1. **Комбинированное действие лекарственных веществ. Клиническое значение взаимодействия лекарств**

В медицинской практике часто используют несколько лекарственных средств одновременно. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния.

Взаимодействие лекарственных веществ можно классифицировать следующим образом.

1. *Фармакологическое взаимодействие:*
2. основанное на изменении фармакокинетики лекарственных средств;
3. основанное на изменении фармакодинамики лекарственных средств;
4. основанное на химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

II. *Фармацевтическое взаимодействие.*

Комбинации различных лекарственных средств нередко используют для усиления или сочетания эффектов, полезных для медицинской практики. Например, применяя некоторые психотропные средства совместно с наркотическими анальгетиками, можно резко повысить обезболивающее действие последних. Имеются препараты, содержащие антибактериальные или противогрибковые средства со стероидными противовоспалительными веществами, что также относится к числу целесообразных комбинаций. Таких примеров немало. Вместе с тем присочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как*несовместимость лекарственных средств*.Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это может происходить при совместном применении двух и более лекарственных средств (так называемая *фармакологическая несовместимость*).Например, несовместимость лекарственных средств может быть причиной кровотечений, гипогликемической комы, судорог, гипертензивного криза, панцитопениии др. Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов *(фармацевтическая несовместимость).*

**Фармакологическое взаимодействие.**

Фармакологическое взаимодействие связано с тем, что одно вещество изменяет фармакокинетику или (и) фармакодинамику другого компонента смеси. Фармакокинетический тип взаимодействия может быть связан с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. Фармакодинамический тип взаимодействия является результатом прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем. При этом основной эффект может изменяться количественно (усиливаться, ослабляться) или качественно. Кроме того, возможно химическое и физико-химическое взаимодействие веществ при их совместном применении.

Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе всасывания веществ, которое может изменяться по различным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связываниевеществ адсорбирующими средствами (активированным углем, белой ной) или анионообменными смолами (например, гиполипидемическимсредством холестирамином), образование неактивных хелатных соедивеяииили комплексонов (в частности, по такому принципу взаимодействуютантибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция, магния), эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственныхсредств и соответственно уменьшают их фармакотерапевтические эффект. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта существенноезначение имеет величина рН среды. Так, изменяя реакцию пищеварительныхсоков, можно существенно повлиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений. Ранее было отмечено, что снижении степени ионизации таких веществ повышается их липофильность, что способствует их всасыванию.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Так, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание сердечного гликозида дигоксина, тогда как холиноблокатор атропин, уменьшающий перистальтику, благоприятствуетабсорбции дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействие веществ на уровне их транспорта через слизистую оболочку кишечника (например, барбитураты уменьшают всасывание противогрибкового средствагризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, противоэпилептический препарат дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты.

Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слой на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно и на этапе их транспортабелками крови. В этом случае одно вещество вытесняет другое из тех же мест связывания с альбуминами плазмы крови. Так, например, противовоспалительные препараты индометацин и бутадион высвобождают из комплекса с белками плазмы крови антикоагулянты непрямого действия (группы кумарина). Это повышает концентрацию свободных антикоагулянтов и может привести к кровотечению. По аналогичному принципу бутадион и салицилаты увеличивают концентрацию в крови свободных гипогликемических средств (типа бутамида) и могут вызвать гипогликемическую кому.

Лекарственные средства могут взаимодействовать и на уровне биотрансформациивеществ. Имеются препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин, гризеофульвин и др.). На фоне действия последних биотрансформациямногих веществ протекает более интенсивно, и это снижает выраженность и продолжительность их эффекта (так же, как и самих индукторов ферментов). Однако в клинических условиях это проявляется достаточно отчетливо только при применении индукторов ферментов в больших дозах и достаточно длительное время.

Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибируюицим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, известен ингибитор ксантиноксидазы – противоподагрический препарат аллопуринол, который повышает токсичность противоопухолевого средства меркаптопурина (усиливается его угнетающее действие на кроветворение). Тетурам, применяемый при лечении алкоголизма, угнетает альдегиддегидрогеназу и, нарушая метаболизм спирта этилового, повышает его токсические эффекты.

Выведениелекарственных средств также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Ранее уже было отмечено, что реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значений рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает его реабсорбция в почечных канальцах. Естественно, что более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для «подщелачивания» мочи используют натрия гидрокарбонат, а для «подкисления» – аммония хлорид (имеются и другие препараты с таким действием). При комбинированном применении лекарственных средств может нарушаться их секреция в почечных канальцах. Так, пробенецид угнетает секрецию пенициллинов в почечных канальцах и тем самым пролонгирует их антибактериальное действие.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может изменяться на нескольких этапах одновременно (например, барбитураты влияют на всасывание, транспорт и биотрансформациюнеодикумарина).

Фармакодинамический тип взаимодействия отражает взаимодействие веществ, которое основано на особенностях их фармакодинамики – локализации и механизме действия, а также основных эффектax. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. При этом одно соединение может усиливать или ослаблять действие другого.

При комбинированном применении лекарственных веществ их действие может усиливаться (синергизм) или ослабляться (антагонизм).

Синергизм (от греч. syn – вместе, erg – работа – однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных веществ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого вещества в отдельности. Синергизм лекарственных веществ проявляется в двух формах: суммировании и потенцировании эффектов.

Если эффект от одновременного применения одинаково действующих лекарственных веществ равен сумме эффектов отдельных веществ, входящих в комбинацию, такое действие определяют как суммирование, или аддитивное действие.

Суммирование наблюдается при введение в организм лекарственных веществ, влияющих на одни и те же субстраты (рецепторы, клетки и т.д.). Например, суммируются сосудосуживающие и гипертензивные эффекты норадреналина и мезатона, которые действуют на α-адрено рецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркозных средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки.

Если одно вещество значительно усиливает фармакологический эффект другого вещества, такое взаимодействие называют потенцированием. При потенцировании общий эффект комбинации двух веществ превышает сумму эффектов отдельных веществ. Например, хлорпромазин (антипсихотическое средство) усиливает (потенцирует) действие средств для наркоза, что позволяет снизить концентрации наркозных средств.

Лекарственные вещества могут действовать на один и тот же субстрат (прямой синергизм), или иметь разную локализацию действия (косвенный синергизм).

Явление синергизма часто используется в медицинской практике, так как позволяет получить желаемый фармакологический эффект при назначении нескольких лекарственных средств в меньших дозах. При этом риск появления нежелательных побочных эффектов уменьшается.

Антагонизм (от греч. anti *–* против, agon *–* борьба) – уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного вещества другим при их совместном применении.

Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций лекарственных средств.

Различают следующие виды антагонизма.

Прямой функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, функциональными антагонистами являются стимуляторы и блокаторы β-адренорецепторов, стимуляторы и блокаторы м-холинорецепторов. Частным случаем прямого антагонизма является конкурентныйантагонизм. Он имеет место в тех случаях, когда лекарственные вещества имеют близкую химическую структуру и между ними происходит конкуренция за связь с рецептором. Так, конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков является налоксон.

Некоторые лекарственные средства имеют сходную химическую структуру с метаболитами микробных и опухолевых клеток и вступают с ними в конкурентную борьбу за влияние на одно из звеньев биохимического процесса (синтез белка). Их называют антиметаболитами. Замещая один из элементов в цепочке биохимического синтеза, антиметаболиты нарушают размножение микроорганизмов, опухолевых клеток. Например, сульфаниламиды являются конкурентными антагонистами парааминобензойной кислоты в микробной клетке, метотрексат – конкурентным антагонистом дигидрофолатредуктазы в опухолевых клетках.

Косвенный функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа и при этом их действие реализуется по разным механизмам. Например, косвенными антагонистами в отношении действия на гладкомышечные органы являются ацеклидин (повышает тонус гладкомышечных органов за счет возбуждения м-холинорецепторов) и папаверин (снижает тонус гладкомышечных органов за счет прямого миотропного действия).

Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия лекарственных веществ – адсорбция одного лекарственного вещества на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы (например, адсорбция лекарственных веществ и токсинов на поверхности активированного угля). Физический антагонизм используют при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ.

Химический антагонизм наступает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или неактивные комплексы. Антагонисты, действующие подобным образом, называются антидотами. Например, при отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца применяется натрия тиосульфат, в результате химической реакции с которым образуются неядовитые сульфиты. При передозировке или отравлении сердечными гликозидами применяют унитиол, который образует с ними неактивные комплексные соединения. При передозировке гепарина вводят протамина сульфат, катионные группы которого связываются с анионными центрами гепарина, нейтрализуя его антикоагулянтное действие.

При назначении одного или нескольких лекарственных средств нужно убедиться в отсутствии между ними антагонистического действия; что исключает их одновременное применение. Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазия) может привести к изменению скорости наступления фармакологического эффекта, его выраженности и продолжительности. Если в результате комбинированного применения лекарственных веществ можно получить более выраженный терапевтический эффект, уменьшить или предупредить отрицательные эффекты, то такое сочетание лекарственных препаратов является рациональным и терапевтически целесообразным. При рациональном сочетании удается уменьшить дозы действующих лекарственных веществ, в результате чего нежелательные побочные эффекты уменьшаются или не проявляются.

Обычно комбинации лекарственных средств составляются с целью получения более выраженного фармакологического эффекта.

Лекарственные средства комбинируют также с целью устранения нежелательных эффектов отдельных компонентов. Например, для предупреждения нейротоксического действия изониазида дополнительно назначают витамин В6; для предупреждения кандидозов, при лечении антибиотиками широкого спектра действия – нистатин или леворин; для предупреждения гипокалиемии при лечении салуретиками – калия хлорид.

Напротив, если результатом одновременного применения нескольких лекарственных средств будет ослабление, отсутствие, извращение терапевтического эффекта или появление нежелательного отрицательного действия, то такие сочетания лекарственных препаратов называют нерациональными, терапевтически нецелесообразными (несовместимость лекарственных средств).

Химическое и физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Так, уже была упомянута способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антагонист – протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним. Это примеры физико-химического взаимодействия.

Иллюстрацией химического взаимодействия является образование комплексонов. Так, ионы кальция связывает динатриевая соль этилендиа-минтетрауксусной кислоты (трилон Б; Na2ЭДТА), ионы свинца, ртути, кадмия, кобальта, урана – тетацин-кальция (СаNa2ЭДТА), ионы меди, ртути, свинца, железа, кальция – пеницилламин.

Таким образом, возможности фармакологического взаимодействия веществ весьма разнообразны.

**Фармацевтическое взаимодействие.**

Возможны случаи фармацевтической несовместимости, при которой в процессе изготовления препаратов и (или) их хранении, а также при смешивании в одном шприце происходит взаимодействие компонентов смеси и наступают такие изменения, в результате которых препарат становится непригодным для практического пользования. При этом имевшаяся ранее у исходных компонентов фармакотерапевтическая активность снижается или исчезает. В некоторых случаях появляются новые, иногда неблагоприятные (токсические), свойства.

Фармацевтическая несовместимость может быть связана с химическими, физическими и физико-химическими свойствами веществ. Так, например, несовместимость может быть обусловлена недостаточной или полной нерастворимостью веществ в растворителе, коагуляцией лекарственных форм, расслоением эмульсии, отсыреванием и расплавлением порошков в связи с их гигроскопичностью, возможна нежелательная адсорбция активных веществ. При неправильных прописях в рецептах в результате химического взаимодействия веществ иногда образуется осадок или изменяется цвет, вкус, запах и консистенция лекарственной формы.

1. **Витамины К, Е, В2, В6, С, Р. Биологическая роль, показания к применению**

Витаминами, растворимыми в жирах, являются также **витамины группы К,** обладающие антигеморрагическими свойствами (повышают свертываемость крови). К ним относятся природные витамин К1, (филлохинон) и менее активный витамин К2 (менахинон). Сходными свойствами обладает синтетический водорастворимый препарат – викасол. Он имеет более широкое применение, так как витамин К1 разрушается под влиянием света (ультрафиолетовых лучей) и щелочей.

Большие количества витамина К находятся в растениях (шпинате, капусте, тыкве и др.). Из продуктов животного происхождения в качестве источника витамина К может служить печень. Интенсивно синтезируют витамин К микроорганизмы толстого кишечника.

Витамин К обладает стимулирующим влиянием на синтез в печени протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания крови. Кроме того, он благоприятствует синтезу АТФ, креатинфосфата, ряда ферментов.

При недостаточности витамина К наблюдается снижение содержания в крови протромбина и других факторов свертывания крови, что проявляется кровоточивостью тканей, развитием геморрагического диатеза. Возникает К-гиповитаминоз чаще всего при нарушении всасывания витамина К (при патологии печени, кишечника).

Абсорбция витамина К происходит в тонком кишечнике. Всасывание препаратов витамина К, растворимых в жирах, требует участия желчных кислот. Из кишечника они попадают в лимфу, а затем в кровь. Водорастворимые препараты с К-витаминной активностью (например, викасол) всасываются непосредственно в кровь. В организме витамин К полностью метаболизируется. Его метаболиты выделяются с желчью и мочой.

