

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ОРГАНОВ, ВОСПАЛЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ**

Учебно-методическое пособие для студентов

Болиева Л.З., Чочиева А.Р., Бязрова С.С. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И ВОСПАЛЕНИЕ. Учебно-методическое пособие.- Владикавказ, ГОУ ВПО СОГМА Росздрава.- 2008.- 52 с.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов. Гриф УМО № 17-28/674 от 17.12.2008.

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического, фармацевтического и стоматологического факультетов медицинских ВУЗов. Пособие содержит обучающие и контролирующие элементы по разделу «Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов и воспаление».

Рецензенты:

М.Н. Ивашев – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Пятигорская ГФА Росздрава».

М.А. Уметов – д.м.н., зав. курсом клинической фармакологии, профессор каф. факультетской терапии КБГУ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНИЯТИЕ № 1

Тема занятия. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

Общая цель занятия. Ознакомиться с основными принципами терапии заболеваний органов дыхания. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику средств, применяемых при различных патологических состояниях органов дыхания, побочные эффекты, противопоказания к назначению.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- основные группы лекарственных средств, применяемые при заболеваниях органов дыхания;
- механизмы действия противокашлевых, отхаркивающих средств, стимуляторов дыхания;
- основные принципы терапии бронхиальной обструкции;
- побочные эффекты основных групп лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать препарат в соответствующей лекарственной форме и режим дозирования с учетом возраста, соответствующей патологии и других особенностей;
- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп.

Контрольные вопросы:

1. Стимуляторы дыхания: классификация, механизмы действия, применение.
2. Противокашлевые средства: классификация, механизм действия, применение.
3. Отхаркивающие и муколитические средства: классификация, механизмы действия, применение.
4. Средства, применяемые при бронхиальной астме. Классификация.
5. Препараты ингаляционных глюкокортикоидов, механизм действия, применение.
6. Стабилизаторы мембран тучных клеток: механизм действия, применение.
7. Антилейкотриеновые средства: классификация, механизмы действия, применение.
8. Бронхолитические средства: классификация по механизму и продолжительности действия, особенности применения бета-адреномиметиков, М-холиноблокаторов, комбинированных препаратов.
9. Метилксантины: механизм действия, применение.
10. Основные принципы терапии острой дыхательной недостаточности.

1.1 Стимуляторы дыхания

1.2 Противокашлевые средства

1.3 Отхаркивающие и муколитические средства

1.4 Средства, применяемые при бронхиальной астме

1.5 Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности

1.1 СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ДЫХАНИЕ

Таблица 1.1. Средства, стимулирующие дыхание

Препараты	Механизм действия, фармакологические эффекты	Показания к применению	Побочные Эффекты
Прямого действия: <i>бемегрид, этимизол, кофеин, камфора</i>	Прямое возбуждающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры. <i>Этимизол</i> оказывает также угнетающее действие на кору головного мозга.	<u>В настоящее время применяются редко.</u> Угнетение дыхательного центра, отравления снотворными и наркотическими анальгетиками легкой степени, отравление окисью углерода, асфиксия новорожденных, восстановление легочной вентиляции в посленаркозном периоде. Этимизол – в психиатрической практике.	Тошнота, рвота, судороги, мышечные подергивания, тревожность. Бемегрид, кордиамин, камфора имеют небольшую широту терапевтического действия.
Рефлекторного действия: <i>цититон, лобелина гидрохлорид</i>	Возбуждение N-холинорецепторов синокаротидной зоны → афферентные импульсы в продолговатый мозг → повышение активности дыхательного центра.		
Смешанного действия: <i>кордиамин, карбоген</i>	Центральный эффект + рефлекторное действие с хеморецепторов синокаротидной зоны.		

1.2 ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы уменьшают интенсивность и частоту кашля. Применяются при непродуктивном, изнуряющем кашле, нарушающем сон и нормальную повседневную активность. Являются симптоматическими средствами.

Таблица 1.2. Противокашлевые средства

Препараты	Механизм действия	Побочные Эффекты
<i>Центрального действия</i>		
Наркотического типа действия: <i>кодеин, этилморфина гидрохлорид</i>	Прямое угнетение нейронов кашлевого центра.	Угнетение дыхания, лекарственная зависимость, привыкание, запоры, повышение тонуса бронхов.
Ненаркотического действия: <i>глауцина гидрохлорид, окселадина цитрат (тусупрекс)</i>		Тошнота, головокружение.
<i>Периферического действия</i>		
<i>Преноксдиазин (либексин)</i>	Местноанестезирующее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей; понижение тонуса бронхов	Тошнота, диарея, онемение слизистой рта и глотки, аллергические реакции.

1.3 ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы способствуют удалению из дыхательных путей вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Таблица 1.3. Отхаркивающие и муколитические средства

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
<i>Отхаркивающие</i>		
Рефлекторного действия: <i>препараты травы термопсиса, ипекакуаны, корня солодки, истода, алтея, натрия бензоат</i>	При приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой желудка → рефлекторное повышение активности мерцательного эпителия дыхательных путей, усиление секреции бронхиальных желез, усиление сокращений мышц бронхов. Ряд средств (препараты алтея, солодки) оказывают дополнительное противовоспалительное действие.	Тошнота. Препараты термопсиса, ипекакуаны рефлекторно стимулируют рвотный центр и в больших дозах вызывают рвоту. <i>Противопоказания:</i> язвенная болезнь
Прямого действия: <i>калия йодид, натрия йодид, натрия гидрокарбонат</i>	При приеме внутрь выделяются слизистой дыхательных путей → стимуляция секреции бронхиальных желез, разжижение мокроты, повышение двигательной активности мерцательного эпителия	Раздражение слизистых оболочек. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность к йоду
<i>Муколитики</i>		
Непосредственно действуют на мокроту, уменьшают ее вязкость, разжижают и облегчают, тем самым, выделение		
<i>Ацетилцистеин (АЦЦ), карбоцистеин,</i>	Благодаря наличию свободных сульфгидрильных групп приводят к разрыву дисульфидных связей протеогликанов → деполимеризация и снижение вязкости мокроты	Редко - тошнота, рвота, шум в ушах. <i>Противопоказания:</i> язвенная болезнь, заболевания печени, почек, дисфункция надпочечников, беременность, лактация.
<i>Бромгексин, амброксол</i>	Деполимеризация мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты → разжижение. Стимуляция образования легочного сурфактанта → нормализация реологических свойств бронхолегочного секрета, облегчение отделения мокроты.	Редко – тошнота, рвота, кожная сыпь.
Ферменты: <i>трипсин, химотрипсин</i>	Разрывают пептидные связи в белковых молекулах	Раздражение слизистых дыхательных путей, охриплость голоса, аллергические реакции
<i>Альфа дорназа (Пульмозим)</i>	Рекомбинантный препарат α-дезоксирибонуклеазы (α-ДНКазы), вызывает деполимеризацию внеклеточной ДНК у больных муковисцидозом	Фарингит, ларингит, кожный зуд, сыпь, крапивница, изменения голоса.

1.4 СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности. Лечение БА складывается из систематической (базисной) терапии, направленной на профилактику обострений заболевания, и неотложной терапии обострений БА (приступов удушья). Соответственно, лекарственные средства делятся на препараты, предназначенные для профилактики или для купирования приступов.

Классификация средств для лечения бронхиальной астмы

I. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

- Препараты глюкокортикоидов
 - Ингаляционные: беклометазон, будесонид, флутиказон
 - Системные: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, бетаметазон
- Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия); кетотифен
- Антилейкотриеновые средства:
 - Ингибиторы синтеза лейкотриенов (5-липоксигеназы): zileuton
 - Блокаторы лейкотриеновых рецепторов: зафирлукаст, монтелукаст

II. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)

- Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы (β_2 -адреномиметики или β_2 -агонисты)
 - Короткого действия: сальбутамол, фенотерол, тербуталин
 - Длительного действия: сальметерол, формотерол
- М-холиноблокаторы: ипратропия бромид, тиотропия бромид
- Спазмолитики миотропного действия
 - Метилксантины: теофиллин, аминофиллин (эуфиллин)

СРЕДСТВА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Глюкокортикоиды (ГК) являются на сегодня наиболее эффективными противоастматическими средствами. Их клиническое действие выражается в угнетении ранней и поздней фазы аллергического ответа, в улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении потребности в β_2 -агонистах, торможении неспецифической бронхиальной гиперреактивности, в уменьшении частоты обострений заболевания и предотвращении необратимых бронхолегочных изменений.

Механизм действия, фармакологические эффекты и побочные эффекты глюкокортикоидов подробно описан в разделе 3.1.

Проблема нежелательных побочных эффектов системного применения ГК в значительной степени решается разработкой высокоактивных лекарственных форм для местного применения. Достоинство – возможность создать высокую концентрацию действующего вещества в патологическом очаге при незначительном системном действии препарата. При сравнимой эффективности топические ГК вызывают значитель-

но меньше побочных эффектов. При бронхиальной астме используются лекарственные формы ГК для ингаляционного введения.

Таблица 1.4. Препараты ингаляционных глюкокортикоидов

Препарат	Средние суточные дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
Будесонид (Пульмикорт) – дозированный аэрозоль для ингаляций, суспензия для ингаляций	200-500	500-1000	Более 1000
Беклометазон (Беклазон, Беклоджет) – дозированный аэрозоль или порошок для ингаляций	200-400	400-800	Более 800
Флутиказон (Фликсотид) – дозированный аэрозоль для ингаляций	100-250	250-500	Более 500

В тучных клетках и базофилах синтезируются биологически активные вещества (в том числе лейкотриены, гистамин), выделение которых провоцирует бронхоспазм. Выделение биологически активных веществ из тучных клеток происходит в результате их дегрануляции вследствие взаимодействия антигена с адсорбированным на поверхности клетки иммуноглобулином E. При этом в тучные клетки поступают ионы кальция, способствующие выбросу медиаторов аллергического воспаления.

Стабилизаторы мембран препятствуют дегрануляции тучных клеток.

Таблица 1.5. Стабилизаторы мембран тучных клеток

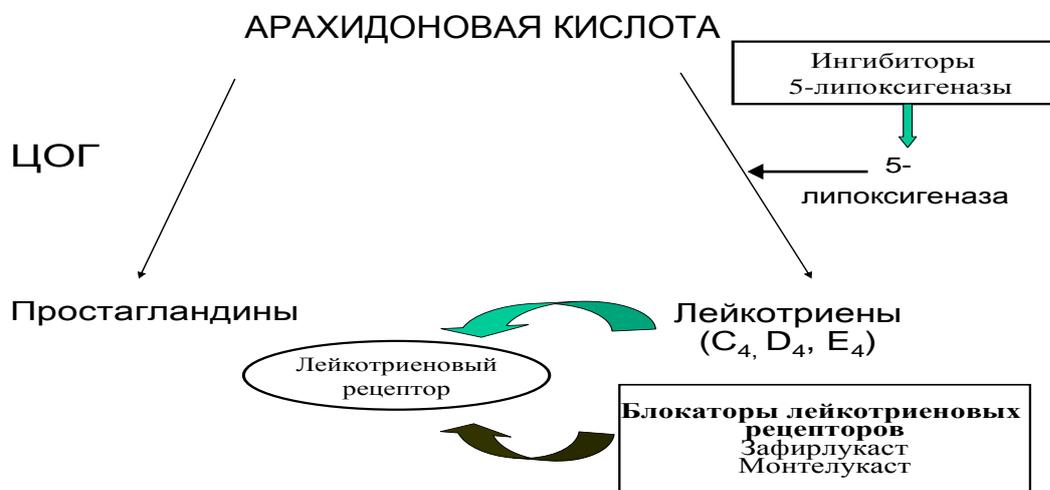
Препарат	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
Кромогликат натрия (Интал) - дозированный аэрозоль для ингаляций	Блокирует вход ионов кальция в тучную клетку → торможение дегрануляции и высвобождения биологически активных веществ – медиаторов аллергического воспаления	Кашель, кратковременный бронхоспазм. Крайне редко – бронхоспазм со снижением показателей ФВД. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность, беременность, детский возраст до 5 лет.
Недокромил (тайлед) - дозированный аэрозоль для ингаляций	Стабилизатор мембран тучных клеток. Ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток и бета-глюкуронидазы из макрофагов.	Редко: головная боль, неприятный привкус, кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, боли в животе. <i>Противопоказания:</i> гиперчувствительность, возраст до 12 лет.
Кетотифен (задитен) – таблетки и сироп для приема внутрь	Стабилизатор мембран тучных клеток: уменьшает высвобождение гистамина. Блокирует H ₁ -гистаминовые рецепторы.	Сонливость, сухость во рту, головокружение, замедление психических реакций, проходящие через несколько суток терапии. Редко: повышение аппетита, тромбоцитопения, диспепсия.

