффект от их введения наблюдается только через несколько часов).

Адреналин

При анафилактическом состоянии вводится он медленно внутривенно, в дозировке 0,1-0,25 мг. Желательно развести его в 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости введение продолжается, но уже в концентрации 0,1 мг/мл. Повторная манипуляция повторяется через 20 минут. Максимальное количество повторов не должно превышать 3.

Адреналин способствует усилению и учащению сердечных сокращений. Это возможно при быстром его введении. Кроме того, он повышает объем кровотока, а также оказывает противоаллергическое действие. Благодаря ему происходит расслабление мышц.

Использовать адреналин нельзя при гиперчувствительности, артериальной гипертензии, тахикардии, беременности, а также в период лактации.

Эпинефрин

Является аналогом гормона мозгового вещества надпочечников. Средство способно возбуждать абсолютно все типы

адренорецепторов. Они активно увеличивают давление, а также учащают сердечный ритм. Происходит **расширение сосудов скелетной мускулатуры**

Действие препарата заключается в кардиостимуляции, **сужении центральных сосудов**, а также повышении артериального давления.

Применять медикамент необходимо с осторожностью. Он вводится внутривенно.

Глюкокортикоиды

• .

Преднизолон

При анафилактическом шоке медикамент вводится в размере 30-90 мг внутривенно струйно или капельно. Вводить медленно.

Дексаметазон

Он часто применяется при устранении сильных аллергических реакций. Данных касательно побочных явлений не поступало. Это средство отчасти является безопасным и применяется повсеместно.

Антигистаминные препараты

рекомендуют применять H1 — дифенгидрамин(димедрол) или супрастин. Вводится он внутривенно или же внутримышечно.

Адреномиметики

К числу адреномиметиков относят несколько видов препаратов. Это могут быть средства стимулирующего действия. При устранении стойкой аллергической реакции применяют Эпинефрин, Адреналин. К средствам, занимающимся стимуляцией адренорецепторов, относят Метазон.

Все средства, относящиеся к адреномиметикам, вводятся внутривенно или внутримышечно. Основаны они на содержании

адреналина, который и стимулирует работу многих функций и система, за счет усиления обменных процессов.

Эуфиллин

Назначается средство вовнутрь, вводят его внутривенно или внутримышечно. Под кожу введение не производится, так как велик риск развития раздражения. Способ применения полностью зависит от конкретной ситуации. В тяжелых случаях применяют внутривенно, введение медленно (4-6 минут). Дозировка 0,12-0,24 г.

Спазмолитики

Спазмы – это сокращения гладкой мускулатуры стенок кровеносных и лимфатических сосудов, полых внутренних органов (кишечник, матка). Эти сокращения вызывают болевые ощущения, которые снижают качество жизни человека.

При спазме ухудшается кровоснабжение спазмированного участка. Здесь начинает развиваться кислородное голодание и накапливаются вещества, отвечающие за формирование болевых импульсов.

В отличие от ненаркотических и наркотических анальгетиков они не представляют существенной угрозы «стирания» симптоматики при тяжелом органическом поражении (маскирование картины и затруднение в постановке диагноза).

Для снятия спазма и вызванной им боли используются спазмолитические средства, расслабляющие гладкую мускулатуру внутренних органов и снижающие тонус сосудов. Различают нейротропные и миотропные спазмолитики.

1. **Нейротропные спазмолитики** — блокируют М-холинорецепторы, отвечающие за мышечные сокращения, чем нарушают процесс передачи нервных импульсов в нервных окончаниях и вегетативных ганглиях — особых узлах вегетативной нервной системы. Как следствие, происходит снижение тонуса мышечных волокон гладкой мускулатуры и устраняются болевые ощущения. Нейротропные спазмолитики улучшают кровоснабжение стенок полых органов, что способствует восстановлению нормального прохождения их содержимого. **Это группа М – холинолитиков и М, Н - холинолитиков:**

такие как апрофен(М, Н – холинолитик), атропин, гиосцин (скополамин) платифиллин и пирензепин (группа М – холиноблокаторов). Они являются достаточно мощными спазмолитиками, помимо лечебного действия обладают нежелательными побочными эффектами — это сонливость, задержка мочеиспускания, тахикардия, сухость в полости рта и другие. Поэтому такие средства применяются в условиях стационара.