Применяют препараты группы витамина К при кровоточивости и геморрагических диатезах, связанных с гипопротромбинемией. Их назначают при геморрагической болезни новорожденных, гепатитах, циррозе печени, хронических поносах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, по определенным показаниям во время подготовки к операции и в послеоперационном периоде, при маточных кровотечениях. Действие веществ наступает через несколько часов после их введения. ВитаминК, может быть использован в качестве антагониста антикоагулянтов непрямого действия – неодикумарина, фенилина и др. Вводят препарат внутрь и парентерально.

**ВитаминЕ (токоферол)** объединяет ряд соединений, обладающих сходными биологическими свойствами и относящихся к группе токоферолов. Известны 7 токоферолов, их изомеры и синтетические производные. В пищевых продуктах обнаружены α-, β- и γ-токоферолы. Наиболее активен α-токоферол. Природный α-токоферол имеет D-конфигурацию, а синтетический является полным рацематом α-токоферола (DL-α-токоферол).

Витамин Е находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах.

Участие витамина Е в обменных процессах не представляется достаточно ясным. Считают, что витамин Е участвует в регуляции окислительных процессов. Одну из основных функций его относят к антиоксидантному действию. В частности, полагают, что он тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот, препятствует образованию их перекисей. Последние имеют значение в развитии атеросклероза, так как они ингибируют простацик-линсинтетазу. Кроме того, витамин Е, по-видимому, влияет на клеточное дыхание.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается примерно половина витамина Е, содержащегося в пище. Абсорбция его как витамина, растворимого в жирах, требует присутствия желчных кислот. Сначала витамин Епопадает в лимфу, затем в общий кровоток. Депонируется он в гипофизе, семенниках, надпочечниках и других органах. Выделяются витамин Еи продукты его превращения печенью и почками.

Признаки Е-витаминной недостаточности у человека достоверно не установлены. У ряда животных показано, что при недостаточности витамина Е у самцов поражаются семенники, вплоть до полной стерильности, а у самок наблюдается рассасывание плода и плаценты, что приводит к самопроизвольному аборту. Кроме того, у животных наблюдается выраженная дистрофия скелетных мышц и миокарда. Возможны изменения со стороны щитовидной железы, печени, центральной нервной системы., В медицинской практике витамин Е (раствор токоферола ацетата в масле, концентрат витамина Е) применяют при самопроизвольных абортах, мышечных дистрофиях, стенокардии, поражении периферических сосудов, ревматоидных артритах, климаксе. Гипервитаминоз Е не известен.

**Рибофлавин (витамин В2)** содержится в больших количествах в печени, почках, яйцах, молочных продуктах, дрожжах, зерновых злаках.

Всасываясь из кишечника, рибофлавин при участии АТФ фосфорилируется и превращается в следующие коферментные формы: флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениннуклеотид (ФАД). Оба кофермента принимают участие в окислительно-восстановительных процессах в составе дегидрогеназ и оксидаз. Группу ферментов, в состав которых входит рибофлавин, обычно называют флавиновыми ферментами.

При недостаточности рибофлавина возникает ангулярный стоматит (хейлоз), при котором образуются трещины в углах рта, на губах. Кроме того, наблюдаются глоссит (сосочки языка сглажены, цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа и около ушных раковин. Типичен васкулярный кератит (расширение сосудов конъюнктивы вокруг роговицы). Возникают светобоязнь, слезотечение. В ряде случаев наблюдается нарушение зрения в темноте (гемералопия). При недостаточности рибофлавина нередко возникает анемия.

Из желудочно-кишечного тракта рибофлавин всасывается хорошо. В значительных количествах депонируется в тканях. Выделяется почками.

Применяют рибофлавин при его недостаточности, а также при кератитах, конъюнктивитах, иритах, при ряде кожных и инфекционных заболеваний, лучевой болезни и др. Назначают внутрь и местно. Парентерально используют рибофлавина мононуклеатид.

Токсические эффекты при применении рибофлавина не отмечаются.

**Витамин В6**существует в виде трех соединений: пиридоксина (пиридоксола), пиридоксаля и пиридоксамина. Для обозначения всей группы обычно используют название первого соединения – пиридоксина.

Вещества с В6-витаминной активностью в больших количествах содержатся в дрожжах, зернах злаков, бобовых культурах, бананах, мясе, рыбе, печени, почках.

Основной коферментной формой, в которую превращаются пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин, является пиридоксальфосфат (кроме того, образуется пиридоксаминфосфат). Пиридоксальфосфат участвует в очень многих процессах азотистого обмена: трансаминировании, дезаминировании и декарбоксилировании аминокислот, превращениях триптофана, серусодержащих и оксиаминокислот и др.

у людей недостаточность витамина В6налюдается редко. Она может возникнуть у детей (наблюдаются судороги, дерматит). Кроме того, причиной недостаточности витамина В6 может быть длительное лечение противотуберкулезными препаратами из группы гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид и др.), которые угнетают синтез пиридоксальфосфата. Так, например, если при этом развиваются периферические невриты, их устраняют с помощью пиридоксина.

Искусственно вызываемая у добровольцев недостаточность витамина В6 путем назначения специальной диеты и антагонистов витамина В6 сопровождается появлением себорейного дерматита на лице, глоссита, стоматита, судорог. После введения пиридоксина эти явления проходят.

Из пищеварительного тракта витамин B6 всасывается хорошо. В организме подвергается химическим превращениям. Путь выведения его метаболитов – почки.

Для медицинской практики выпускают пиридоксина гидрохлорид. Применяют его при недостаточности витамина B6 на фоне приема гидразидов изоникотиновой кислоты, антибиотиков, при большой физической нагрузке, при токсикозах беременности. Используют препарат также при лечении паркинсонизма, невритов, радикулитов, лучевой болезни, гепатита легкой и средней тяжести, ряда кожных заболеваний и других патологических состояний. Вводят его внутрь и парентерально. Переносится препарат хорошо. Иногда возникают аллергические реакции.

Наряду с пиридоксином, по тем же показаниям используют также его коферментную форму пиридоксальфосфат.

**Витамин С.** Важную биологическую роль играет кислота аскорбиновая (витамин С). Она содержится в значительных количествах в овощах, плодах, ягодах, хвое, шиповнике, в листьях черной смородины. Под влиянием высоких температур, кислорода, аскорбатоксидазы (фермента, содержащегосяв растениях), тяжелых металлов (особенно меди) кислота аскорбиновая разрушается. В организме человека кислота аскорбиновая не синтезируется.