! Особенностью действия стабилизаторов мембран тучных клеток является медленное развитие терапевтического эффекта – в течение 1-3 недель систематического применения

Лейкотриены (ЛТ) синтезируются в тучных клетках из арахидоновой кислоты при участии фермента 5-лиоксигеназы. Выделяясь при дегрануляции клеток, ЛТ стимулируют специфические рецепторы в бронхах, что приводит к бронхоспазму. Уменьшить

их действие можно путем нарушения синтеза или блокадой специфических рецепторов.

Рисунок 1.1. Механизм действия антилейкотриеновых средств



СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Таблица 1.6. Бронхолитики

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты, Противопоказания
β_2 -адреномиметики короткого действия: <i>сальбутамол, фенотерол</i> - дозированный аэрозоль для ингаляций, таблетки и сироп для приема внутрь	Активация β_2 -адренорецепторов бронхов \rightarrow снижение тонуса гладких мышц	Тремор, тахикардия, аритмии, напряженность, беспокойство, головная боль, головокружение, тошнота, рвота. <i>Противопоказания:</i> тахикардия, миокардит, пороки сердца, гипертиреоз, сахарный диабет, глаукома, детский возраст до 2 лет
М-холиноблокаторы: <i>ипратропия бромид</i> – дозированный аэрозоль для ингаляций	Блокада M_3 -холинорецепторов \rightarrow снижение тонуса гладких мышц	Редко: сухость слизистых. С осторожностью при глаукоме.
<i>Беродуал</i> - фенотерол + ипратропия бромид	Активация β_2 -адренорецепторов бронхов + блокада M_3 -холинорецепторов \rightarrow снижение тонуса гладких мышц	- // -
Метилксантины: <i>теофиллин, аминофиллин</i>	Ингибирование всех изоформ фосфодиэстеразы \rightarrow \uparrow цАМФ. Блокада A_1 рецепторам аденозина. \uparrow уровня циркулирующего адреналина. \downarrow транспорта ионов кальция \downarrow высвобождения гистамина	Головокружение, сердцебиение, аритмии, нарушения сна, тошнота, рвота, беспокойство, судороги, обострение язвенной болезни. При в/в введении – резкое снижение АД.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что β_2 -агонисты короткого и длительного действия имеют общий механизм действия и являются бронходилататорами, препараты длительного действия *сальметерол* и *формотерол* относятся к средствам базисной терапии бронхиальной астмы и применяются для профилактики приступов заболевания обязательно в комбинации с ИГКС.

Комбинированные препараты, содержащие ИГКС и длительно действующий β_2 -агонист:

- **Серетид** - флутиказон + сальметерол
- **Симбикорт** – будесонид + формотерол

Существуют пролонгированные лекарственные формы теофиллина - таблетки ретард (*теопэк, теотард, теостат*), которые также применяются для систематической терапии и предупреждения приступов БА.

1.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Терапия отека легких

- Адекватная оксигенация подачей кислорода с помощью маски
- *Морфина гидрохлорид* 2-5 мг в/в для подавления избыточной активности дыхательного центра
- *Фуросемид* 40-100 мг в/в для уменьшения ОЦК, расширения венозных сосудов, уменьшения венозного возврата к сердцу
- При высоком АД:
 - *натрия нитропруссид* в дозе 20-30 мкг/мин для уменьшения постнагрузки при систолическом АД выше 100 мм рт.ст. вплоть до разрешения отека легких
 - *ганглиоблокаторы* (пентамин, бензогексоний)
 - *α -адреноблокаторы* (фентоламин)
- *Аминофиллин* в дозе 240-480 мг в/в для уменьшения бронхоконстрикции, увеличения почечного кровотока, увеличения выведения натрия
- Пеногасители: *спирт этиловый* ингаляционно.
- *Глюкокортикоиды*

Терапия респираторного дистресс-синдрома у новорожденных

- Препараты сурфактанта: искусственный сурфактант - *колфосцерил пальмитат, берактант*; животного происхождения (из легкого свиньи) – *куросурф*.

Задания для самоподготовки

Задание 1. Отметьте показания к применению противоастматических средств.

Показания к применению Препараты	Купирование приступов БА	Предупреждение приступов БА
Будесонид		
Сальбутамол		
Формотерол		
Флутиказон		
Кромолин-натрий		
Фенотерол		
Монтелукаст		
Аминофиллин		
Ипратропий		
Теofilлин		

Задание 2. Отметьте побочные эффекты противоастматических средств.

Препараты Побочные Реакции	Будесонид	Сальбутамол	Аминофиллин	Кромолин-натрий	Монтелукаст
Головокружение					
Тахикардия					
Аритмии					
Тошнота					
Рвота					
Кашель					
Бронхоспазм					
Судороги					
Кандидоз слизистой полости рта					
Фарингит, ларингит					
Беспокойство					
Сухость во рту					
Тремор					

Задание 3. Отметьте побочные эффекты противокашлевых и отхаркивающих средств.

Побочные Реакции	Препараты	Кодеин	Глауцина гидрохлорид	Бромгексин	АЦЦ	Трипсин
Тошнота						
Угнетение дыхания						
Рвота						
Психическая и физическая зависимость						
Запоры						
Кожная сыпь						
Раздражение слизистых						
Повышение тонуса бронхов						
Привыкание						
Охриплость голоса						

Задания для самоконтроля

I. Терапевтический эффект кромогликата натрия при бронхиальной астме обусловлен:

1) бронходилатирующим действием; 2) стабилизацией мембран тучных клеток; 3) антигистаминным действием; 4) стероидоподобным действием

II. Кромогликат натрия является препаратом выбора у больных с:

1) тяжелой формой бронхиальной астмы; 2) среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы; 3) легкой астмой; 4) при любой степени тяжести

III. К побочным эффектам кромогликата натрия, требующим его отмены при бронхиальной астме, относятся:

1) сухость во рту; 2) неприятный вкус; 3) приступообразный кашель после ингаляции; 4) приступ бронхоспазма после ингаляции.

IV. Наиболее частым побочным эффектом при применении ингаляционных кортикостероидов является:

1) развитие ротоглоточного кандидоза; 2) увеличение массы тела; 3) развитие остеопороза; 4) субкапсулярная катаракта.

V. Препарат беродуал представляет собой комбинацию:

1) ипратропиума бромид и фенотерола; 2) ипратропиума бромид и сальбутамола; 3) кромогликата натрия и фенотерола; 4) кромогликата натрия и сальбутамола.

VI. К побочным эффектам адреномиметиков, требующим прекращения их приема относится:

1) головная боль; 2) тремор; 3) нарушение сна; 4) повышение АД с развитием гипертонического криза.

VII. Фармакодинамические эффекты теофиллина включают все, кроме:

1) бронходилатирующего действия; 2) увеличения мукоцилиарного клиренса; 3) способности стимулировать дыхание и сердечную деятельность; 4) способности вызывать повышение давления в малом круге кровообращения.

VIII. Основное отличие амброксола от бромгексина заключается в:

1) большей муколитической активности; 2) меньшей токсичности; 3) возможности применения у детей; 4) наличии рефлекторного механизма действия

IX. Определите препарат, который:

1) угнетает кашлевой центр; 2) снижает активность дыхательного центра; 3) снижает моторику и перистальтику ЖКТ; 4) может вызывать лекарственную зависимость; 5) может вызывать бронхоспазм и запор.

X. Определите препарат, который:

1) блокирует М-холинорецепторы; 2) обладает более выраженной бронхолитической активностью, чем атропин; 3) меньше, чем атропин, снижает секрецию бронхиальных желез; 4) практически не всасывается с поверхности слизистой бронхов.

Ситуационные задачи

1. У больного Ш., 41 года, страдающего атопической бронхиальной астмой легкого течения, за последние 7 дней наблюдалось прогрессирующее затруднение дыхания и возобновление приступов экспираторного удушья. Для купирования приступов пользовался сальбутамолом (дозированный аэрозоль для ингаляций) до 12-14 раз в сутки. Эффект был кратковременным (на 10-15 минут). На 3-й день развился тяжелый приступ удушья, усугубившийся после ингаляции сальбутамола, развилась тахикардия. С чем связано развитие приступа после ингаляции адреномиметика? Как следует назначать ингаляционные β -агонисты и почему? Какие препараты следует применить для устранения развившихся побочных эффектов?

2. При приеме противокашлевого средства больной почувствовал онемение во рту. Какой препарат был назначен пациенту? О каких его особенностях нужно было сообщить больному?

3. У больного, страдающего язвенной болезнью, диагностировано обострение хронического бронхита. Был назначен препарат, после приема которого у пациента появились боли в эпигастрии и изжога. Какое средство и с какой целью было назначено больному? Каков механизм его действия? Чем можно объяснить обострение язвенной болезни? Каким средством можно заменить назначенный препарат?

Выписать:

1. Средство для купирования приступа бронхоспазма.
2. Средство миотропного действия для лечения бронхиальной астмы.
3. Глюкокортикоид для базисной терапии бронхиальной астмы.
4. Противокашлевое средство центрального действия.
5. Противокашлевое средство периферического действия.
7. Отхаркивающее средство рефлекторного действия.
8. Муколитик.
10. Стимулятор дыхания центрального действия.

Выписать дополнительно на педиатрическом факультете:

1. Стимулятор дыхания прямого действия новорожденному ребенку. Показания к применению.
2. Противокашлевый препарат ребенку 1.5 лет.
3. Противокашлевый препарат центрального действия ребенку 12 лет.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №2.

Тема занятия. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

Общая цель занятия. Составить полное представление о ЛС, влияющих на аппетит, применяемых при нарушениях функции желез желудка и поджелудочной железы, действующих на моторику ЖКТ. Усвоить материал о рвотных и противорвотных, желчегонных и слабительных средствах.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- анатомо-физиологические особенности пищеварительной системы;
- механизмы регуляции функций ЖКТ;
- основные причины и виды нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта (выработки и выделения пищеварительных секретов, моторики, всасывания, экскреции);
- классификацию средств, влияющих на функцию органов пищеварения;
- классификацию, механизм стимулирующего действия на желудочную секрецию и показания к применению горечей;
- механизм действия, показания к назначению и побочные эффекты анорексигенных средств;
- диагностические и лечебные средства при пониженной секреции желудка;
- основные группы препаратов для лечения ЯБ желудка, их отличительные особенности и противопоказания;
- особенности действия рвотных средств центрального действия. Рвотные препараты растительного происхождения. Значение в терапии острых отравлений.
- противорвотные препараты из группы холиноблокаторов, блокаторов дофаминовых и серотониновых рецепторов, механизмы действия, применение.
- классификацию и принципы действия холеретиков, холекинетиков и холеспазмолитиков;
- классификацию и механизм действия средств, применяющихся при нарушениях моторной функции ЖКТ, показания к применению и выбор препаратов при различных нарушениях эвакуаторной функции кишечника.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать препарат в соответствующей лекарственной форме и режим дозирования с учетом возраста, соответствующей патологии и других особенностей;
- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп.

Контрольные вопросы

1. Классификация веществ, действующих на функцию органов пищеварения.
2. Механизм действия горечей на секреторную активность желудка.
3. Принципы лечения ожирения анорексигенными средствами.
4. Комплексная терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся понижением секреции и перистальтики.

