1. Раздел противомикробные, противовирусные, противопаразитарные

Фармакодинамические эффекты и механизм действия тетрациклинов. Классификация. Показания и противопоказания к применению данной лекарственной группы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Побочные эффекты.

Тетрациклины - антибиотики широкого спектра действия. Нарушают синтез белков на рибосомах бактерий. Действуют на 30S субъединицу рибосом; препятствуют элонгации - присоединению в месте А транспортной РНК (тРНК) с очередной аминокислотой. Действие тетрациклинов бактериостатическое.

Тетрациклины хорошо проникают внутрь клеток и действуют на внутриклеточные микроорганизмы - хламидии, легионеллы, ми-коплазмы, риккетсии.

Тетрациклины (чаще всего доксициклин) - препараты выбора при сыпном тифе, бруцеллезе (совместно с гентамицином или ри-фампицином), холере, хламидиозе легких и мочеполовой системы, инфекциях, вызванных микоплазмой или уреаплазмой. Эффективны в отношении кокков, гемофильной палочки, клебсиелл, легио-нелл, боррелий, бледной трепонемы, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, палочек чумы, туляремии, сибирской язвы.

Не действуют на синегнойную палочку, бактероиды, протей.

Доксициклин (вибрамицин) назначают внутрь при риккетсиозах (сыпной тиф и др.), бруцеллезе (вместе с рифампицином), чуме, холере, хламидиозах, инфекциях дыхательных путей (острый бронхит, пневмонии), мочевыводящих путей, простатите, а также при сибирской язве, сифилисе (при аллергии к бензилпенициллинам), болезни Лайма, малярии.

В кишечнике всасывается почти полностью (около 90%). Длительность действия 12 ч (назначают 2 раза в сутки).

Сходными с доксициклином свойствами обладает метациклин (рондомицин).

Тетрациклин всасывается в кишечнике не полностью (около 60%). Длительность действия 6 ч.

Препарат назначают внутрь по тем же показаниям, что и доксициклин. В глазной практике при конъюнктивите, кератите, блефарите используют глазную мазь с тетрациклином.

Побочные эффекты тетрациклинов: тошнота, рвота, глоссит, кан-дидамикоз кишечника (связан с подавлением нормальной микрофлоры кишечника), диарея, нарушения функции печени, анемия, нейтропения, кожные высыпания, аллергические реакции. Тетра-циклины депонируются в костной ткани, поэтому в раннем возрасте возможны нарушения развития костной ткани и зубов; тетра-циклины не рекомендуют назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим матерям.

. Средства влияющие на сердечно-сосудистую систему

Лизиноприл

Фармакологической группа Ингибитор АПФ <http://www.rlsnet.ru/fg\_index\_id\_192.htm>

Фармакологическое действие - гипотензивное, вазодилатирующее, кардиопротективное, натрийуретическое.

Ингибирует АПФ, предотвращает переход ангиотензина I в ангиотензин II, увеличивает концентрацию эндогенных вазодилатирующих ПГ. Уменьшает образование аргинин-вазопрессина и эндотелина−1, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Понижает ОПСС, системное АД, постнагрузку на миокард, давление в легочных капиллярах. Повышает сердечный выброс и толерантность миокарда к нагрузке у больных с сердечной недостаточностью. Увеличивает (вторично) активность ренина плазмы крови. Действие проявляется через 1 ч, возрастает в течение 6-7 ч, продолжается до 24 ч. Гипотензивный эффект достигает оптимальных значений при многократном назначении в течение нескольких недель. Ингибирует тканевую ренин-ангиотензиновую систему сердца, предупреждает развитие гипертрофии миокарда и дилатации левого желудочка или способствует их обратному развитию (кардиопротективное действие). Уменьшает число случаев внезапной смерти, уменьшает вероятность развития повторного инфаркта миокарда, нарушений коронарного кровотока и возникновения ишемии миокарда. По данным исследования ATLAS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью использование лизиноприла в высоких дозах (35 мг), по сравнению с его применением в низких дозах (5 мг), уменьшало комбинированный показатель: общая смертность + все причины госпитализаций на 12%, число госпитализации - на 13%, число госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности - на 24%. Результаты исследования CALM (комбинированная терапия кандесартаном и лизиноприлом) показали большую выраженность нефропротективного и гипотензивного эффектов в группе пациентов, получавших комбинированное лечение, через 24 нед.