Значение кислотыаскорбиновой для организма человека очень велико. Возможно, что ее основные эффекты связаны с участием в окислительно-восстановительных процессах. Последнее осуществляется вследствие окисления кислоты аскорбиновой в дегидроаскорбиновую кислоту.

Процесс этот обратимый и сопровождается переносом водородов, т.е. электронов и протонов. Кислота аскорбиновая участвует в образовании основного вещества соединительной ткани (включающего мукополисахариды – гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты) и синтезе коллагена, при недостатке которых отмечаются порозность и ломкость сосудов, замедление процесса регенерации. Установлено участие кислоты аскорбиновой в образовании кортикостероидов, в обмене тирозина, в превращении кислоты фолиевой в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, активации ряда ферментов.

При недостаточности кислоты аскорбиновой развивается гиповитаминоз, а в тяжелых случаях – авитаминоз (цинга, или скорбут). При цинге наблюдается утомляемость, сухость кожи, геморрагические высыпания на коже (обычно перифолликулярные), гингивит с кровотечением из десен, расшатывание и выпадение зубов, кровоизлияния в мышцы, боли в конечностях, нарушения со стороны внутренних органов (геморрагический энтероколит, плеврит, гипотония, поражения сердца, печени и др.). Снижается сопротивляемость к инфекциям.

Всасывается кислота аскорбиновая в тонком кишечнике. Частично депонируется в тканях (особенно много вещества обнаруживается в надпочечниках). Выделяется с мочой частично в неизмененном виде, но главным образом в виде продуктов превращения (оксалатов).

Применяют кислоту аскорбиновую для профилактики и лечения С-витаминной недостаточности, при кровотечениях, инфекциях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, лучевой болезни, вялотекущих регенеративных процессах, повышенных нагрузках и многих других состояниях. Вводят препарат внутрь и парентерально.

В терапевтических дозах кислота аскорбиновая переносится хорошо и побочных эффектов не вызывает. При введении в больших дозах и в течение длительного времени может повреждать островковый аппарат поджелудочной железы и опосредованно (вследствие избыточного образования кортикостероидов) – почки. Последнее приводит к повышению артериального давления.

**Витамин Р**объединяет ряд веществ, относящихся к группе биофлавоноидов (химически являются производными флавона). Содержатся они в цитрусах, плодах шиповника, ягодах черноплодной рябины, зеленых листьях чая и др.

Основной эффект витамина Р заключается в уменьшении проницаемости и ломкости капилляров. Наряду с кислотой аскорбиновой участвует в окислительно-восстановительных процессах.

При недостаточности витамина Р наблюдается снижение резистентности капилляров, которое устраняют путем назначения препаратов, обладающих Р-витаминной активностью. В качестве последних используют рутин (3-рутинозид кверцетина, получаемый из зеленой массы гречихи), кверцетин, витамин Р из листьев чайного растения (содержит катехины), витамин Р из цитрусовых и других растений.

Применяют препараты с Р-витаминной активностью (целесообразно в сочетании с кислотой аскорбиновой) при патологических состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов (геморрагических диатезах, капилляротоксикозе). Назначают внутрь.

1. **Средства, регулирующие сократительную функцию матки. Классификация. Механизм действия. Показания к применению**

Моторика и тонус миометрия регулируются нейрогуморальными механизмами. В миометрии находятся м-холинорецепторы, а также α- и β2-адренорецепторы. Стимуляция м-холинорецепторов и α-адренорецепторов вызывает стимулирующий эффект, а β2-адренорецепторов – угнетающий. Кроме того, существенное влияние на сократительную активность матки оказывают половые гормоны (особенно эстрогены), гормон заднейдоли гипофиза – окситоцин, а также простагландины Е2 и F2. Фармакологически регуляция сократительной функции миометрия в значительной степени базируется на использовании отмеченных эндогенных веществ или препаратов, видоизменяющих нейрогенные или гуморальные влияния на матку.

Вещества, влияющие на моторику и тонус мускулатуры маткиподразделяют на следующие группы.

1. Средства, стимулирующие миометрий.

Эти средства могут увеличивать ритмическую сократительную активность (чередование сокращений и расслаблений) и / или повышать тонус миометрия.

В связи с преимущественным действием выделяют следующие группы веществ, симулирующих миометрий:

– средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия;

– средства, повышающие преимущественно тонус миометрия.

1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия.

Для повышения ритмических сокращений миометрия используют препараты экситоцина и простагландинов.

К препаратам окситоцина относятся синтетические препараты гормона: демокситоцин, питуитрин, гифотоцин (питуитрин М).

Окситоцин является гормоном задней доли гипофиза, естественным стимулятором родовой деятельности. В физиологических концентрациях окситоцин вызывает ритмические сокращения миометрия, а при увеличении концентрации повышает и тонус миометрия.

Окситоцинвызывая сокращение тела матки, окситоцин вызывает и стимулирует родовую деятельность.

Беременная матка значительно более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов.

При внутривенном введении эффект окситоцина развивается через 0,5 – 1 мин, t1/2составляет 1 – 4 мин. Окситоцин не связывается с белками плазмы крови. При внутримышечном введении эффект окситоцина наступает через 3 – 7 мин и длится 30 мин – 3 ч.

Основное применение окситоцина – стимуляция родов при слабости родовой деятельности. С этой целью окситоцин вводят внутримышечно или внутривенно, часто капельно в растворе глюкозы, дозируют в единицах действия (ЕД). Кроме того, окситоцин вводят для профилактики и остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде. Это применение окситоцина связано с его способностью повышать тонус миометрия.

Окситоцин способствует высвобождению лактогонного гормона передней доли гипофиза и повышает секрецию грудного молока, а также стимулирует миоэпителиальные клетки протоков молочных желез и повышает его выделение. Поэтому он используется для стимуляции выделения молока у кормящих женщин, с этой целью используют назальный спрей окситоцина (применяют за 2–3 мин до кормления).

Побочные эффекты окситоцина проявляются повышением артериального давления, аритмиями и брадикардией (у матери и у плода) или гипотонией и шоком, а также в виде тошноты, рвоты, аллергических реакций, бронхоспазма, возможны гипертонус матки, преждевременная отслойка плаценты. При появлении этих симптомов введение препарата немедленно прекращают.

Окситоцин противопоказан при узком тазе, рубцах на матке (после перенесенного кесарева сечения, операций на шейке матки), при неправильном положении или лицевом предлежании плода, артериальной гипертензии и почечной недостаточности у матери.