- гистамин: характер и механизм действия на желудочную секрецию, применение;
- средства заместительной терапии при пониженной секреции желудка;
- прокинетическое действие холиномиметиков, агонистов серотониновых рецепторов на моторику ЖКТ.

5. Комплексная терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся повышением секреции и перистальтики.

- фармакотерапия острых гастритов: ганглиоблокаторы, холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, применение их в лечении язвенной болезни;
- особенности действия ингибиторов протонного насоса омепразола, лансопразола;
- механизм и отличительные особенности действия средств, нейтрализующих кислотность желудочного сока, применение;
- гастропротекторы в лечении язвенной болезни желудка; сравнительная характеристика препаратов;
- группы средств и их препараты, применяемые при повышенной моторике желудка и снятия спастических состояний кишечника (М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, спазмолитики миотропного действия). Принцип угнетающего действия лоперамида на кишечник.

6. Механизм рвоты. Особенности назначения рвотных средств. Принципы лечения хронического алкоголизма. Фармакотерапия неукротимой рвоты: препараты и механизм противорвотного действия.

7. Значение желчегонных средств в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящей системы. Классификация и принципы действия препаратов данной группы.

8. Гепатопротекторы и холелитолитические средства: механизмы действия, применение.

9. Слабительные. Классификация. Механизм действия касторового масла, антрагликозидов, солевых и синтетических слабительных. Показания для применения отдельных групп препаратов.

2.1 Средства, влияющие на аппетит.

Средства, повышающие аппетит- средства, которые либо стимулируют центр голода, либо тормозят центр насыщения.

К рефлекторно действующим стимуляторам относятся горечи - настои, настойки, жидкие экстракты горьких трав (полынь горькая, трава золототысячника, сок подорожника, корень одуванчика, корневища аира, плантаглюцид). Принятые за 10-15 мин. до еды, они возбуждают рецепторы языка и рефлекторно - центр голода, что ведет к усилению первой фазы секреции желудка при последующем приеме пищи.

К центрально действующим стимуляторам аппетита относится перитол (ципрогептадин), обладающий центральным антисеротониновым, H_1 -гистаминблокирующим и М-холиноблокирующим действием. Проявляет умеренный седативный и снотворный

эффекты. Показан при неврогенной и гормональной худобе, может быть назначен детям. Противопоказан при глаукоме.

Средства, снижающие аппетит (анорексигенные), действуют противоположно: снижают возбудимость центра голода или активируют центр насыщения, в результате чего уменьшается психологическая потребность в пище. Используются для лечения ожирения. Подразделяются на 2 группы: 1) средства, влияющие на катехоламинергическую систему (стимулируют ЦНС); 2) средства, влияющие на серотонинергическую систему (угнетают ЦНС).

Таблица 2.1. Анорексигенные средства

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, влияющие на катехоламинергическую систему</i>		
<i>Амфепранон (фепранон), фенилпропаноламин</i>	↑высвобождения НА из пресинаптических окончаний, нарушение его обратного захвата → ↓активности центра голода.	Со стороны ССС: тахикардия, повышение АД, аритмии; со стороны ЦНС: беспокойство, нарушение сна, риск развития лекарственной зависимости.
<i>Средства, влияющие на серотонинергическую систему</i>		
<i>Фенфлурамин, флуоксетин (прозак)</i>	↑высвобождения серотонина и нарушение его обратного захвата → ↑активности центра насыщения.	Седативное действие; депрессия, сонливость.
<i>Средства, влияющие на норадренергическую и серотонинергическую системы</i>		
<i>Сибутрамин (меридиа)</i>	Нарушение обратного захвата НА и серотонина → ↓активности центра голода и ↑ активности центра насыщения.	Наиболее часто: сухость во рту, потеря аппетита, запор; нарушение сна реже: повышение АД, аритмии; головная боль.

2.2. Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка.

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также гормонов желудочно-кишечного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин). Фармакологическое воздействие на секрецию желез желудка может быть как стимулирующим, так и тормозящим.

Средства, усиливающие секрецию желез желудка.

Основными компонентами желудочного сока являются соляная кислота (продуцируется обкладочными клетками), пепсиноген (продуцируемые главными клетками), а также муцин (продуцируемый добавочными клетками). При гипоацидных и анацидных гастритах может снижаться или, соответственно, полностью отсутствовать секреция соляной кислоты (ахлоргидрия), а также может происходить снижение секреции соляной кислоты и пепсина (ахилия). При недостаточности секреции желудочного сока для улучшения переваривания пищи назначают средства заместительной терапии - натуральный желудочный сок, пепсин, кислоту хлористоводородную разведенную.

денную. С диагностической целью используют препараты: гастрин, гистамин, которые при функциональном гипоацидном состоянии резко усиливают секрецию желез желудка, при органических поражениях слизистой оболочки усиления секреции не происходит.

Средства, понижающие секрецию желез желудка.

При повышенной секреции желез желудка развивается синдром, связанный с увеличением продукции соляной кислоты обкладочными клетками, следствием чего является повышение активности пепсина - экскрета главных клеток слизистой оболочки желудка. Увеличение продукции соляной кислоты и повышение активности пепсина ведет к уменьшению продукции муцина - основного компонента слизи, покрывающей слизистую желудка и кишечника. Гиперацидность, увеличение активности пепсина и недостаток муцина предрасполагают к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (воспаление, эрозии, язвы) и способствуют развитию синдрома увеличения активности кислотно-пептического фактора. Средства, понижающие секрецию желез желудка, тормозят нейрогенную и гормональную активацию секреции главных и париетальных клеток желудочных желез, понижают выход хлористоводородной кислоты и пепсина.

Для патогенетической терапии больных язвенной болезнью используют в основном следующие группы препаратов (таблица 2.2.)

Патофизиология ЯБ наряду с агрессивным действием HCl и пепсина часто включает и контаминацию *Helicobacter pylori*

! Эрадикационная терапия первой линии включает ингибиторы протонного насоса или ранитидин + антибактериальное средство (кларитромицин, амоксициллин или метронидазол). Терапия второй линии включает ингибиторы протонного насоса, висмута субцитрат, метронидазол, тетрациклин.

Важное лечебное значение имеют антациды, так как от кислотности зависит активность пепсина и его переваривающее действие на слизистую желудка. Оптимальная величина pH для активности пепсина находится в пределах от 1,5 до 4,0. При pH =5,0 пепсин неактивен. Поэтому желательно, чтобы антациды поднимали pH не выше 4,0 (оптимально, чтобы при приеме антацидов pH желудочного сока был 3,0-3,5), что не нарушает переваривания пищи. Обычно же pH желудочного содержимого в норме колеблется в пределах 1,5 - 2,0. Болевой синдром начинает стихать, когда pH становится более 2. В этом смысле роль антацидов двойная.

! Системные антациды - это средства, способные всасываться, поэтому они проявляют свое действие не только в желудке, но и способны привести к развитию алкалоза в организме в целом (системного алкалоза). Несистемные антациды не всасываются, а потому способны нейтрализовать кислотность только в желудке, не влияя на кислотно-основное состояние организма.

Таблица 2.2. Средства, применяемые для лечения язвенной болезни

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
<i>Средства, понижающие функцию желез желудка</i>		
М-холино-блокаторы а) неизбирательного действия: <i>атропин, метацин, платифиллин</i> б) М ₁ -холиноблокаторы: <i>пирензепин (гастроцепин)</i>	а) неизбирательная блокада М-ХР желудка → ↓↓ базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты. б) избирательная блокада М ₁ -ХР парасимпатических ганглиев желудка и париетальных клеток (G-клеток), продуцирующих гастрин → ↓ базальной и стимулированной пентагастрином и инсулином желудочной секреции.	Тахикардия; сухость слизистых; нарушение зрения.
Н ₂ -гистаминоблокаторы I поколение – <i>циметидин</i> , II – <i>ранитидин</i> , III – <i>фамотидин (квamatел)</i> , IV – <i>низатидин</i> , V – <i>роксатидин</i>	Блокада действия гистамина на париетальные клетки → ↓ секреторной активности, ↓ базальной и ночной секреции желудочного сока и соляной кислоты.	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, понос, запоры, редко – потеря сознания. Циметидин – отрицательное хроно-, инотропное и положительное дромотропное действие; ↓ активности микросомальных ферментов печени; антиандрогенное действие; нейтропения, тромбоцитопения, анемия.
Блокаторы протонного насоса: <i>омепразол, лансопразол, пантопразол</i>	Избирательное ↓ активности Н ⁺ ,К ⁺ -АТФазы протонного насоса париетальных клеток → ↓ ночной и стимулированной желудочной секреции.	Тошнота, диарея, онемение пальцев, возможность развития атрофии слизистой желудка.
<i>Антацидные средства</i>		
Na гидрокарбонат, Ca карбонат, Al и Mg гидроокиси, магния окись.	Нейтрализация соляной кислоты в просвете желудка → ↓ кислотности желудочного сока.	Na гидрокарбонат – системный алкалоз (снижение аппетита, тошнота, рвота, слабость, боли в животе, спазмы и судороги мышц); с-м отдачи (гиперацидность); Al гидроокись – тошнота; запоры.
<i>Гастропротекторы</i>		
1) <i>Висмута трикалия дицитрат (де-нол), сукральфат</i> 2) <i>мизопростол (простагландин E₂, сайтотек)</i> 3) <i>карбеноксолон</i>	1) Полимеризация (рН ниже 4) с образованием на слизистой защитного коллоидно-белкового слоя; антипептическая активность; противомикробное действие (де-нол). 2) ↓ кислотности желудочного сока, ↑ моторики желудка и кишечника; репаративное, гипоацидное действие 3) ↑ выделения желудочной слизи; ↑ жизни клеток эпителия; ↑ синтеза гликопротеидов.	1) запоры, сухость во рту; 2) преходящий понос, легкая тошнота, головная боль, боль в животе; 3) задержка жидкости в организме, АГ, гипокалиемия.

2.3. Рвотные и противорвотные средства.

Рвота, с одной стороны, защитный акт (освобождение желудка от ядов и токсинов); с другой стороны - процесс, ухудшающий состояние организма при многих видах патологии (токсикоз, цитостатическая и лучевая терапии, морская болезнь).

Рвота контролируется соответствующим центром продолговатого мозга, стимуляция которого вызывает акт рвоты. Рвотный центр получает афферентные волокна от: 1) коры лимбической системы; 2) хеморецепторной триггерной зоны, в которой локализовано значительное число дофаминовых и серотониновых рецепторов; 3) солнечного сплетения; 4) спинного мозга; 5) вестибулярной системы со значительным числом холинергических и гистаминергических синапсов.

При отравлениях с целью удаления из желудка каких-либо химических веществ или пищевых продуктов для воспроизводства рвотного акта применяют рвотные средства.

Рвотные средства:

- 1) центрального действия (морфин и другие наркотические анальгетики, апоморфин, противоопухолевые препараты) – действуют непосредственно на хеморецепторы пусковой зоны на дне IV желудочка;
- 2) рефлекторного действия (меди сульфат, цинка сульфат и другие) - раздражают рецепторы слизистой оболочки желудка;
- 3) смешанного действия (сердечные гликозиды).

В качестве основного лекарственного рвотного средства находит применение *апоморфин* - производное морфина, специфический агонист D-рецепторов ЦНС. Препарат действует на хеморецепторную зону продолговатого мозга (триггерная зона), что приводит к стимуляции рвотного центра.

Противорвотные средства

Противорвотный эффект могут оказывать препараты, действующие на разные звенья нервной регуляции акта рвоты:

Таблица 2.3. Противорвотные средства

Препараты	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Вяжущие: <i>танин, танальбин, плоды черемухи; обволакивающие: препараты семян льна, риса, крахмал</i>	Образование коллоидной пленки на воспаленных участках слизистой желудка и защита находящихся в них чувствительных нервных окончаний.	Рвота, вызванная местным раздражением желудка.	-
М-холиноблокаторы: <i>скополамин, гиосциамин</i>	Непосредственная блокада М-холинорецепторов рвотного центра.	Рвота, вызванная вестибулярными нарушениями (профилактика и лечение морской и воздушной болезней), болезнь Меньера.	Глаукома.
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов: <i>димедрол, дипразин, меклозин</i>	Блокада H ₁ -гистаминорецепторов рвотного центра.	Рвота, вызванная вестибулярными нарушениями.	Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома.