При введении лизиноприла крысам в течение 105 нед в дозах до 90 мг/кг/сут (в 56 раз больше МРДЧ) и мышам в течение 92 нед в дозах до 135 мг/кг/сут (в 84 раза выше МРДЧ) признаков канцерогенности не обнаружено. Мутагенными и генотоксическими свойствами не обладает. В дозах до 300 мг/кг/сут не оказывает неблагоприятного действия на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс. Введение мышам на 6-15-й день беременности в дозах, до 625 раз превышающих МРДЧ, не сопровождалось проявлениями тератогенного действия. У крыс, получавших на 6-17-й день беременности дозы, в 188 раз превышающие МРДЧ, тератогенного и фетотоксического эффекта не выявлено, хотя имело место понижение средней массы тела новорожденных крысят.

Однако следует учитывать, что у человека применение других ингибиторов АПФ во время беременности может явиться причиной увеличения фетальной и неонатальной смертности, а введение во II и III триместрах беременности сопровождается уменьшением массы плаценты, задержкой окостенения скелета, развитием маловодия (вследствие понижения функции почек), анурии, почечной недостаточности у плода, вплоть до летального исхода, гипоплазии легочной ткани, контрактур конечностей и краниофасциальных деформаций, незаращением Боталлова протока и токсическим влиянием на организм матери.

После приема внутрь всасывается около 25% (6-60%). Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. Плохо связывается с белками плазмы (6-10%). Не биотрансформируется и экскретируется почками в неизмененном виде, T1/2 составляет 12 ч. Клинически значимые изменения фармакокинетических параметров, требующие коррекции режима дозирования, наблюдаются при уменьшении клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (увеличивается Сmax в плазме, удлиняется Т1/2 и время действия.) У пожилых пациентов концентрация в плазме и AUC увеличиваются в 2 раза. Удаляется при гемодиализе. При введении крысам незначительно проходит через ГЭБ, не кумулирует в тканях при многократном использовании, обнаруживается в грудном молоке и плаценте (но не в тканях плода).

Взаимодействие с другими препаратами.

Гипотензивный эффект усиливают диуретики, ослабляет - индометацин. При сочетании с нитратами, пропранололом и дигоксином не отмечено клинически значимых побочных фармакокинетических взаимодействий. Повышает токсичность лития. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки и калийсодержащие средства увеличивают риск развития гиперкалиемии.

Показания к применению.

Артериальная гипертензия (моно- и комбинированная терапия), в т.ч. реноваскулярная; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения больных, принимающих препараты наперстянки и/или диуретики); острый инфаркт миокарда (в первые 24 ч со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей, а также для профилактики дисфункции левой сердечной камеры и сердечной недостаточности); диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у инсулинозависимых больных с нормальным АД и инсулинонезависимых больных с артериальной гипертензией).

Ограничения к применению.

Оценка соотношения риск-польза необходима в следующих случаях: цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения), ИБС, коронарная недостаточность, коллагенозы (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), угнетение костно-мозгового кроветворения, артериальная гипотензия, аортальный митральный стеноз или другие обструктивные изменения, затрудняющие отток крови из сердца; гиперкалиемия или высокий риск ее возникновения (сахарный диабет, выраженная почечная недостаточность, одновременное назначение диуретиков), азотемия, гипонатриемия или ограничение натрия в диете, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, наличие пересаженной почки, первичный альдостеронизм, гиперурикемия, пожилой возраст.

Побочные эффекты.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, нарушения сознания, раздражительность, нервозность, преходящее нарушение мозгового кровообращения, обморок, атаксия, снижение памяти, сонливость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезия, тремор, судороги, расстройства зрения (диплопия, фотофобия, понижение остроты зрения), шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сердцебиение, боль в груди, выраженное снижение АД, аритмия (предсердная и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, брадикардия и др.), остановка сердца, инфаркт миокарда, ортостатические реакции, васкулит, угнетение костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны респираторной системы: сухой кашель, злокачественные опухоли легких, кровохарканье, инфильтрация, эмболия и инфаркт легкого, бронхоспазм, астма, плевральный выпот, боль при дыхании, бронхит, ларингит, синусит, фарингит, ринит, носовое кровотечение, насморк, пароксизмальное постуральное диспноэ.