Используется также синтетический аналог окситоцина, содержащий дезаминированный цистеин, демокситоцин(Дезаминоокситоцин). Препарат обладает большей активностью, чем окситоцин. Выпускается в виде трансбуккальных таблеток, хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта. Применяется при слабости родовой деятельности, для ускорения послеродовой инволюции матки и для стимуляции лактации.

Питуитрин – водный экстракт задней доли гипофиза убойного скота, содержащий окситоцин. Вследствие наличия вазопрессина (антидиуретический гормон) повышает артериальное давление

Гифотоцин – препарат задней доли гипофиза убойного скота, в основном содержащий окситоцин. Питуитрин и гифотоцин можно использовать по тем же показаниям, что и окситоцин, вводят подкожно и внутримышечно, дозируют в единицах действия (ЕД). В настоящее время применение этих препаратов ограничено.

Для стимуляции родов используются также препараты простагландина Е2динопростон и простагландина F2aдинопрост.

Простагландины Е2 и F2a оказывают выраженное стимулирующее влияние на матку, вызывая ее ритмические сокращения и повышая тонус миометрия во все сроки беременности. С увеличением срока беременности действие простагландинов на матку повышается. Другим отличием простагландинов от окситоцина является то, что они способствуют раскрытию шейки матки и поэтому могут применяться для прерывания беременности во II триместре по медицинским показаниям.

Простагландины F2a и Е2 быстро метаболизируются в сосудах легких, а также в почках, селезенке, жировой ткани и кишечнике. Около 97% внутривенной дозы простагландина Е2 исчезает из плазмы через 90 с.

Динопрост (ЭнзапростF) оказывает выраженное стимулирующее влияние на миометрий при любых сроках беременности и при любой степени раскрытия шейки матки. Он вызывает ритмические сокращения тела матки, а также расслабление и сглаживание шейки матки. Используется для медицинских абортов (при сроках беременности до 15 недель препарат вводят экстраамниально, а после 15 недель – интраамниально). При слабости родовой деятельности вводят внутривенно капельно.

Препарат может вызвать бронхоспазм, в особенности у больных бронхиальной астмой, повышает тонус сосудов легких. Динопрост повышает моторику желудочно-кишечного тракта и вызывает диарею. Другие побочные эффекты – аритмии, колебания артериального давления (в больших дозах – повышение).

Динопростон (Энзапрост Е) – синтетический аналог простагландина Е2, вызывает повышение ритмических сокращений и тонуса миометрия, расслабляет шейку матки. В отличие от динопроста расширяет бронхи и сосуды легких, понижает артериальное давление. По действию на моторику кишечника сходен с динопростом.

Препарат применяют для стимуляции родов, вводят внутрь и внутривенно в виде инфузий, возможно также применение вагинального геля (Простин Е2), для медицинского прерывания беременности препарат вводят внутривенно инфузионно.

Побочные эффекты могут проявляться тошнотой, рвотой, диареей, повышением температуры тела (простагландин Е2 стимулирует центр терморегуляции в гипоталамусе), головной болью, ознобом, гипотензией.

Простагландины могут вызвать чрезмерную стимуляцию сокращений миометрия с нарушением кровоснабжения матки и плаценты. При передозировке прекращают введение препарата, удаляют препарат из влагалища, применяют ингаляционно кислород, β2-адреномиметики.

2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия.

а) Препараты алкалоидов спорыньи.

Эргометрин (Эргометринамалеат), эрготамин (Эрготамина гидротартрат).

Алкалоиды спорыньи (Secalecornutum) содержатся в покоящейся стадии гриба Clavicepspurpurea, паразитирующего на ржи. Алкалоиды спорыньи вызывают стойкое тоническое сокращение миометрия, используются для остановки маточных кровотечений и для инволюции матки после родов. Кровоостанавливающее действие вызывается механическим сжатием стенок сосудов при сокращении миометрия. Для ускорения родовой деятельности алкалоиды спорыньи не применяют, поскольку спазм миометрия может вызвать асфиксию плода.

Эргометрин – природный алкалоид спорыньи с выраженным тонизирующим действием на миометрий, а также гладкие мышцы внутренних органов и сосуды. Подавляет продукцию пролактина, тормозит секрецию молока.

Применяется при маточных кровотечениях, снижении тонуса матки после родов или аборта – внутримышечно, внутривенно и внутрь.

Побочные эффекты проявляются головной болью, галлюцинациями, болями в животе, тошнотой, диареей. Эргометринпротивопоказан при беременности и во время родов (до отделения последа)

Эрготамин применяется по тем же показаниям, что и эргометрин. Кроме того, эрготамин уменьшает пульсовые колебания сосудов головного мозга и применяется для лечения мигрени.

При отравлении спорыньей (эрготизм) возникают яркие галлюцинации, стойкий спазм сосудов конечностей и повреждение их эндотелия, что может привести к гангрене. Часто наблюдаются тошнота, рвота и понос.

б) Другие средства, стимулирующие тонус миометрия.

Котарнина хлорид (Стиптицин).

Котарнина хлорид – синтетическое производное дигидроизохинолина, применяется внутрь и парентерально, а также местно для остановки небольших кровотечений в виде 1 – 2% водного раствора.

1. Средства, расслабляющие миометрий.

Средства, уменьшающие сократительную активность и тонус миометрия тела матки, используются для предупреждения и прекращения преждевременной родовой деятельности (токолитические средства) с целью сохранения беременности при угрозе выкидыша, при преждевременных родах (в III триместре беременности).

Средства, снижающие тонус шейки матки, применяются при родах (для ускорения родоразрешения), при диагностических и лечебных манипуляциях в полости матки и др.

1. Средства, снижающие сократительную активность и тонус миометрия.

а) р2-адреномиметики.

Гексопреналин (Гинипрал), салбутамол (Сальбупарт), тербуталин (Бриканил), фенотерол (Партусистен).

Гексопреналин – селективный агонист β2-адренорецепторов, обладает выраженным и длительным действием.

Применяется при преждевременных родах в случае маточных сокращений без укорочения и расширения шейки матки, для торможения преждевременных схваток при наличии сглаженной шейки матки или раскрытии зева матки, для иммобилизации матки перед, во время и после наложения акушерских щипцов и перед кесаревым сечением; для быстрого подавления схваток при родах в случае острой внутриматочной асфиксии плода (фетальныйдистресс), перед ручным поворотом плода из поперечного положения, в случае выпадения (пролапса) пуповины, а также при осложненной родовой деятельности.

Противопоказания к назначению, общие для всех β2-адреномиметиков: гиперчувствительность, маточное кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения слизистой оболочки полости матки; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, щитовидной железы, закрытоугольная форма глаукомы.