Препараты	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Блокаторы серотониновых 5-НТ ₃ рецепторов: <i>ондансетрон</i>	Блокада центральных и периферических серотониновых 5-НТ ₃ –рецепторов.	Профилактика рвоты при проведении химио- и лучевой терапии у онкобольных.	Диспепсия, головокружение, запоры, повышение АД.
<i>Метоклопрамид</i>	Специфическая блокада дофаминовых (D ₂), а также серотониновых (5-НТ ₃) рецепторов.	Интоксикации сердечными гликозидами; профилактика побочных эффектов противоопухолевой терапии; нарушения диеты; дискинезии органов брюшной полости, метеоризм; рвота беременных	Редко: явления паркинсонизма, сонливость, шум в ушах, сухость во рту.

2.4. Гепатопротекторы и средства, растворяющие желчные камни

Желчь играет существенную роль в функционировании ЖКТ. Желчные кислоты - стимуляторы перистальтики кишечника, продукции панкреатического сока, эмульгирования и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

При лечении заболеваний желчного пузыря и желчных путей с целью коррекции дискинетических расстройств и нормализации состава желчи применяют желчегонные средства. В соответствии с патогенезом нарушения желчеотделения данные препараты делят на средства усиливающие образование желчи и средства, способствующие выделению желчи в кишечник.

Желчные соли играют важную роль в поддержании холестерина в растворенном состоянии. Увеличение концентрации холестерина и снижении содержания желчных солей может привести к образованию холестериновых камней. Небольшие некальцинированные камни могут быть удалены с помощью *холелитолитических средств*. Противопоказаниями к назначению холелитолитических средств являются:

- воспалительные заболевания желчного пузыря;
- закупорка общего желчного протока;
- воспалительные заболевания печени, тонкой кишки;
- почечная недостаточность;
- голодание и диета

При хронических и подострых гепатитах, циррозе печени; жировой дистрофии печени различного генеза; токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени применяют средства, защищающие гепатоциты, сохраняющие и восстанавливающие их функции - *гепатопротекторы*.

Таблица 2.4. Гепатотропные, желчегонные и холелитолитические средства

Препараты	Механизм действия	Показания к применению
<i>Желчегонные средства</i>		
<p>I. Стимулирующие желчеобразование (холеретики)</p> <p>а) животного происхождения (содержащие желчные кислоты) : <i>холагол, аллохол, холензим, лиобил</i></p> <p>б) растительного происхождения: <i>препараты бессмертника, мяты перечной, шиповника, кукурузных рылец, пижмы; корневища с корнями валерианы</i></p> <p>в) синтетические: <i>оксафенамид, никодин, циквалон</i></p> <p>II. Стимулирующие желчевыделение:</p> <p>а) холекинетики: <i>магния сульфат, препараты барбариса, многоатомные спирты</i></p> <p>б) холеспазмолитики: <i>атропин, платифиллин, метацин, но-шпа, папаверин, оксафенамид</i></p>	<p>Стимуляция образования жидкой фракции желчи, усиление кровотока в печени.</p> <p>Холеретики животного происхождения: 1) восполняют недостаток желчи в кишечнике, 2) стимулируют секреторную функцию печени, 3) способствуют прохождению желчи по протокам, координируют длительность сокращения мышц желчного пузыря и сфинктера Одди.</p> <p>Повышение тонуса желчного пузыря (холекинетики) и расслабление тонуса желчевыводящих путей (холеспазмолитики).</p>	<p>Холециститы, гепатиты, гастриты, профилактика желчнокаменной болезни.</p>
<i>Гепатопротекторы</i>		
<p><i>Адеметионин (гептрал), эссенциале, легалон, лив-52, липоевая кислота (тиоктацид), витамин E, сирепар, витамин B₁₂, витамин B₁₅.</i></p>	<p>Улучшение функции печени, усиление внутриклеточного обмена веществ, препятствие жировой инфильтрации печени, стимуляция регенерации гепатоцитов, восстановление поврежденных мембран гепатоцитов.</p>	<p>Гепатиты, цирроз, жировая дистрофия печени.</p>
<i>Холелитолитические средства</i>		
<p><i>Хенодезоксихолевая кислота (хенофальк), урсодезоксихолевая кислота (урсофалк)</i></p>	<p>Торможение ферментативного синтеза холестерина с последующим снижением концентрации холестерина в желчи, постепенное растворение холестериновых камней.</p>	<p>Холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря диаметром не более 2 см (R-негативные камни)</p>

2.5. Средства, применяемые при нарушении функций поджелудочной железы.

При сниженной экскреторной функции ПЖ с целью коррекции экзо- и эндокринной недостаточности железы вне обострений хронического панкреатита применяют заместительную терапию ферментами: панкреатин, фестал (содержит панкреатические ферменты-липазу, протеазу, амилазу и основные компоненты желчи), мексазу (трехслойная таблетка, содержащая энтеросептол; панкреатин и дегидрохолевую кислоту; ферментный препарат бромелин), панзинорм и др.

При обострениях ХП для купирования болевого синдрома вводят баралгин, сандостатин (аналог соматостатина), промедол. Ингибиторы протеаз-контрикал, гордокс, трасилол нейтрализуют ферментемию, снижают активность калликреин-кининовой системы, ингибируют протеазы, нормализуют реологические свойства крови и улучшают микроциркуляцию при обострениях ХП и острых панкреатитах. Также тормозится переход отека поджелудочной железы в некроз, прекращается процесс аутолиза, снижается экссудация.

С целью профилактики септических осложнений рекомендуется вводить полусинтетические пенициллины или цефалоспорины.

2.6. Средства, влияющие на моторику кишечника.

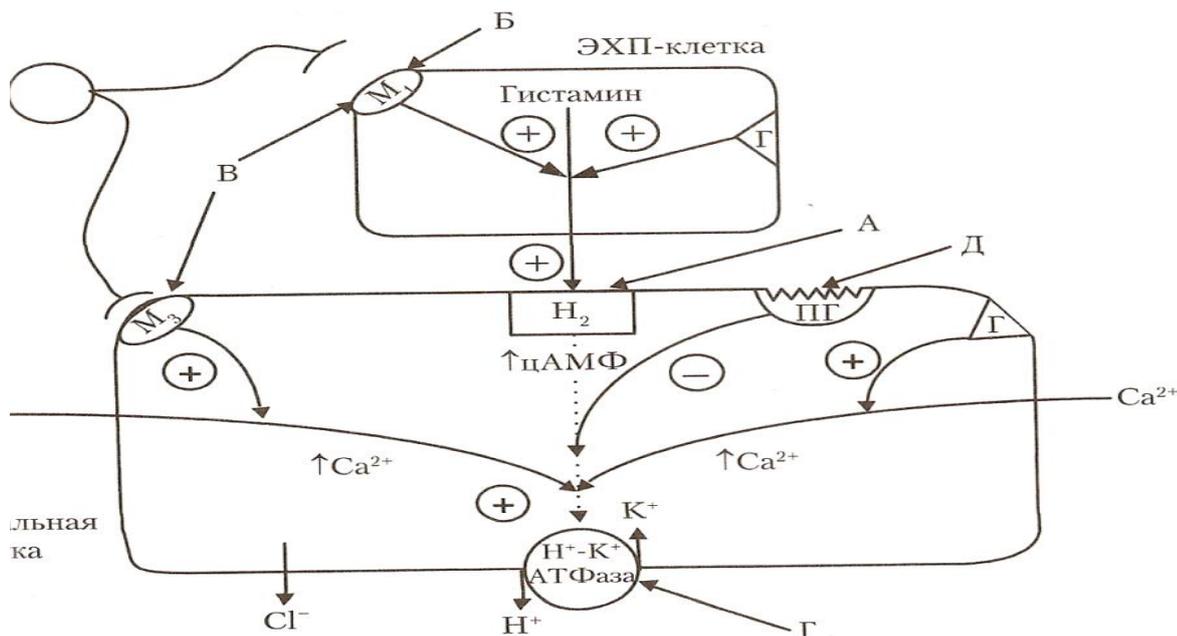
Для понижения тонуса кишечника используются М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, спазмолитики миотропного действия. Снижают перистальтику кишечника также адсорбенты (уголь активированный, холестирамин); вяжущие (танин); обволакивающие; антидиарейные средства, устраняющие повышенную активность вагуса (реасек, имодиум). Антидиарейные средства задерживают дефекацию вследствие повышения тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта. При аллергической и нейрогенной диарее, синдроме раздраженной толстой кишки, неспецифическом язвенном колите, "диарее путешественников" часто в качестве симптоматической терапии назначают имодиум (лоперамид) и реасек (ломотил). Основным действующим ингредиентом этих препаратов являются синтетические опиоиды, связывающиеся с опиатными рецепторами стенки кишечника и вызывающие обстипацию (аналогично морфину). При этом центральным морфиноподобным действием имодиум и реасек не обладают (в состав реасека входит также атропина сульфат). Противопоказаны при поносе, вызванном микроорганизмами.

При атонии кишечника (например, послеоперационной) назначают М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, α -адреноблокаторы, а также гормон вазопрессин, обладающий миотропным стимулирующим действием.

К средствам, усиливающим сократительную активность кишечника, относят слабительные средства.

Слабительные - это средства, ускоряющие опорожнение кишечника путем усиления перистальтики кишечника и повышения выведения воды с калом.

Задание 2. Определите препараты А-Д, применяемые для снижения секреции желез желудка (атропин, пирензепин, роксатидин, мизопростол, пантопрозол).



Задание 3. Заполните таблицу, вписав группы средств, регулирующие секрецию пищеварительных желез.

Желудок		Печень		Поджелудочная железа	
↑секреции желез	↓секреции желез	↑секреции желчи	↑выделения желчи	заместительного действия	↓секреции
1.	1.	1.	1.		
2.	2.	2.	2.		
3.	3.	3.	3.		
	4.				
	5.				

Задание 4. Заполните таблицу, вписав для какого вида терапии используются следующие средства: настойка горькая, мазиндол, фенфлурамин, пепсин, гастрин, пирензепин, омепразол, аллохол, контрикал, метоклопрамид, де-нол, папаверин, оксафенамид, фенолфталеин, ондансетрон.

Вид терапии	Симптоматическая	Заместительная	Патогенетическая	Стимулирующая
Средства				

Задание 5. Определите средства А-Е, применяемые при нарушениях секреторной активности желез желудка (де-нол, низатидин, пирензепин, омепразол, $Al(OH)_3$, мизопростол).

Препараты	Кислота соляная	Пепсин	Синтез простагландинов	Helicobacter Pylori
А	↓	↓	↑↑	-
Б	↓↓	↓	-	-
В	↓	-	-	-
Г	↓↓↓	↓	-	-
Д	↓	-	↑↑	-
Е	-	↓	↑↑	↓↓

Задания для самоконтроля

I. Отметьте ЛС, применяемые с целью снижения аппетита:

1) фенамин; 2) настойка полыни; 3) фепранон; 4) сибутрамин; 5) апоморфин; 6) карнитин.

II. Отметьте группы ЛС, применяемых при лечении ЯБ желудка:

1) М-холиноблокаторы; 2) α -адреноблокаторы; 3) блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов; 4) блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов; 5) симпатолитики; 6) антацидные средства; 7) блокаторы протонной помпы; 8) гастропротекторы.

III. Объясните механизм гипоацидного действия ингибиторов протонной помпы, расположив приведенные ниже утверждения в логической последовательности:

1. Длительное снижение секреции HCl .
 2. Ковалентное связывание сульфенамидом тиоловых группировок H,K АТФ-азы.
 3. Превращение препарата в сульфенамид.
 4. Нарушение транспорта ионов водорода в просвет желудка.
 5. Необратимое угнетение протонной помпы.
-

IV. Отметьте основные эффекты урсодезоксихолевой кислоты:

1) относится к группе гепатопротекторных средств; 2) относится к группе холелитолитических средств; 3) вызывает растворение в желчном пузыре холестериновых камней небольшого размера; 4) эффективна при длительном применении.