Со стороны органов ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, изжога, тошнота, рвота, диарея/запор, метеоризм, спазмы ЖКТ, боль в животе, гепатотоксичность (гепатит, холестатическая желтуха, фульминантный некроз печени с возможным смертельным исходом), гастрит, панкреатит.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, пиелонефрит, дизурия,олигурия, анурия, уремия, отеки, ослабление либидо, импотенция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артрит, артралгия, миалгия, боль в шее, спине.

Со стороны кожных покровов: сыпь, крапивница, алопеция, фотосенсибилизация, пемфигус, повреждения и инфекции кожи, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона.

Прочие: уменьшение (увеличение) массы тела, лихорадка, потливость, аллергические реакции, в т.ч. ангионевротический отек, развитие инфекций, в т.ч. герпес зостер, сахарный диабет, дегидратация, подагра, повышение титра антинуклеарных антител, концентрации креатинина, мочевины, гиперкалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия.

Rp.: Lisinoprili 0,005.t.d. № 20 in tab.

S. По 1 таблетке один раз в сутки при артериальной гипертензии.

3. Ответьте на вопросы

.1.Выберите ЛП, не являющийся антитиреоидным средством:

трийодтиронин.

.2. Секреция гормонов коры надпочечников регулируется по принципу обратной связи гормонами гипоталямуса и гипофиза.

.3. Показания к применению фенотерола в акушерской практике: угрожающие преждевременные роды.

.4 Препараты группы окситоцина применяют для 2-х целей:

.для стимуляции родовой деятельности;

. при недостаточной лактации

.5. Влияние кальцитонина на обмен кальция:

.увеличивает почечную реабсорбцию кальция;

.увеличивает мобилизацию кальция из костной ткани.

.6. Выберите антидиабетический ЛП для приема внутрь:

глибенкламид.

. Ситуационные задачи: (подробное обоснование)

. Мужчина, 50 лет, обрабатывал садовый участок инсектицидом. Однако, вскоре почувствовал ухудшение самочувствия. Пациент доставлен в клинику в тяжелом состоянии, с жалобами на головную боль, головокружение, чувство страха, боли в животе. В течение дня несколько раз были рвота, жидкий стул. При обследовании выявлены следующие симптомы: резкое сужение зрачков, брадикардия, приглушенные тоны сердца, понижение АД, затруднение дыхания, мышечные подергивания, галлюцинации. К какой группе веществ относится данный инсектицид по механизму действия? Какова причина возникновения указанных симптомов отравления? Какие меры помощи применяются в данном случае.

Данный инсектицид - это ФОС, относится к группе антихолинестеразных средств необратимого действия.

ФОС обладают угнетающим действием на холинэстеразу, вызывая мускариноподобный, нокотиноподобный эффекты и мускарино - никотино - курареподобное действие.

При интоксикации ФОС у человека развивается слабость, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, слюнотечение, увеличивается потоотделение, появляются галлюцинации, озноб, температура тела может достигать 40 градусов, рвота может носить неукротимый характер.

Все перечисленные эффекты связаны с возбуждением М-холинорецепторов (мускариновые эффекты) и соответствуют клинике при отравлении грибами (мухоморами), содержащими мускарин.

Никотиновые эффекты проявляются судорогами, подергиваниями мышечных волокон, сокращениями отдельных групп мышц, общей слабостью и параличом вследствии деполяризации. Со стороны сердца может отмечаться как тахикардия, так и (чаще) брадикардия.

Центральные эффекты отравлений ФОС реализуются головокружением, возбуждением, спутанностью сознания, гипотензией, угнетением дыхания, комой. Смерть обычно наступает вследствие недостаточности дыхательной функции.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, "лечение должно быть начато незамедлительно". При этом меры помощи должны быть полными и всесторонними.