Побочные действия: легкий тремор (в особенности рук), чувство напряжения скелетной мускулатуры, расширение периферических сосудов, головная боль, сердцебиение (при повышенной чувствительности к β2-адреномиметикам); редко – кратковременные мышечные судороги, аллергические реакции, снижение диуреза. В течение нескольких первых дней лечения возможно временное снижение концентрации кальция в плазме.

В акушерской практике стимуляторы р2-адренорецепторов несовместимы с препаратами, содержащими кальций, витамин Е и с алкалоидами спорыньи.

Сальбутамол – селективный стимулятор β2-адренорецепторов мио-метрия. В терапевтических дозах оказывает незначительное воздействие на β2-адренорецепторы сердца, не стимулирует α-адренорецепторы (не вызывает повышения тонуса шейки мочевого пузыря). Применяется при угрожающем аборте в III триместре беременности.

Тербуталин является селективным стимулятором β2-адренорецепторов миометрия, устраняет преждевременные сокращения миометрия при угрозе преждевременных родов и угрожающем выкидыше (с 16-й недели беременности) и при наложении швов при операции на матке. В акушерской практике применяется внутривенно капельно, длительность инфузии – 8 ч. Раствор необходимо защищать от солнечного света.

Фенотерол – стимулятор β2-адренорецепторов. Применяется при угрозе преждевременных родов, при дискоординации сократительной деятельности и чрезмерном напряжении матки, для расслабления матки при операциях у беременных.

б) Гестагены.

Ацетомепрегенол, гидроксипрогестерон (Оксипрогестеронакапронат).

Ацетомепрегенол ослабляет физиологические эффекты окситоцина, уменьшает возбудимость и сократимость миометрия.

Применяется внутрь в таблетках при привычных и угрожающих выкидышах в I триместре беременности, нарушениях менструального цикла и для контрацепции. Побочные эффекты: тошнота, головная боль, набухание молочных желез.

Гидроксипрогестерон выпускается в форме масляного раствора для внутримышечных инъекций, применяется при привычных и угрожающих выкидышах в первой половине беременности. Противопоказан во второй половине беременности. Применение гидроксипрогестерона сопровождается выраженной тахикардией.

в) Средства для наркоза(энфлуран) и *анксиолитики*(диазепам) иногда применяют для ослабления чрезмерно сильных родовых схваток

Энфлуран – летучая жидкость, средство для ингаляционного наркоза. Применяется для анальгезии при родах и для ослабления чрезмерно сильных родовых схваток.

Диазепам – анксиолитик, который применяется в акушерстве при угрожающих преждевременных родах с риском аборта (только после I триместра беременности).

г) Спазмолитики миотропного действия.

Магния сульфат подавляет сократительную активность миометрия, оказывает спазмолитическое миотропное действие, связанное с функциональным антагонизмом ионов магния и кальция. В акушерской практике используется при эклампсии для снижения артериального давления и устранения судорог, вводят парентерально.

2. Средства, понижающие тонус шейки матки.

М-холиноблокаторы (атропина сульфат), препараты простагландинов (динопрост, динопростон).

1. **Противосифилитические и противовирусные средства. Классификация. Механизм действия. Показания к применению**
2. Противосифилитические средства.

Сифилис – хроническое венерическое заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы. С момента заражения является общим инфекционным заболеванием, которое длится у нелеченных больных многие годы и отличается волнообразным течением со сменой периодов обострения скрытыми периодами.

Возбудителем сифилиса является бледная трепонема (Treponemapallidum).Основной путь заражения – половой, при различных формах половых контактов.

Лечение сифилиса проводится по специальным схемам. Лекарственная терапия сифилиса является, как правило, комплексной, включающей антибактериальные препараты, а также средства, влияющие на иммунологическую резистентность организма.

Для лечения сифилиса используют антибиотики и синтетические средства.

Противосифилитические средства.

1. Антибиотики.

– Препараты бензилпенициллина.

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, бензил пенициллин прокаин, бензатинбензилпенициллин (Бициллин-1), Бициллин-5.

– Цефалоспорины.

Цефалоридин (Цепорин), цефтриаксон (Лонгацеф).

– Макролиды и азалиды. Эритромицин, азитромицин (Сумамед).

2. Синтетические средства.

– Препараты висмута.

Бийохинол, бисмоверол.

– Препараты мышьяка.

Миарсенол, осарсол.

Основное место в лечении сифилиса занимают препараты бензилпенициллина. Для этой цели используют как коротко действующие (бензилпенициллина натриевую или калиевую соль), так и длительно действующие препараты (новокаиновую соль бензилпенициллина, бициллины). Бензилпенициллин оказывает быстрое и выраженное трепонемо-цидное действие. Развитие к нему устойчивости бледной трепонемы не отмечено. Препараты бензилпенициллина эффективны при сифилисе на всех его стадиях. Назначают их курсами, длительность которых определяется формой и стадией заболевания.

При непереносимости бензилпенициллина (например, в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать другие антибиотики – тетрациклины, а также эритромицин и цефалоридин (цепо-рин). Однако по эффективности они уступают препаратам бензилпенициллина.

Помимо антибиотиков, при лечении сифилиса применяют препараты висмута. К ним относятсябийохинол (8% взвесь йодовисмутатахинина в нейтрализованном персиковом масле) и бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом масле), а также хорошо растворимый в воде пентабисмол В отличие от антибиотиков спектр действия препаратов висмута ограничивается возбудителем сифилиса. По активности они уступают бензилпенициллину. Трепонемостатическое действие их связывают с угнетением ферментов, содержащих сульфгидрильные группы. Терапевтический эффект препаратов висмута развивается значительно медленнее, чем бензилпенициллина. Из желудочно-кишечного тракта препараты висмута не всасываются, в связи с чем их вводят внутримышечно. Выделяются препараты висмута преимущественно почками, а также в небольших количествах кишечником и потовыми железами. Применяют препараты висмута при всех формах сифилиса.

Побочные эффекты наблюдаются относительно редко. Чаще всего они возникают в случае применения пентабисмола, при введении которого концентрации висмута в крови и тканях нарастают значительно быстрее, чем при использовании бийохинола или бисмоверола. Типично для действия этих препаратов появление темной каймы по краю десен (так называемая «висмутовая кайма»). Возможно развитие гингивита, стоматита, колита, диареи, дерматита. Редко наблюдаются поражения почек и печени. Инъекции пентабисмола могут быть болезненны, поэтому его целесообразно вводить с растворами новокаина.

1. Противовирусные средства.