V. Отметьте основные эффекты лоперамида:

1) стимулирует перистальтику кишечника; 2) угнетает перистальтику кишечника. 3) агонист μ -опиоидных рецепторов; 4) агонист М-холинорецепторов; 5) применяется при острой и хронической диарее; 6) плохо проникает в ЦНС и не вызывает лекарственной зависимости.

VI. Отметьте основные эффекты адемeтионина:

1) обладает гепатопротекторной активностью; 2) обладает гастропротективной активностью; 3) обладает желчегонной активностью; 4) активирует синтез мембранных фосфолипидов; 5) способствует синтезу биологически активных веществ, обладающих детоксицирующими свойствами.

VII. Отметьте основные эффекты ондансетрона:

1) оказывает прокинeтическое действие; 2) оказывает противорвотное действие; 3) блокирует дофаминовые D₂-рецепторы пусковой зоны рвотного центра; 4) блокирует серотониновые 5-HT₃-рецепторы в ЦНС и на периферии; 5) применяется для предупреждения и устранения рвоты, связанной с химиотерапией опухолей лучевой болезнью; 6) применяется при укачивании.

VIII. Отметьте основные эффекты солевых слабительных:

1) повышают осмотическое давление в просвете кишечника; 2) уменьшают всасывание в кишечнике; 3) увеличивают объем кишечного содержимого, приводя к активации механорецепторов кишечника; 4) действуют преимущественно на толстый кишечник; 5) действуют на всем протяжении кишечника; 6) используются при остро возникающем запоре; 7) используются при лечении острых отравлений.

IX. Определить вещество: препарат растительного происхождения, густая сиропообразная жидкость темно-коричневого цвета. Способствует повышению секреции желчи.

X. Определить вещество: препарат по химическому строению и действию близок к атропину. Применяется как средство профилактики морской и воздушной болезни; понижает тонус гладких мышц; снижает секрецию желез; успокаивает ЦНС.

XI. Объясните механизм действия магния сульфата, расположив приведенные ниже утверждения в логической последовательности:

1. Задержка всасывания воды в кишечнике.
 2. Увеличение объема содержимого кишечника.
 3. Стимуляция механорецепторов кишечника.
 4. Усиление перистальтики кишечника на всем его протяжении.
 5. Повышение осмотического давления в просвете кишечника.
-

XII. Совместите.

Препараты:

- А) Пантопразол
- Б) Пирензепин
- В) Ондансетрон
- Г) Роксатидин

Механизм действия:

- 1) Блокирует серотониновые 5-HT₃-рецепторы.
 - 2) Блокирует гистаминовые H₂-рецепторы.
 - 3) Блокирует M₁-холинорецепторы.
 - 4) Ингибирует H,K-ATФазу.
-

Ситуационные задачи

1. Больному, страдающему ожирением, назначили лекарственный препарат, под влиянием которого вес больного снизился. Но у него появились головные боли, боли в области сердца, стало повышаться АД. Какой препарат принимал больной? Объяснить механизм развития побочных эффектов.

2. Больному, страдающему ЯБ желудка, назначили препарат. Боли уменьшились, но появились сухость во рту, сердцебиение. Какой препарат был назначен больному? Каков механизм действия препарата?

3. Больной с ЯБ желудка, длительное время принимающий антацидное средство, обратился к врачу на чувство переполнения желудка, тошноту, боли в животе. При обследовании больного выявлено изменение кислотно-основного равновесия в сторону алкалоза. Определить препарат, вызывающий подобный побочный эффект.

ВЫПИСАТЬ:

1. Средство для повышения аппетита.
2. Анорексигенное средство.
3. Средство заместительной терапии при недостаточности желез желудка.
4. Ингибитор протонового насоса при язвенной болезни.
5. Средство при гиперацидном гастрите.
6. Гастропротекторное средство.
7. Противорвотное средство.
8. Средство, стимулирующее секрецию желчи.
9. Средство, способствующее выделению желчи.
10. Гепатопротекторное средство.
11. Средство для заместительной терапии при хроническом панкреатите.
12. Слабительное средство при остром отравлении.
13. Слабительное средство при хроническом запоре.
14. Средство для купирования печеночной колики.
15. Средство при острой и хронической диарее.

Выписать дополнительно на педиатрическом факультете:

1. Средство для ликвидации срыгиваний у грудных детей.
2. Выписать противодиарейное средство новорожденному ребенку.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №3

Тема занятия. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ.

Общая цель занятия. Изучить классификацию, механизмы действия стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, противоаллергических и иммунотропных средств, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- классификацию противовоспалительных, противоаллергических и иммунотропных средств;
- механизмы противовоспалительного действия стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов;
- механизмы жаропонижающего и болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных препаратов;
- механизмы противоаллергического действия препаратов разных групп;
- фармакологические эффекты и особенности действия препаратов отдельных групп;
- побочные эффекты и противопоказания к назначению;

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп;
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом заболевания, наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

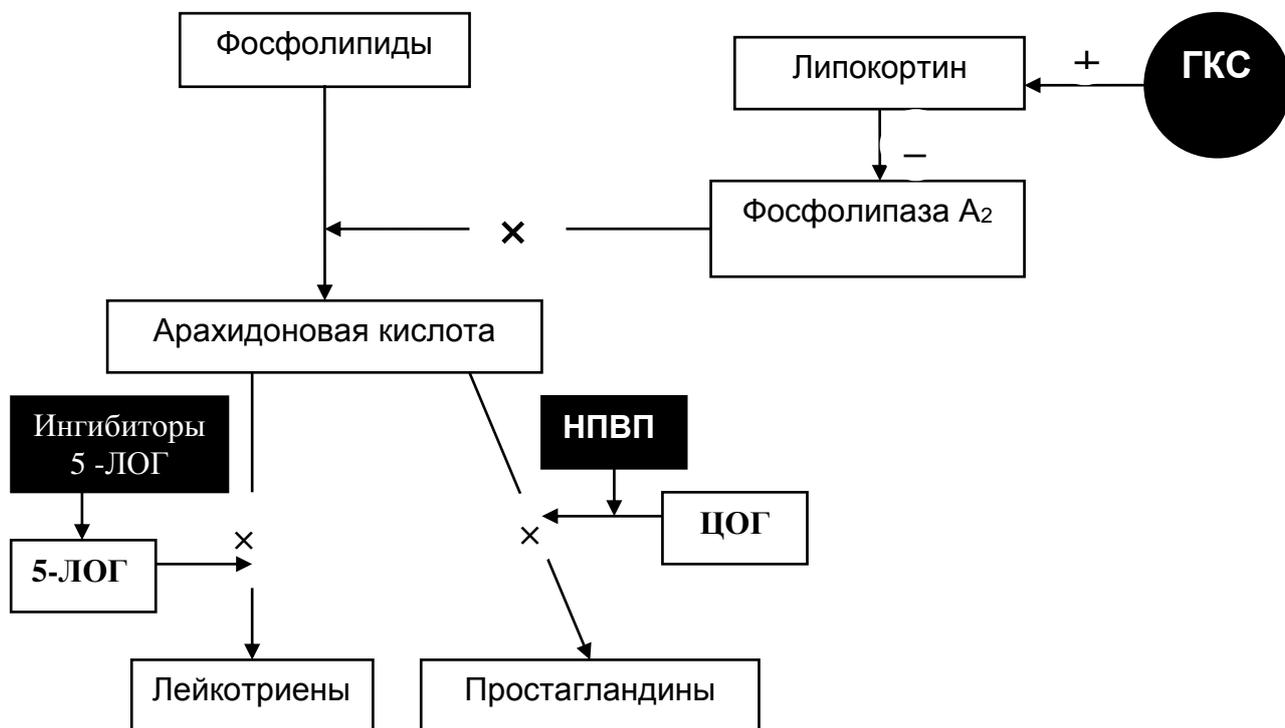
1. Классификация глюкокортикоидов.
2. Механизмы противовоспалительного, противоаллергического и иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов.
3. Фармакологические эффекты глюкокортикоидов.
4. Лекарственные формы глюкокортикоидов и показания к применению.
5. Побочные эффекты и противопоказания к применению глюкокортикоидов.
6. Механизм противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия препаратов.
7. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов.
8. Показания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.
9. Побочные эффекты, противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.
10. Возможности профилактики и коррекции побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов.
11. Группы средств, применяемых при разных типах аллергических реакций.
12. Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов: классификация, механизм действия, применение, побочные эффекты.
13. Стабилизаторы мембран тучных клеток: механизм действия, применение, побочные эффекты.
14. Иммунотропные средства: классификация, механизмы действия, применение.

- 3.1 Глюкокортикостероиды
- 3.2 Нестероидные противовоспалительные препараты
- 3.3 Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов
- 3.4 Иммуотропные средства

Воспаление – патологический процесс, развивающийся в органах и тканях в ответ на действие повреждающих факторов. Воспаление регулируется многими эндогенными биологически активными веществами, т.н. медиаторами воспаления, наиболее важными среди которых являются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), цитокины, биогенные амины, комплемент, брадикинин, нейропептиды. В связи с этим фармакологическая регуляция воспаления направлена чаще всего на подавление процессов синтеза и высвобождения указанных медиаторов.

Большой интерес представляют вещества, подавляющие образование эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов, общим предшественником которых является арахидоновая кислота. Процесс образования и метаболизма арахидоновой кислоты, а также точки приложения действия основных групп противовоспалительных средств представлены на рисунке 3.1.

Рисунок 3.1. Влияние основных групп противовоспалительных средств на биосинтез эйкозаноидов



3.1. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Механизм действия. ГКС пассивной диффузией проникают через клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются со специфическим рецептором. Активированный комплекс ГКС-рецептор может проникать в ядро клетки, где происходит его связывание с определенными участками ДНК и последующая специфическая модуляция клеточных эффектов посредством прямой или не прямой регуляции транскрипции определенных генов-мишеней. Указанные гены ответственны за синтез белковых молекул, вовлеченных практически во все звенья воспаления, при этом ГКС тормозят синтез так называемых провоспалительных веществ и усиливают синтез белков, обладающих противовоспалительной активностью (рисунок 3.2., таблица 3.1).

Рисунок 3.2. Механизм действия ГКС

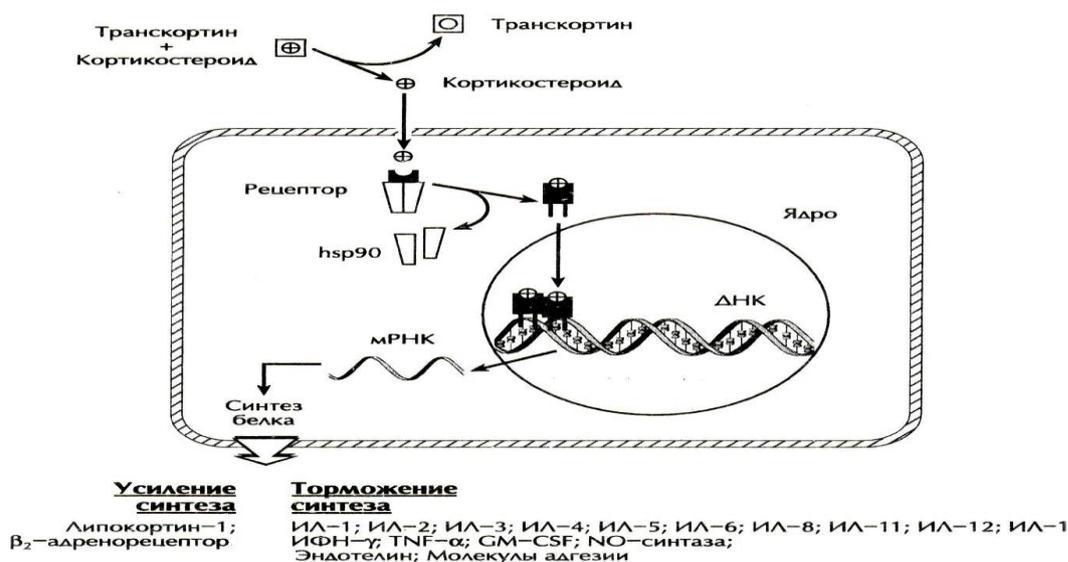


Таблица 3.1. Влияние ГКС на экспрессию генов некоторых веществ, принимающих участие в развитии воспаления