2. **Миотропные спазмолитики** — к ним относят препараты, вызывающие снижение тонуса кровеносных сосудов и расслабление гладкой мускулатуры путем прямого, непосредственного влияния на внутриклеточные биохимические процессы. Под действием миотропов происходит изменение ионного баланса в клеточной мембране. Запускаются очень сложные реакции, которые ведут к снятию спазма и боли.

Миотропные спазмолитики *по механизму действия* делятся на две подгруппы:

1. **Неселективные**, или неизбирательные - угнетают выработку в мышцах особого фермента (фосфодиэстеразы, ФДЭ), который разрушает биологически активное соединение (внутриклеточный цАМФ), которое отвечает за регуляцию и правильную передачу гормональных сигналов в клетках тем самым вызывают расслабление гладкой мускулатуры во всем организме.

а)**дротаверин**. Относится к миотропным неселективным средствам, способен блокировать фосфодиэстеразу (ФДЭ), разрушающую внутриклеточный медиатор сигналов (цАМФ), накопление которого способствует снижению сократительной способности клеток. Кроме того, дротаверин обладает некоторым эффектом блокатора кальциевых и натриевых каналов. Снижает тонус гладких мышц, расширяет кровеносные сосуды, улучшает перистальтику ЖКТ. После приема внутрь быстро всасывается и хорошо проникает в различные ткани организма (эффект при внутривенном введении может отмечаться уже через две–четыре минуты), выводится медленно. Препараты на его основе обычно хорошо переносятся пациентами. Назначается этот спазмолитик при боли, вызванной спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов, включая почечную, кишечную и печеночную колики, спастические запоры, язвенную болезнь, гастродуоденит, угрожающие преждевременные роды, послеродовые схватки и

другие патологические состояния. Дротаверин указывается в стандартах медицинской помощи при различных болях в животе.

б) **папаверин**. Алкалоид опия из группы миотропных средств, в настоящее время получаемый синтетически. Хотя и является производным опия, на центральную нервную систему не влияет. Оказывает мягкое спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов. По механизму действия сходен с дротаверином, но по своей активности существенно уступает ему. Показаниями к приему являются спазмы гладких мышц брюшной полости, почек, сосудов головного мозга, периферических сосудов, бронхов. В составе комбинированной терапии может использоваться при стенокардии.

в) **бенциклан**. Миотропный спазмолитик неселективного действия с сосудорасширяющим, седативным и анестезирующим действием. Снижает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, блокируя кальциевые каналы. Основными показаниями к приему являются язвенная болезнь и прочие болезни, которые сопровождаются болями, вызванными спастическими состояниями желудка, мочевыводящих и желчевыводящих путей, двенадцатиперстной кишки. Обладает также спазмолитическим воздействием на висцеральную мускулатуру органов дыхания. Способен вызвать некоторое повышение частоты сердечных сокращений. Является достаточно мощным спазмолитиком, может вызывать большое количество нежелательных побочных эффектов, запрещен в период беременности и лактации.

г) **донаторы оксида азота:**

Нитроглицерин

Изосорбида динитрат

Нитропруссид натрия

Эуфиллин(аминофиллин)

Назначается средство вовнутрь, вводят его внутривенно или внутримышечно. Под кожу введение не производится, так как велик риск развития раздражения. Способ применения полностью зависит от конкретной ситуации. В тяжелых случаях применяют внутривенно, введение медленно (4-6 минут). Дозировка 0,12-0,24 г.

А также бендазол, теофиллин.

2.Селективные (направленного действия) — это блокаторы натриевых каналов гладких мышц органов ЖКТ и блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция). Блокаторы натриевых каналов расслабляют гладкие мышцы, воздействуя на них напрямую и устраняя спазм без влияния на нормальное функционирование органа. Блокаторы кальциевых каналов предупреждают поступление кальция внутрь клетки, действуя на все органы, в которых присутствует гладкая мускулатура.

Миотропные спазмолитические средства применяют в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, когда необходимо снять спазм гладкой мускулатуры или добиться сосудорасширяющего эффекта.