По своей структуре вирусы являются нуклеопротеидными частицами, содержащими ДНК или РНК. Проникая в клетки, вирусы ведут себя как паразиты, потому что для своего размножения используют ферментные системы клеток, вызывая повреждение и гибель последних. В связи с этим трудно подобрать противовирусное средство, не повреждая самой клетки организма. Однако некоторые вирусы, после проникновения в клетки, индуцируют образование своих ферментов, отличающихся от ферментов клеток. К числу таких ферментов можно отнести ДНК-полимеразу. Таким образом, найдены «уязвимые» места механизма размножения вирусов, что является весьма перспективным для создания противовирусных препаратов.

Согласно делению вирусов на ДНК- и РНК-содержащие, классификацию противовирусных препаратов и показаний к их применению можно представить следующим образом:

1. При заболеваниях, вызванных ДНК-содержащими вирусами (герпесы и лишаи кожи и слизистых оболочек, оспа, гепатиты и др.), используют: ацикловир, валацикловир, ганцикловир, видарабин, идоксуридин, фоскарнет, метисазон и др.
2. При заболеваниях, вызванных РНК-содержащими вирусами (грипп, некоторые бронхопневмонии, аденовирусные инфекции), назначают: мидантан, ремантадин, рибамидил, арбидол, оксолин и др.
3. При ретровирусных инфекциях (ВИЧ-инфекция, СПИД) показаны: зидовудин, диданозин, залъцитабин, санквинавир, ритонавир.
4. При всех вирусных заболеваниях показаны интерфероны (или интерфероногены) – биологические вещества, продуцируемые клетками микроорганизма: интерферон, реаферон, бетаферон, полудан.

В зависимости от направленности действия противовирусных средств на различные стадии взаимодействия вируса с клеткой, можно выделить вещества, которые угнетают:

– адсорбцию вируса на клетке или его проникновение в клетку: γ-глобулин;

– процесс высвобождения вирусного генома: мидантан, ремантадин;

– синтез «ранних» вирусных белков-ферментов: гуанидин;

– синтез «поздних» вирусных белков: саквинавир;

– синтез нуклеиновых кислот: зидовудин, ацикловир, видарабин, идоксуридин и др.;

– «сборку» вирионов: метисазон.

Вирусные белки являются сильными антигенами и могут вызывать образование антител против вирусов. Кроме того, вирусы, попадая в организм, стимулируют образование клетками интерферона и включение клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Следовательно, создание лекарственных средств, стимулирующих образование антител и биосинтез интерферонов, весьма перспективно в борьбе с вирусными инфекциями.

По происхождению и структуре противовирусные вещества могут быть представлены следующими группами:

* 1. Биологические вещества, продуцируемые клетками макроорганизма: интерфероны,
	2. Синтетические средства:

– аналоги нуклеозидов: зидовудин, ацикловир, видарабин, ганцикловир, трифлуридин, идоксуридин;

– производные пептидов: саквинавир;

– производные адамантана: ремантадин, мидантан-,

– производные индолкарбоновой кислоты: арбидол;

– производные фосфономуравьиной кислоты: фоскарнет;

– производные тиосемикарбазона: метисазон.

По современным представлениям направленность действия противовирусных препаратов может быть различной. Они могут препятствовать фиксированию вирусов к мембранам клеток, проникновению в клетки, и подавлять размножение вирусов внутри клетки. У большинства известных противовирусных средств профилактический эффект преобладает над лечебным.

Итак, одни препараты предназначены для лечебных целей, другие – преимущественно для профилактики вирусных инфекций.

Мидантан (адамантанамина гидрохлорид, амантадин, вирегит, симмет-рел) влияет на миксовирусы, которые относятся к РНК-содержащим вирусам. Считают, что мидантан затрудняет прохождение вируса в клетку «хозяина», а также ингибирует процесс высвобождения в клетке вирусного генома. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Выделяется в основном почками.

Основное применение мидантана – профилактика гриппа типа А2. В качестве лечебного средства он неэффективен.

Мидантан может оказывать отрицательное влияние на ЦНС (повышенная возбудимость, сонливость, тремор, атаксия). Возможны диспепсические нарушения, кожные поражения.

Аналогичными свойствами и показаниями к применению обладает ремантадин (римантадина гидрохлорид), сходный по химической структуре с мидантаном.

Глобальной проблемой является лечение синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Вызывается он специальнымретровирусом. Терапия СПИДа требует применения противоретровирусной, иммуномодулирующей, а также симптоматической терапии. Из противовирусных препаратов применяется только азидотимидин (З-азидо-З-дезокситимидин). Коммерческий препарат азидотимидина получил названиезидовудин (азидотимидин, ретровир). Принцип действия зидовудина заключается в том, что он, фосфорилируясь в клетках, ингибирует обратную транскриптазу ДНК вирусов.

Препарат хорошо всасывается. Биодоступность примерно 65%. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, t½ примерно 1 ч. Около 75% препарата метаболизируется в печени (образуется глюкуронидазидотимидина). Часть зидовудина выделяется в неизмененном виде почками (по ряду данных 16 – 18%).

Применение зидовудина следует начинать возможно раньше. Терапевтический эффект его проявляется в основном в первые 6 – 8 мес. от начала лечения. К сожалению, зидовудин не излечивает больных, а лишь задерживает развитие заболевания. Кроме того, к нему развивается лекарственная устойчивость ретровируса. В настоящее время ведутся широкие поиски новыхлекарственных препаратов и вакцин, которые остро необходимы для изменения крайне неблагоприятной эпидемиологической ситуации со СПИДом.

Из побочных эффектов зидовудина на первое место выступают гематологические нарушения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитемия. Возможны головная боль, бессонница, миалгия, угнетение функции почек.

Значительным достижением является создание высокоэффективного противогерпетического средства ацикловира (зовиракс). Химически является производным гуанина. В клетках ацикловир фосфорилируется. В инфицированных клетках ацикловира трифосфат оказывает ингибирующее влияние на ДНК-полимеразу вируса. Как уже отмечалось, последняя значительно чувствительнее аналогичного фермента клеток макроорганизма.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается около 1⁄5введенного вещества. Максимальная концентрация накапливается через 1 – 2 ч. Биодоступность около 20%.

С белками плазмы связывается 12 – 15% вещества. Вполне удовлетворительно проходит через гематоэнцефалический барьер.

Назначают в основном при простом герпесе (herpessimplex), при поражении глаз, гениталий и герпетических поражениях другой локализации, а также иногда при опоясывающем лишае (herpeszoster) Вводят ацикловир внутрь, внутривенно (в виде натриевой соли) и местно. При местном применении может отмечаться небольшой раздражающий эффект. При внутривенном введении ацикловира иногда возникают нарушение функции почек, тошнота, рвота, гипотензия.