Подавление	Усиление
Цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ, ГМ-КСФ	Липокортин
Эластаза	Ингибитор активатора плазминогена
Активатор плазминогена	Вазокортин
Металлопротеазы	Нейтральная эндопептидаза
Циклооксигеназа	Рецепторы для гормонов и цитокинов
Синтетаза NO	Ангиотензинпревращающий фермент
Молекулы адгезии	

Противовоспалительное действие ГКС в очаге воспаления

Торможение или подавление:

- миграции лейкоцитов в очаг воспаления
- продукции цитокинов
- тромбоцитарного активирующего фактора
- IgE-зависимого освобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов
- миграции и дегрануляции тучных клеток
- функции бокаловидных клеток и слизистых желез эпителия
- экспрессии молекул адгезии
- уровня лейкотриенов
- содержания простагландинов
- миграции и количества эозинофилов
- продукции оксида азота
- проницаемости капилляров
- проницаемости мембран лизосом
- реактивности фибробластов и эндотелиальных клеток

Основные фармакологические эффекты ГКС

- Противовоспалительное, противоаллергическое (см. выше)
- Задержка в организме натрия и воды, усиление секреции калия
- Стимуляция глюконеогенеза, гипергликемия, глюкозурия.
- Усиление процессов катаболизма, угнетение синтеза белка
- Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу
- Угнетение всасывания кальция в кишечнике, гиперкальциурия, усиление выхода кальция из костной ткани
- Повышение АД
- Лимфопения, моноцитопения, эозинопения. Повышение числа нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов.
- Атрофия кожи, замедленное заживление ран
- Иммунодепрессивное действие:
 - снижение числа лимфоцитов в периферической крови
 - усиление апоптоза Т- и В-лимфоцитов
 - подавление пролиферации Т-лимфоцитов
 - снижение функции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов
 - подавление активности тирозинкиназ
 - угнетение активности системы комплемента
 - торможение образования иммунных комплексов
 - снижение уровня иммуноглобулинов (высокие дозы ГКС)

Таблица 3.3. Препараты глюкокортикостероидов

Препараты	Показания к применению	Побочные эффекты, противопоказания
<p>Системные ГК: короткого действия: <i>гидрокортизона гемисукцинат, преднизолон, метилпреднизолон</i>; средней продолжительности: <i>триамцинолон</i>; длительного действия: дексаметазон, бетаметазон</p>	<p>Острая надпочечниковая недостаточность; острые аллергические реакции (анафилактический шок, токсикодермия, крапивница, ангионевротический отек); астматический статус, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром; инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком; тиреотоксический криз; злокачественные новообразования; заболевания системы крови; ревматические заболевания; аллергические и воспалительные заболевания глаз; язвенный колит, аутоиммунные заболевания печени и почек, и др.</p>	<p>Атрофия кожи, угри, нарушения заживления ран, миопатии, остеопороз, неустойчивое настроение, психозы, повышение внутричерепного давления, бессонница, артериальная гипертензия, тромбозы, стероидные язвы ЖКТ, кровотечения, перфорации, задержка роста у детей, стероидный диабет, нарушения менструального цикла, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отеки, гипокалиемия, глаукома, повышение восприимчивости к инфекциям, оппортунистические инфекции, стертые течения инфекций, увеличение массы тела, повышение аппетита, синдром Кушинга. <i>Осложнения, связанные с прекращением лечения:</i> обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность.</p>
<p>Топические ГКС (для местного применения) Ингаляционные: <i>беклометазон, будесонид, флутиказон</i></p> <p>Интраназальные (назальные спреи)</p> <p>Глазные капли</p> <p>Мази, кремы, лосьоны</p>	<p>Бронхиальная астма (профилактика приступов), хроническая обструктивная болезнь легких.</p> <p>Аллергический ринит, поллиноз</p> <p>Аллергический конъюнктивит</p> <p>Аллергические заболевания кожи</p>	<p><i>Местные:</i> кандидоз полости рта и горла, охриплость, парадоксальный бронхоспазм (требует отмены препарата).</p> <p><i>Системные</i> (в редких случаях при длительном применении высоких доз): снижение функции коры надпочечников, задержка роста у детей, катаракта, глаукома.</p> <p>Охриплость голоса, сухость в носу, реакции гиперчувствительности, кандидоз полости носоглотки, в отдельных случаях - кровянистые выделения из носа.</p> <p>Незначительное жжение, небольшая гиперемия, слезотечение. При длительном применении возможны вторичная вирусная или грибковая инфекции, развитие стероидной катаракты и глаукомы.</p> <p>При накожном применении: зуд, раздражение кожи, контактная экзема, стероидные угри, пурпура. При длительном применении мази – развитие вторичных инфекционных поражений. При нанесении на большие поверхности и длительном применении возможны системные проявления.</p>

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

! Абсолютных противопоказаний для назначения глюкокортикостероидов, за исключением индивидуальной непереносимости, не существует

Относительные противопоказания для глюкокортикостероидной терапии:

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Тяжелая артериальная гипертензия 2. Вирусные инфекции 3. Выраженные дистрофические изменения миокарда 4. Остеопороз 5. Период вакцинации 6. Психические заболевания 7. Сахарный диабет | <ol style="list-style-type: none"> 8. Сердечная недостаточность II-III ст. 9. Синдром Кушинга 10. Системный микоз 11. Тромбофлебиты 12. Туберкулез 13. Язвенная болезнь 14. Детский возраст 15. I триместр беременности, лактация |
|---|---|

3.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике.

Таблица 3.4. Основные эффекты простагландинов в организме человека

Простагландин	Рецептор	Эффект
ПГЕ ₂	EP ₁	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP ₂	Расслабление мышц сосудов, бронхов и ЖКТ
	EP ₃	Сокращение мышц бронхов, матки; гастропротекторное действие (угнетение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи); торможение липолиза; снижение выделения медиаторов в вегетативной нервной системе
	-	Повышение температуры тела; угнетение пролиферации Т-лимфоцитов; угнетение активации макрофагов
ПГF ₂	FP	Сокращение матки
ПГD ₂	DP	Вазодилатация (мезентериальных, коронарных, почечных сосудов) или вазоконстрикция (легочных сосудов); антиагрегантный эффект, расслабление матки и ЖКТ
ПГI ₂ (простациклин)	IP	Угнетение агрегации тромбоцитов, вазодилатация
ТХА ₂ (тромбоксан)	TP	Стимуляция агрегации тромбоцитов, вазоконстрикция

! Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции:

- вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие;
- сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, серотонину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- увеличивают выход ферментов из лизосом, активируют ферменты коллагеназу и металлопротеиназы.

! ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВСЕХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ – УГНЕТЕНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Несмотря на различия в химической структуре, все НПВП имеют общие терапевтические и побочные эффекты, что объясняется единым механизмом действия. В 1971 году было показано, что ацетилсалициловая кислота подавляет активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокирует синтез ПГ из арахидоновой кислоты. Позднее было обнаружено, что существует по меньшей мере две изоформы ЦОГ. ЦОГ-1 является «конституциональной» формой фермента, постоянно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме клеток и обеспечивает синтез ПГ, участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекции, агрегации тромбоцитов, состоянии почечного кровотока, клубочковой фильтрации, выведении ионов и воды, тонуса матки, сперматогенеза и др.). ЦОГ-2 – «индуцируемая» форма фермента, активность которого возрастает в 10-80 раз при воспалении. Образующиеся под влиянием ЦОГ-2 ПГ принимают участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. В связи с этим, J. R Vane (1994) сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1.

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

Производные салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Производные антралиновой кислоты

Кислота мефенамовая

Кислота флуфенамовая

Производные пиразолона

Бутадион

Метамизол натрия

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий

Производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен

Кетопрофен

Производные нафтилпропионовой кислоты

Напроксен

Оксикамы

Пироксикам

Лорноксикам

Таблица 3.5 Нестероидные противовоспалительные препараты

Препараты	Механизм действия и фармакологические эффекты	Показания к применению	Побочные эффекты, противопоказания
Неизбирательные ингибиторы ЦОГ	<p><i>Противовоспалительное действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ингибирование ЦОГ → угнетение синтеза ПГ - ЦОГ-независимые механизмы противовоспалительного действия НПВП: подавление синтеза и экспрессии молекул адгезии, стабилизация лизосом, антиоксидантный эффект, подавление синтеза окиси азота (NO). <p><i>Анальгезирующее действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - нарушение синтеза простагландинов; - нарушение процессов освобождения и активизации медиаторов боли; - понижение активности протеолитических ферментов. <p><i>Жаропонижающее действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - подавление активности ЦОГ-2 → уменьшение синтеза ПГЕ2 → восстановление равновесия центров теплопродукции и теплоотдачи; - расширение сосудов кожи и повышение теплоотделения. 	Ревматические заболевания, неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата, воспаления, болевой синдром средней интенсивности (головная, зубная боль, дисменорея и др.), почечная и печеночная колики, лихорадка, в качестве антиагреганта (кислота ацетилсалициловая).	Геморрагический синдром, поражение слизистой ЖКТ, бронхоспазм, нарушение функции почек, печени, нарушение родовой деятельности, угнетение кроветворения (производные пиразолона).
Избирательные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид, целекоксиб	Селективно ингибирует ЦОГ-2, подавляет синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетает перекисное окисление липидов, ингибирует высвобождение миелопероксидазы. Не влияет на гемостаз.	Ревматоидный артрит, реактивные артриты, остеоартроз, бурситы, тендиниты; болевой синдром средней интенсивности.	Диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, эзофагит, гастродуоденальные язвы, запор, диарея, метеоризм; головокружение, головная боль, сонливость; отеки, повышение АД, повышение креатинина и/или мочевины в сыворотке крови, угнетение кроветворения, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

3.3. Противоаллергические средства

Аллергия (гиперчувствительность) – явление, в основе лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на аллергены. Таким образом, аллергия включает в себя все основные признаки воспаления с одной принципиальной разницей: аллергическое воспаление имеет специфическую направленность против определенного патогенного агента (аллергена). При этом происходит объединение универсальной реакции воспаления с иммунологической реакцией, обеспечивающей специфическое антигенное узнавание и элиминацию аллергена.

Фармакотерапия аллергических заболеваний основана на применении следующих групп лекарственных препаратов: глюкокортикостероиды, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток, антилейкотриеновые препараты. Симптомы аллергических заболеваний вызываются различными медиаторами, но только гистамин через стимуляцию H₁-рецепторов участвует практически во всех проявлениях указанной патологии, что позволило рассматривать данное вещество как один из важнейших медиаторов аллергии.

Противогистаминные средства блокируют чувствительные к гистамину рецепторы тканей и препятствуют развитию вызванного медиатором спазма гладкой мускулатуры бронхов и кишечника, предупреждают расширение сосудов и повышение их проницаемости, уменьшают зуд, понижают секреторную активность желез.