Блокаторы натриевых каналов:

Мебеверин

Блокаторы кальциевых каналов:

Бромид отилония

Бромид пинаверия

Комплексным препаратом, обладающим спазмолитическим действием, является [Пенталгин®](#).

В состав этой отечественной фармацевтической разработки входят пять активных веществ: парацетамол (325 мг), напроксен (100 мг), кофеин безводный (50 мг), дротаверина гидрохлорид (40 мг), фенирамина малеат (10 мг).

В качестве миотропного спазмолитика неселективного действия здесь используется дротаверин. Кроме того, Пенталгин® оказывает анальгетический (парацетамол), противовоспалительный (напроксен), противоотечный (фенирамин), а также жаропонижающий эффекты.

Анальгетики

Боль - субъективная реакция, которая возникает при раздражении болевых рецепторов. Она служит сигналом опасности, предохраняющим организм от повреждающих

факторов. Длительная интенсивная боль может привести к тяжелым нарушениям функций, вплоть до развития шока.

Противоболевая система включает опиатные рецепторы ЦНС, нисходящие пути, вставочные нейроны и нейроны задних рогов спинного мозга. Из опия выделено свыше 20 алкалоидов. Около 10% опия составляет морфин. По структуре алкалоиды делятся на производные фенантрена (морфин, кодеин, тебаин и др.) (Тебаин высокотоксичный и в терапевтических дозах не используется, но из него синтезируют бупренорфин, дипренорфин, налоксон, налтресон) и производные изохинолина (папаверин). Первые действуют преимущественно на ЦНС, вторые - на гладкие мышцы кишечника, бронхов, сосудов и других органов(оказывает спазмолитическое действие).

К наркотическим анальгетикам относятся:

- 1) производные фенантрена (препараты опия, омнопон, морфин, кодеин и др.);
морфин угнетает дыхательный и кашлевой центры. При действии терапевтических доз дыхание урежается и становится глубже. В токсических дозах морфин вызывает резкое угнетение дыхания (типа Чейна-Стокса) вплоть до паралича дыхательного центра.

- 2) производные пиперидина (промедол, фентанил, пентазоцин) являются синтетическими заменителями морфина.

Промедол по силе анальгетического эффекта уступает морфину в 2-3 раза, но меньше угнетает дыхание, реже вызывает тошноту и рвоту, не угнетает перистальтику ЖКТ, снижает тонус гладких мышц бронхов, желче и мочевыводящих путей, шейки матки, расширяет зрачки.

Фентанил по болеутоляющему действию превосходит морфин в 100-400 раз, действует быстро (через 1-3 мин) и полностью подавляет боль, не выключая сознания, сильнее морфина угнетает дыхание. Применяют в комбинации с нейролептиком дропериДОлом для нейролептанальгезии. Смесь называют **таламонал**.

Пентазоцинанальгетический эффект слабее, чем у морфина, не вызывает эйфорию и редко вызывает пристрастие, меньше угнетает дыхание, перистальтику кишечника, вызывает тахикардию и повышает АД.

Показания для применения наркотических анальгетиков:

- 1) травмы, угрожающие развитием шока;
- 2) при подготовке к операции и после нее;
- 3) приступы почечно и желчнокаменной болезни (колики) - промедол или омнопон с атропином;
- 4) инфаркт миокарда;
- 5) злокачественные неоперабельные опухоли.

Противопоказания:

- 1) недостаточность функции дыхания;
- 2) острые заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза);
- 3) травмы черепа (из-за опасности повышения внутричерепного давления и отека мозга); 4) детям до 3 лет и в старческом возрасте (из-за опасности угнетения дыхания).

Антагонисты наркотических анальгетиков

Налорфин– агонист - антагонист опиатных рецепторов, поэтому имеет частичное сходство с морфином (анальгезия, брадикардия, сужение зрачков), но слабее его. В отличие от морфина не вызывает пристрастие. Вводят при отравлении морфином для устранения угнетения дыхания.

Налоксон - полный антагонист морфина, так как блокирует все опиатные рецепторы, поэтому устраняет основные эффекты наркотических анальгетиков.