Эффективным противовирусным препаратом является также видарабин (аденин, арабинозид). Проникнув в клетку, видарабинфосфорилируется. Угнетает вирусную ДНК-полимеразу. При этом подавляется репликация крупных ДНК-содержащих вирусов. В организме частично превращается в менее активный в отношении вирусов гипоксантина арабинозид.

С успехом применяется при герпетическом энцефалите (вводят путем внутривеннойинфузии), снижая летальность при этом заболевании на 30 – 75%. Иногда используют при осложненном опоясывающем лишае. Эффективен при герпетическом кератоконъюнктивите (назначают местно в мазях). В последнем случае в меньшей степени вызывает раздражение и меньше угнетает заживление роговицы, чем идоксуридин. Легче проникает в более глубокие слои ткани (при лечении герпетического кератита). Возможно применение видарабина при аллергических реакциях на идоксуридин и при неэффективности последнего.

Из побочных эффектов возможны диспепсические явления (тошнота, рвота, понос), кожные сыпи, нарушения со стороны центральной нервной системы (галлюцинации, психозы, тремор и др.), тромбофлебит на месте введения.

Идоксуридин (керецид, идуридин, офтан-IDU), являющийся аналогом тимидина, встраивается в молекулу ДНК. В связи с этим он подавляет репликацию отдельных ДНК-содержащих вирусов. Применяют идоксуридин местно при герпетической инфекции глаз (кератитах). Может вызывать раздражение, отек век. Для резорбтивного действия мало пригоден, так как токсичность у препарата значительная (подавляет лейкопоэз).

Выраженной противовирусной активностью обладает метисазон (марборан). Он эффективен в отношении вируса оспы. Механизм действия, по-видимому, связан с тем, что метисазон нарушает процесс сборки вирионов, угнетая синтез вирусного структурного белка.

Применяют препарат для профилактики оспы, а также для уменьшения осложнений при противооспенной вакцинации. Назначают метисазон внутрь. В настоящее время почти не используют, так как заболевания оспой встречаются редко.

Из побочных эффектов чаще всего возникают диспепсические явления (тошнота, рвота). Противопоказаниями к применению метисазона являются тяжелые заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

Препарат оксолинобладает умеренной эффективностью при аденовирусном кератоконъюнктивите, герпетическом кератите, некоторых вирусных заболеваниях кожи (при пузырьковом простом лишае, опоясывающем лишае), ринитах вирусной этиологии, а также в профилактике гриппа. Применяют его местно. Оксолин может вызывать раздражающее действие, ощущение жжения.

Для профилактики вирусных инфекций используют также интерфероны. Это группа биогенных веществ, относящихся к низкомолекулярным гликопротеинам, вырабатываемым клетками организма при воздействии на них вирусов. Они вызывают устойчивость клеток к поражению их вирусами. Образуются интерфероны в самом начале вирусной инфекции. Характеризуются широким противовирусным спектром (специфичностью действия в отношении отдельных вирусов не обладают). Однако они имеют выраженную видовую специфичность в отношении клеток макроорганизма. Интерфероны иногда называют противовирусными антибиотиками широкого спектра действия. Резистентности к интер-феронам у вирусов не возникает. Через несколько недель после выздоровления интерфероны в крови не обнаруживаются. Для организма практически безвредны. Сенсибилизации, по имеющимся данным, как правило, не вызывают.

Интерфероны проникают в клетку и прочно с ней связываются. Механизм их противовирусного действия, по-видимому, обусловлен тем, что они вызывают образование рибосомами клеток макроорганизма ряда ферментов, которые ингибируют и-РНК и ее трансляцию в вирусный белок. Это приводит к угнетению репродукции вирусов.

Для интерферонов человека t½при внутривенном введении составляет 2 – 4 ч. Через гематоэнцефалический барьер интерфероны практически не проходят.

В клинической практике используют человеческие лейкоцитарный (α-) и фибробластный (β-) интерфероны. Интерферон получен также методом генной инженерии. Место интерферона в лечении вирусных инфекций точно не определено.

Отмечена более или менее выраженная эффективность интерферонов при профилактике гриппа, при герпетических кератитах, герпетических поражениях кожи и половых органов, острых респираторных вирусных инфекциях, при опоясывающем лишае, при вирусном гепатите. Применяют интерфероны местно и парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно).

Из побочных эффектов возможны повышение температуры, развитие эритемы и болезненности на месте введения препарата. В больших дозах интерфероны могут угнетать кроветворение. Описаны отдельные случаи аллергических реакций. Однако следует иметь в виду, что частично побочные эффекты могут быть связаны с недостаточной очисткой препаратов.

Способностью вызывать образование интерферонов обладают не только вирусы, но и многие бактерии, риккетсии, экстракты грибов и плесеней, а также различные химические соединения. Некоторые интерфероногены используются в медицинской практике. Так, при вирусных инфекциях глаз применяют интерфероногенполудан. Химически является полиаденилуридиловой кислотой. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок, а также вводят субконъюнктивально.

Помимо противовирусной активности, интерфероны обладают анти-клеточной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Так, показано, что они подавляют рост нормальных и опухолевых клеток. Очевидно, это связано с угнетением деления клеток. Выделен так называемый иммунныи интерферон (γ-интерферон, Т-интерферон), продуцируемый Т – лимфоцитами. Он обладает антипролиферативной активностью, а также повышает активность макрофагов и цитотоксичность естественных клеток-киллеров.

**Список литературы**

* + 1. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 592 с.: ил.
		2. Харкевич Д.А. / Фармакология: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. – 763 с.: ил.
		3. Гаевый М.Д., Петров В.И., Гаевая Л.М. / Фармакология: Учебник для ВУЗов / Под ред. проф. В.И. Петрова. – М.: ИКЦ «МарТ», Ростов н/Д: Издательский центр «МарТ», 2008. – 560 с.
		4. Гаевый М.Д., Петров В.И., Гаевая Л.М., Давыдов В.С. / Фармакология с рецептурой: учебник. – Изд-е 5-е, исправ. и дополн. – М.: ИКЦ «МарТ», Ростов н/Д: Издательский центр «МарТ», 2007. – 448 с.
		5. Машковский М.Д. / Лекарственные средства: В2т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002. – 540 с., 8 с. ил.
		6. Маркова И.В., Михайлоа И.Б., Неженцев М.В. / Фармакология: Учебник для ВУЗов. – Изд-е 2-е, перераб. и дополн. – С.-Петербург.: Издательство «Фолиант», 2001. – 415 с.