Таблица 3.6. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Препараты	Механизм действия, Фармакологические эффекты	Побочные эффекты, противопоказания
I поколения: <i>дифенгидрамин (димедрол), клемастин (тавегил), прометазин (пипольфен), хлорпирамин (супрастин), мекгидролин (диазолин), квифенадин (фенкарол)</i>	Блокада H ₁ -гистаминовых рецепторов → повышение тонуса и понижение проницаемости сосудов, уменьшение интенсивности зуда, понижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Фармакодинамические особенности: неполное связывание с H ₁ -рецепторами в терапевтических дозах; кратковременность действия; связывание M-холинорецепторов, 5HT-рецепторов, α-адренорецепторов, D-рецепторов; местноанестезирующее и хинидиноподобное действие; седативное действие ; стимуляция аппетита; дисфункция желудочно-кишечного тракта; привыкание	Головокружение, сонливость, сухость во рту, расстройства координации, тошнота, диарея, гастралгия, раздражение слизистой желудка, парестезии, повышенная утомляемость. Противопоказания: гиперчувствительность, гипертрофия предстательной железы, закрытоугольная глаукома, язвенная болезнь, воспалительные заболевания ЖКТ в фазе обострения.
II поколения: <i>лоратадин (klarитин), акривастин (семпрекс), цетиризин (зиртек, цетрин), эбастин (кестин)</i> III поколения: <i>цетиризин (ксизал), дезлоратадин (эриус), терфенадин (телфаст)</i>	Фармакодинамические особенности: очень высокая специфичность и сродство к H ₁ -рецепторам; быстрое начало действия; достаточная продолжительность основного эффекта; отсутствие блокады других типов рецепторов; непроницаемость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах; отсутствие связи абсорбции с приемом пищи; отсутствие привыкания	В редких случаях - тошнота, сухость во рту, утомляемость, головная боль, седация, кашель, аллергические реакции - возможна кожная сыпь. Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, лактация, детский возраст (до 2-6 лет).

3.4. Иммуотропные средства

Таблица 3.7. Иммуномодуляторы (иммуностимуляторы)

Препарат	Механизм действия и фармакологические эффекты
Ликопид	Стимуляция эффекторных функций фагоцитов; стимуляция лейкопоза
Полиоксидоний	Стимуляция активности тканевых и циркулирующих моноцитов/макрофагов; антиоксидантное и детоксицирующее действие
Тактивин	Усиление миграции предшественников Т-клеток и их созревание в тимусе
Интерфероны	Стимуляция Th1-ответа; блокада сигнальных путей факторов роста опухолей; блокада сборки вирусов
Колониестимулирующие факторы	Индукция дифференцировки предшественников лейкоцитов в костном мозге и выход лейкоцитов в кровь

Таблица 3.8. Иммуносупрессанты

Группа	Механизм действия	Побочные эффекты
Цитостатики (метотрексат, циклофосфамид и др.), см. раздел «Противоопухолевые средства»	Антипролиферативное действие на лимфоциты	Угнетение кроветворения, угнетение репаративных процессов в ЖКТ, репродуктивной системе
Внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный)	Снижение титра аутоантител, нейтрализация циркулирующих антител, ингибирование синтеза иммуноглобулинов	Индивидуальная непереносимость, гриппоподобный синдром
Циклоспорин А	Нарушение синтеза Т-хелперами ИЛ-2 и экспрессии рецептора ИЛ-2 на Т-эффекторах	Нефротоксичность, повышение АД, тремор, парестезии, гепатотоксичность, пневмоклероз

Препараты данной группы применяют для лечения тяжелых аутоиммунных процессов, тяжелой атопии, опухолей, для предотвращения отторжения трансплантата. Наиболее общий побочный эффект всех препаратов, за исключением внутривенных иммуноглобулинов, вторичной иммунодефицитное состояние.

Таблица 3.8. Терапевтические моноклональные антитела

Препарат	Механизм действия	Мишень	Показания к применению	Побочное действие
Инфликсимаб	Химический антагонизм	ФНО α	Ревматоидный артрит, болезнь Крона	Аллергические реакции, пирогенные реакции
Омализумаб		IgE	Бронхиальная астма	
Даклизумаб	Клеточная цитотоксичность	Рецептор к ИЛ-2	Отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания	

Задания для самоподготовки:

Задание 1. Укажите побочные эффекты системных и топических ГКС

Препарат Побочный эффект	ГКС для приема внутри	ИГКС	ГКС – мазь
Уровень глюкозы в плазме крови			
Перераспределение жира			
Синтез и распад белков			
Реабсорбция натрия			
Секреция калия			
Задержка воды			
Глаукома			
Изъязвление слизистой ЖКТ			
Иммунная система			
Нейтрофилы			
Моноциты			
Лимфоциты			
Эозинофилы			
Эритроциты			
Тромбоциты			
Регенеративные процессы			
Атрофия кожи			
Остеопороз			
Задержка роста у детей			

Использовать следующие обозначения:

+ - наличие эффекта; - - отсутствие эффекта; ↓ - понижение (числа, функции);
↑ - усиление.

Задание 2. Укажите группы средств в соответствии с показаниями к применению:

Показания	Группа средств
Ревматические болезни	
Головная, зубная боль	
Лихорадка	
Заболевания суставов неревматической природы	
Почечная колика	
Бронхиальная астма	
Аллергические реакции	

Задание 3. Побочные эффекты НПВП

Побочный эффект	Кислота ацетилсалициловая	Метамизол	Индометацин	Ибупрофен	Диклофенак Натрия	Пироксикам	Целексиб
Бронхоспазм							
Поражение слизистой ЖКТ							
Синдром Рея							
Поражение почек							
Головная боль							
Угнетение кроветворения							
Тромбозы, повышение риска инфарктов, инсультов							

Частота побочного эффекта: + - редкий; ++ - частый; +++ - очень частый; ± - возможный

Задания для самоконтроля

I. К ингаляционным глюкокортикостероидным относятся все, кроме:

- 1) будесонида; 2) кромогликата натрия; 3) беклометазона; 4) флунизолида.

II. Основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных средств является:

- 1) антипростогландиновый; 2) антибактериальный; 3) антигистаминный; 4) торможение реакции антиген-антитело

III. Основными побочными эффектами всех нестероидных противовоспалительных средств являются:

1) гастротоксический; 2) гепатотоксический; 3) нефротоксический; 4) кардиотоксический.

IV. Минералокортикоидный эффект наиболее выражен у:

1) преднизолона; 2) полькортолона; 3) дексаметазона; 4) триамсинолона

V. Как влияют ГКС на клеточный состав крови?

1) увеличивают число лимфоцитов; 2) уменьшают число лимфоцитов; 3) увеличивают число нейтрофилов; 4) уменьшают число нейтрофилов; 5) увеличивают число эозинофилов; 6) уменьшают число эозинофилов.

VI. Отметить ответы, соответствующие вопросам:

1. Средство, ингибирующее фосфолипазу А₂
 2. Средства, противовоспалительное действие которого связано с избирательным подавлением активности ЦОГ-2
 3. Средство, оказывающее наиболее выраженное противовоспалительное действие
 4. Средства, неизбирательно ингибирующее ЦОГ-1 и ЦОГ-2
 5. Средство, оказывающее наиболее выраженное гематотоксическое действие
- | | |
|---------------------|------------------------------|
| А. Индометацин | Д. Диклофенак-натрий |
| Б. Преднизолон | Е. Целекоксиб |
| В. Мелоксикам | Ж. Кислота ацетилсалициловая |
| Г. Метамизол натрия | |
-

VII. Побочные эффекты кислоты ацетилсалициловой:

1) нарушения слуха; 2) аллергические реакции; 3) лейкопения; 4) диспепсические явления; 5) изъязвление желудочно-кишечного тракта; 6) желудочные кровотечения; 7) отеки; 8) угнетение дыхания.

VIII. Отметить особенности целекоксиба по сравнению с диклофенаком натрия:

1) более избирательно, в сравнении с диклофенаком, ингибирует ЦОГ-2; 2) в равной степени ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2; 3) по противовоспалительной активности сопоставим с диклофенаком; 4) по противовоспалительной активности уступает диклофенаку; 5) реже вызывает поражения слизистой желудочно-кишечного тракта; 6) чаще вызывает нарушение функции печени.

IX. При лечении производными пипразолона развиваются следующие побочные эффекты:

- 1) нарушения слуха;
 - 2) аллергические реакции;
 - 3) лейкопения;
 - 4) диспепсические явления;
 - 5) изъязвление желудочно-кишечного тракта;
 - 6) желудочные кровотечения;
 - 7) отеки;
 - 8) угнетение дыхания.
-

X. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов блокируют следующие эффекты гистамина;

- 1) расширение сосудов;
 - 2) усиление желудочной секреции;
 - 3) зуд кожи;
 - 4) понижение АД;
 - 5) повышение проницаемости капилляров;
 - 6) спазм бронхов.
-

XI. При аллергических реакциях замедленного типа применяют:

- 1) кромогликат-натрия;
 - 2) блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов;
 - 3) глюкокортикостероиды;
 - 4) β_2 -адреномиметики;
 - 5) цитостатики;
 - 6) препараты интерферонов.
-

XII. Отметить побочные эффекты, которые могут наблюдаться при применении антигистаминных препаратов I поколения:

- 1) сухость во рту;
 - 2) общая слабость;
 - 3) головокружение;
 - 4) нарушения ритма сердца;
 - 5) бронхоспазм;
 - 6) понижение АД;
 - 7) седативное действие.
-

XIII. Преимущества антигистаминных препаратов 2-го поколения:

- 1) высокое сродство к H_1 -рецепторам;
 - 2) высокая проходимость через гематоэнцефалический барьер;
 - 3) отсутствие седативного действия;
 - 4) отсутствие привыкания;
 - 5) одновременная блокада M-холинорецепторов;
 - 6) все перечисленное.
-

XIV. Определите препарат по следующим свойствам:

- 1) относится к группе противоаллергических средств;
- 2) блокирует H_1 -рецепторы;
- 3) хорошо растворим в жирах;
- 4) оказывает выраженное седативное действие;
- 5) при передозировке может вызвать возбуждение ЦНС и судороги.

XV. Определите препарат по следующим свойствам:

- 1) усиливает миграцию предшественников T-лимфоцитов и их созревание в тимусе;
 - 2) обладает иммуностимулирующей, антистрессорной и анальгезирующей активностью;
 - 3) применяется при инфекционных, гнойно-септических и аутоиммунных процессах;
 - 4) может вызывать «гриппоподобный» синдром.
-

Ситуационные задачи

1. Больной Г., 40 лет, поступил в клинику с желудочным кровотечением. Из анамнеза стало известно, что пациент страдает язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 10 лет. За неделю до госпитализации принимал для снижения температуры препарат Х. Препарат какой группы мог принимать больной? Каков механизм поражения слизистой желудка?

2. Больной ревматоидным артритом, получавший в течение полугода соответствующую противовоспалительную терапию, стал отмечать нарушения сна, увеличение массы тела. При обследовании выявлены артериальная гипертензия, гипергликемия, лимфоцитопения, эозинопения. Какой препарат получал больной? Каковы причины возникших осложнений?

Выписать:

1. Противовоспалительное средство при ревматоидном артрите.
2. Противовоспалительное средство больному с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов, угнетающий ЦНС.
4. Нестероидное средство базисной терапии бронхиальной астмы для ингаляций.
5. Средство для профилактики гриппа.
6. Средство для подавления реакции отторжения трансплантата.
7. Средство неотложной терапии при анафилактическом шоке.
8. Иммуномодулятор – препарат вилочковой железы.

Выписать дополнительно на педиатрическом факультете:

1. Препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите ребенку 6 лет.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 4

Тема занятия. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ.
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ.

Общая цель занятия. Изучить классификации, механизмы действия средств, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия и средств, влияющих на кроветворение, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- классификацию средств, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия, средств, влияющих на кроветворение;
- механизмы действия препаратов указанных групп;
- фармакологические эффекты и особенности действия и применения отдельных препаратов;
- побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп;
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом заболевания, наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

1. Классификация средств, влияющих на миометрий.
2. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия. Классификация, механизм действия. Различия в действии на матку и применении препаратов гормонов задней доли гипофиза и препаратов простагландинов. Побочные эффекты.
3. Средства, повышающие в основном тонус миометрия. Классификация и применение.
4. Средства, снижающие тонус шейки матки. Применение.
5. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия. Механизмы действия и применение.
6. Классификация средств, влияющих на эритропоэз.
7. Препараты железа. Классификация. Показания к применению. Побочные эффекты и пути коррекции.
8. Механизмы фармакотерапевтического действия цианокобаламина и кислоты фолиевой при гиперхромных анемиях. Различия в показаниях к применению.
9. Препараты эритропоэтина.
10. Средства, угнетающие эритропоэз.
11. Средства, стимулирующие лейкопоэз. Характеристика препаратов, применение.
12. Средства, угнетающие лейкопоэз.