- 3) производные гептанона:

фенадон , палфиум – по фармакологическому действию сходны с морфином

Ненаркотические анальгетики существенно отличаются от наркотических: у них отсутствует привыкание и лекарственная зависимость, обладают более слабым анальгетическим эффектом, болеутоляющее действие проявляется преимущественно при болях, связанных с воспалением (у наркотических - при болях, связанных с повреждением тканей), действуют преимущественно на периферические органы (наркотические - на ЦНС), оказывают выраженный противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, не угнетают дыхание.

Салицилаты - обладают выраженным болеутоляющим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Салицилаты угнетают агрегацию тромбоцитов и снижают свертывание крови. Этот эффект связан с угнетением синтеза тромбосана. Применяют при различных формах ревматизма, неревматическом артрите, подагре, артралгии, невралгии, миозитах, невритах, головной, зубной боли, при лихорадке, для снижения температуры при высокой лихорадке, которая становится опасной для организма.

Побочные явления:

При приеме больших доз возникают звон в ушах, ослабление слуха, аллергия. При отравлении салицилатами наблюдаются нарушения ЦНС, ЖКТ, Кислотно Основное Состояние, гипокалиемия, дегидратация, гипертермия.

Лечение: промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные, нормализация КОС (введение натрия гидрокарбоната) и водно-электролитного баланса, диуретики быстрого действия (фуросемид). В тяжелых случаях проводят переливание крови и гемодиализ.

Наиболее широко применяют **ацетилсалициловую кислоту (аспирин)**. **Метилсалицилат** хорошо всасывается через кожу, поэтому его применяют для втираний в болезненную область. Салициламид и натрия салицилат применяют реже. Салициловая кислота обладает кератопластическим и кератолитическим (размягчает и отторгает ороговевший слой кожи), противомикробным действием. Поэтому ее используют местно в виде мазей, паст, спиртовых растворов.

Производные пиразолона (анальгин, бутадион) -

болеутоляющий и жаропонижающий эффекты более выражены у анальгина, а противовоспалительный эффект у бутадиона. Они хорошо всасываются в ЖКТ. Анальгин хорошо растворяется в воде, поэтому его можно назначать в инъекциях. Эти препараты показаны при тех же заболеваниях, что и салицилаты. Наиболее опасным побочным эффектом является угнетение кроветворения.

Производные анилина (фенацетин, парацетамол)

оказывают преимущественно болеутоляющее и жаропонижающее действие и слабое противовоспалительное. Фенацетин в организме превращается в парацетамол, который и оказывает действие. Поэтому применяют преимущественно парацетамол. Побочные эффекты возникают редко.

Производные антраниловой кислоты (мефенамовая и флуфенамовая кислоты и их соли) по силе обезболивающего и противовоспалительного эффектов примерно равны ацетилсалициловой кислоте. Они хорошо всасываются, связываются с белками плазмы и выводятся почками, в основном, в виде метаболитов. Применяют при хроническом ревматизме.

Производное индолуксусной кислоты - индометацин (метиндол, индоцид, интебан)

обладает преимущественно противовоспалительным действием (превосходит салицилаты и бутадион). В кишечнике всасывается хорошо и действует длительно. Его назначают при ревматизме, подагре. Противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсонизме, заболеваниях ЖКТ, при беременности и грудном вскармливании ребенка.

Производное фенилуксусной кислоты - диклофенак-натрий (ортофен, вольтарен), обладает высокой активностью, большой широтой терапевтического действия, малой токсичностью и продолжительным эффектом. Побочные эффекты: диспептические расстройства, аллергические реакции.

Производное фенилпропионовой кислоты - Ибупрофен (бруфен) по противовоспалительному эффекту равен бутадиону и превосходит салицилаты, реже вызывает ПЭ (в основном, диспептические).) –

Производное нафтилпропионовой кислоты - напроксен (напросин) уступает ортофену по противовоспалительному эффекту, но превосходит по болеутоляющему и по продолжительности действия. Малотоксичен, может вызывать диспептические расстройства.

По силе противовоспалительного эффекта перечисленные ЛС можно расположить в следующем порядке:

индометацин

>ортофен>напроксен>ибупрофен>бутадион>мефенамовая кислота>ацетилсалициловая кислота>анальгин. Эти ЛС составляют группу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Все они обладают противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием.

Домашнее задание. Лекция: КФ ЛС для лечения шока.

Спазмолитики. Анальгетики.