Прежде всего, следует удалить ФОС с места введения. С кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть 3-5% раствором НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА или просто водою с мылом. При интоксикации вследствие попадания веществ внутрь, необходимо промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств, используют высокие сифонные клизмы. Эти мероприятия проводят многократно. Если ФОС попало в кровь, ускоряют его выведение с мочой (форсированный диурез). Эффективно применение ГЕМОСОРБЦИИ, гемодиализа и перитонеального диализа.

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

Кроме того, при отравлениях ФОС необходимо применение специфических противоядий - реактиваторов ацетилхолинэстеразы. К последним относят ряд соединений, содержащих в молекуле ОКСИМНУЮ группу (-NOH): дипироксим - четвертичный амин, а также изонитрозин - третичный амин; (aмпp., 15% - 1 мл). Реакция идет по схеме: АХЭ - Р = NOH. Дипироксим взаимодействует с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент. Атом фосфора в АХЭ соеднинениях прочно связан, но связь Р = NOH, то есть фосфора с оксимной группой, еще более прочная. Таким путем фермент высвобождается и восстанавливает свою физиологическую активность. Но действие реактиваторо холинэстеразы развивается недостаточно быстро, поэтому наиболее целесообразно применение реактиваторов АХЭ вкупе с М-холиноблокаторами. Дипироксин назначают парентерально (по 1-3 мл п/к и только в особо тяжелых случаях в/в).

. Больному с ревматоидным артритом проводили противовоспалительную терапию. Через полгода с момента начала лечения больной стал отмечать нарушения сна, боли в животе, увеличение массы тела. При обследовании - гипертензия, гипергликемия, глюкозурия, лимфоцитопения, эозинопения. Какую противовоспалительную терапию мог получать пациент? Каковы причины возникших осложнений?

Пациент получал длительное лечение препаратами глюкокортикоидами.

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови (способствуют образованию глюкозы в печени и уменьшают захват глюкозы тканями).

Глюкокортикоиды вызывают перераспределение жира: увеличивается отложение жира на лице, шее, верхней части спины, груди, животе и уменьшается жировой слой на конечностях. Это связано с тем, что в качестве реакции на гипергликемию повышается уровень инсулина, который стимулирует липогенез и угнетает липолиз. Вместе с тем глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие адреналина. С этим связано увеличение массы тела, гипергликемия, глюкозурия.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с угнетением фосфолипазы A2. При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и продуктов ее превращения. В частности, уменьшается образование веществ, которые способствуют развитию воспаления - простагландинов Е2 и 12, лейкотриенов, ФАТ. Данный эффект придлительном примении препаратов глюкокорткоидов вызывает изъязвления слизистой ЖКТ,что вызвало боли в животе у пациента.

Количество циркулирующих лейкоцитов и эозиноцитов снижается за счет перемещения их из сосудистого русла в лимфоидную ткань.

Длительное применение препаратов глюкокортикоидов приводит также к задержке натрия, что приводит к отекам и как следствие - гипертензии.

. На рисунках 1 и 2 представлена зависимость «доза-эффект» для двух условных лекарственных веществ А и Б. Используя данные графиков, определите имеет ли лекарственное вещество А, больший терапевтический индекс чем лекарственное вещество Б.



вещество А вещества Б

лизиноприл фосфорорганический отравление

Терапевтический индекс - показатель широты безопасного действия лекарственного средства. Представляет собой отношение медианной смертельной дозы LD50 <http://ru.wikipedia.org/wiki/LD50> к медианной эффективной дозе ED50 <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%84%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F\_%D0%B4%D0%BE%D0%B7%D0%B0(%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F)> средства (соотношение «риск/выгода»). Понятие введено П. Эрлихом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%80%D0%BB%D0%B8%D1%85,\_%D0%9F%D0%B0%D1%83%D0%BB%D1%8C>.

Препараты с низким терапевтическим индексом (до 10) следует применять с особой осторожностью, препараты с высоким терапевтическим индексом считаются относительно безопасными.

вещество А имеет терапевтический индекс 800/100=8;

вещество Б имеет терапевтический индекс 1600/200=8.

вывод: Терапевтический индекс у препаратов одинаков, но судя по графику, вещество А более токсичное, чем вещество Б.