4.1 СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Матка представляет собой гладкомышечный орган, сократительная активность и тонус которого регулируются сложными нейрогуморальными механизмами.

На поверхности мембран гладкомышечных клеток миометрия расположены *M₃-холинорецепторы*, *α-адренорецепторы*, стимуляция которых приводит к повышению сократительной активности матки, и *β₂-адренорецепторы*, при возбуждении которых сократительная активность понижается.

Гуморальная регуляция осуществляется:

- Циркулирующими катехоламинами: стимуляция β₂-адренорецепторов → снижение ритмических сокращений миометрия;
- Окситоцином: повышает тонус и сократительную активность миометрия;
- Простагландинами E₂ и F_{2α}: повышают тонус и ритмические сокращения миометрия и снижают тонус шейки матки.

Классификация

I. Средства, влияющие на сократительную активность миометрия

Усиливающие сократительную активность

Гормоны и препараты задней доли гипофиза

Окситоцин

Питуитрин

Препараты простагландинов

Диноппрост (простагландин F_{2α})

Диноппростон (простагландин E₂)

Ослабляющие сократительную активность

β₂-адреномиметики

Сальбутамол

Фенотерол

Средства для наркоза

Натрия оксибутират

Разные

Магния сульфат

II. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

Препараты растительного происхождения (алкалоиды и препараты спорыньи)

Эргометрина малеат

Эрготамина гидротартрат

Экстракт спорыньи густой

Эрготал

III. Средства, понижающие тонус шейки матки

Атропина сульфат

Диноппрост

Диноппростон

Таблица 4.1. Лекарственные средства, влияющие на сократительную активность миометрия

Препарат	Механизм действия	Применение	Побочные эффекты, противопоказания
Гормоны задней доли гипофиза: <i>окситоцин, питуитрин</i>		Стимуляция родов; послеродовые маточные кровотечения, ускорение послеродовой инволюции матки, стимуляция лактации	Гипоксия плода, отслойка плаценты, разрыв матки. Питуитрин – повышение АД. <i>Противопоказания:</i> аномалии предлежания плода, узкий таз, рубцы на матке.
Препараты простагландинов: <i>динопрост (простагландин F_{2α}), динопростон (простагландин E₂)</i>	Активация специфических рецепторов → повышение сократимости миометрия и расслабление шейки матки независимо от срока беременности	Искусственный аборт, стимуляция родов.	Тошнота, рвота, диарея, головная боль, флебиты. Динопрост – колебания АД, аритмии. Динопростон - лихорадка, гипотензия. <i>Противопоказания:</i> аномалии предлежания плода, узкий таз, рубцы на матке, глаукома, заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы.
β ₂ -адреномиметики: <i>фенотерол, салбутамол</i>	Стимуляция β ₂ -адренорецепторов → расслабление гладкой мускулатуры матки.	Угроза преждевременных родов, кратковременное прекращение родовой деятельности при чрезмерно быстрых родах	Тахикардия, понижение диастолического АД, гипергликемия плода, гипокалиемия, тремор, головная боль, головокружение. <i>Противопоказания:</i> пороки сердца, аритмии, ИБС, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома, I триместр беременности.
Средства для наркоза: <i>натрия оксибутират</i>	Стимуляция ГАМК-ергической передачи возбуждения в ЦНС → расслабление мускулатуры матки	с сильными маточными сокращениями и высокой частотой схваток.	Возбуждение, тошнота, рвота, угнетение дыхания, судороги. <i>Противопоказания:</i> токсикоз второй половины беременности, гипокалиемия, миастения.
<i>Магния сульфат</i>	Нарушение тока ионов кальция в клетку → расслабление гладкой мускулатуры матки.		Брадикардия, нарушение проводимости, понижение АД, тошнота, рвота, угнетение дыхания и ЦНС. <i>Противопоказания:</i> брадикардия, АВ-блокада, нарушение функции печени и почек, заболевания органов дыхания, острые заболевания ЖКТ
<i>Алкалоиды и препараты спорыньи</i>	Стимуляция α-адренорецепторов и 5-HT ₃ -рецепторов → повышение тонуса миометрия	Маточные кровотечения, ускорение инволюции матки в послеродовом периоде	Тошнота, рвота, диарея, тахикардия, обострение ИБС, мышечная слабость, спазм сосудов. <i>Противопоказания:</i> беременность, нарушения периферического кровообращения.

4.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Таблица 4.2. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

Препараты	Механизм Действия	Показания к применению	Побочные эффекты
<i>Стимуляторы эритропоэза</i>			
Препараты железа: <i>железа сульфат, железа закисного лактат, феррум-лек</i>	Восполнение дефицита железа → стимуляция пролиферации и дифференцировки эритроцитов и продукции гемоглобина	Гипохромная железодефицитная анемия	Кожный зуд, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, запоры, окрашивание кала в черный цвет.
Витамины: <i>цианокобаламин, кислота фолиевая</i>	Стимуляция пролиферации и дифференцировки эритроцитов	Гиперхромные мегалобластические анемии: В ₁₂ -дефицитная, фолиеводефицитная.	
<i>Эритропоэтин</i>		Анемия при хронической почечной недостаточности, ревматоидном артрите, СПИДе, злокачественных новообразованиях, у недоношенных детей	Головная боль, артралгия, гиперкалиемия, кожная сыпь
<i>Средства, угнетающие эритропоэз</i>			
<i>Раствор натрия фосфата, меченого фосфором-32</i>	Угнетение эритропоэза → снижение числа эритроцитов	Эритремии	
<i>Стимуляторы лейкопоэза</i>			
<i>Натрия нуклеинат, пентоксил, метилурацил</i>	Стимулируют образование лейкоцитов в костном мозге	Легкие формы лейкопении	Диспепсические нарушения
<i>Рекомбинантный человеческий ГМ-КСФ</i> <i>Рекомбинантный человеческий Г-КСФ</i>	↑ пролиферации, дифференцировки и функции гранулоцитов и моноцитов	Выраженные нарушения лейкопоэза, связанные с химио- и лучевой терапией, инфекциями, при пересадке костного мозга, СПИДе	Тошнота, рвота, анорексия, лихорадка, миалгия, отеки, аллергические реакции

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

I. Какие из перечисленных средств применяются при гипохромной анемии:

- 1) железа закисного лактат; 2) кислота фолиевая; 3) железа сульфат; 4) цианокобаламин; 5) эритропоэтин.

II. Для лечения железодефицитной анемии препаратами железа необходимо:

1) полноценное белковое питание; 2) обогащение рациона продуктами, содержащими аскорбиновую кислоту; 3) запивать лекарства содовым раствором; 4) длительное назначение препарата.

III. Побочные эффекты препаратов железа:

1) металлический привкус; 2) запор; 3) диарея; 4) тошнота, рвота; 5) аритмии; 6) боли в животе.

IV. Определить препарат по свойствам: стимулятор кроветворения, является комплексным препаратом кобальта и никотинамида, применяется для лечения гипохромных анемий.

V. При эритремии применяется:

1) пентоксил; 2) метилурацил; 3) раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32; 4) натрия нуклеинат; 5) коамид.

VI. Стимуляторы лейкопоза противопоказаны при:

1) агранулоцитозе; 2) злокачественных заболеваниях крови; 3) вялозаживающих ранах, ожогах, переломах.

VII. Определить препарат по свойствам: является стимулятором лейкопоза, стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов и активность нейтрофилов.

VIII. Назвать средства, стимулирующие мускулатуру матки:

1) эрготал; 2) динопрост; 3) фенотерол; 4) окситоцин; 5) котарнина хлорид; 6) аминазин; 7) метилэрготамин.

IX. Какие препараты используют для усиления ритмической активности миометрия:

1) окситоцин; 2) питуитрин; 3) эрготал; 4) эргометрин; 5) дигидроэрготоксин.

X. Какие побочные эффекты возможны при использовании простагландинов для стимуляции сокращений матки:

1) бронхоспазм; 2) флебиты; 3) коллапс; 4) тошнота, рвота.

XI. Укажите средство, применяемое при угрожающих преждевременных родах:

1) окситоцин; 2) фенотерол; 3) динопростон; 4) эргометрин.

ХII. Какие препараты обладают следующей совокупностью свойств: вызывают расслабление миометрия, улучшают маточно-плацентарный кровоток, среди побочных эффектов – тремор, тахикардия, снижение диастолического АД, гипергликемия.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Женщина, 23 лет, доставлена в родильный дом в связи с начавшейся родовой деятельностью. У роженицы отмечаются редкие кратковременные сокращения матки. Диагностирована слабость родовой деятельности. Какие препараты можно включить в медикаментозные схемы стимуляции родовой деятельности. Приведите обоснование ответа.

2. Роженица 25 лет, поступила отделение в связи с начавшейся родовой деятельностью. Роды сопровождались большой кровопотерей. Какие препараты можно рассматривать как средства неотложной помощи? Приведите обоснование ответа.

3. Женщина 30 лет поступила в родильный дом в связи с появлением болевых ощущений внизу живота. Срок беременности 31-32 недели. Тонус матки повышен. Поставлен диагноз: «Первородящая, 30 лет, угрожающие преждевременные роды». Назначение каких препаратов будет оправдано в данной ситуации? Приведите обоснование ответа.

ВЫПИСАТЬ

1. Средство для лечения железодефицитной анемии.
2. Средство для лечения анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью.
3. Средство для лечения пернициозной анемии.
4. Средство для лечения макроцитарной анемии.
5. Средство, стимулирующее лейкопоз.
6. Средство для индукции и стимуляции родов.
7. Средство для остановки маточных кровотечений.
8. Средство, повышающее преимущественно тонус миометрия.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 5

Тема занятия. ВИТАМИНЫ

Общая цель занятия. Изучить классификации, механизмы действия средств, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия и средств, влияющих на кроветворение, особенности фармакокинетики и фармакодинамики отдельных препаратов.

Конкретные цели занятия

Студент должен знать:

- классификацию средств, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия, средств, влияющих на кроветворение;
- механизмы действия препаратов указанных групп;
- фармакологические эффекты и особенности действия и применения отдельных препаратов;
- побочные эффекты и противопоказания к назначению.

Студент должен уметь:

- выписывать рецепты на препараты изучаемых групп;
- обосновать выбор препаратов при различных патологических состояниях;
- выбрать дозу и путь введения препарата с учетом заболевания, наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств.

Контрольные вопросы:

13. Классификация средств, влияющих на миометрий.
14. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия. Классификация, механизм действия. Различия в действии на матку и применении препаратов гормонов задней доли гипофиза и препаратов простагландинов. Побочные эффекты.
15. Средства, повышающие в основном тонус миометрия. Классификация и применение.
16. Средства, снижающие тонус шейки матки. Применение.
17. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия. Механизмы действия и применение.
18. Классификация средств, влияющих на эритропоэз.
19. Препараты железа. Классификация. Показания к применению. Побочные эффекты и пути коррекции.
20. Механизмы фармакотерапевтического действия цианокобаламина и кислоты фолиевой при гиперхромных анемиях. Различия в показаниях к применению.
21. Препараты эритропоэтина.
22. Средства, угнетающие эритропоэз.
23. Средства, стимулирующие лейкопоэз. Характеристика препаратов, применение.
24. Средства, угнетающие лейкопоэз.

ДЛЯ РЕЦЕПТОВ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные средства, влияющие на воспаление, метаболизм. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.Г. Козлова.- М.: РГМУ, 2006.- 44 с.
2. Кулес В.Г. Клиническая фармакология.- Учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.-
3. Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. Фармакология. Рабочая тетрадь. Пособие для подготовки к занятиям / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 264 с.
4. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 502 с.
5. Хардман Д.Ж., Лимберд Л. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману.- М.: Практика, 2006.
6. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.- 8-е издание, переработанное, дополненное и исправленное.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 736 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Практическое занятие 1.....	3
Практическое занятие 2.....	14
Практическое занятие 3.....	28
Практическое занятие 4.....	43
Практическое занятие 5.....	51
Практическое занятие 6 (самостоятельная работа).....	
Список литературы.....	52