

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5	IV ДИУРЕТИКИ И АНТИДИУРЕТИКИ	227
Введение	9	<i>(Патриция К. Энтони)</i>	
Сокращения	10	21. Диуретики	227
I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	13	22. Средства лечения несахарного диабета (НД) и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	236
<i>(Патриция К. Энтони)</i>		V. СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ И МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ	241
1. Фармакокинетика	13	<i>(Патриция К. Энтони и К. Эндрю Пауэрс)</i>	
2. Фармакодинамика	23	23. Средства для наркоза	241
2. Средства для наркоза	23	24. Местноанестезирующие средства	245
II. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	33	VI. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЫШЕЧНУЮ И КОСТНУЮ ТКАНИ	249
<i>(Патриция К. Энтони и К. Эндрю Пауэрс)</i>		<i>(Патриция К. Энтони)</i>	
3. Седативно-снотворные средства	33	25. Средства, расслабляющие скелетную мускулатуру (миорелаксанты)	249
4. Противосудорожные средства	45	26. Средства, сокращающие гладкую мускулатуру. Аналоги простогландидов	254
5. Антидепрессанты	60	27. Средства, влияющие на минерализацию костной ткани	258
6. Антипсихотические средства (нейролептики) и другие препараты, применяемые при психических расстройствах	78	VII. ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ	263
7. Средства, применяемые для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера	87	<i>(Патриция К. Энтони, К. Эндрю Пауэрс и Арвинд Кейшан)</i>	
8. Фармакология опиоидов	94	28. Нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС)	263
III. ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	105	29. Средства стероидной структуры и иммунодепрессанты	270
<i>(Патриция К. Энтони, Юдит Каути, К. Эндрю Пауэрс и Ребекка Томс)</i>		30. Лечение бронхиальной астмы	275
9. Фармакология вегетативной нервной системы	105	31. Антигистаминные средства	279
10. Средства, влияющие на парасимпатическую нервную систему	113	VIII. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ	283
11. Средства, влияющие на симпатическую нервную систему	126	<i>(Патриция К. Энтони)</i>	
12. Блокаторы кальциевых каналов	146	32. Средства, влияющие на секрецию хлористоводородной кислоты	283
13. Сосудорасширяющие препараты прямого миотропного действия (прямые вазодилататоры)	154	33. Средства, влияющие на моторику кишечника	290
14. Лечение артериальной гипертензии	162	34. Противоглистные средства	293
15. Лечение стенокардии	173	IX. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ	297
16. Лечение сердечных аритмий	180	<i>(Патриция К. Энтони и К. Эндрю Пауэрс)</i>	
17. Лечение застойной сердечной недостаточности	195	35. Лечение сахарного диабета	297
18. Средства, влияющие на свертывание крови	202	36. Средства, влияющие на щитовидную железу	304
19. Гиполипидемические (антигиперлипидемические) средства	216	37. Средства, влияющие на репродуктивную систему	309
20. Лечение подагры	222		

X. АНТИБИОТИКИ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ (Патриция К. Энтони и Ребекка Томс)	316
38. Общие принципы антибиотикотерапии	316
39. Пенициллины и их производные	319
40. Антибиотики группы цефалоспоринов	325
41. Антибиотики-макролиды	329
42. Фторхинолоновые антимикробные средства	333
43. Тетрациклины	335
44. Противовирусные и противогрибковые средства	339
XI. ХИМИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ (Патриция К. Энтони и Даль Ю)	343
45. Общие принципы химиотерапии опухолей	343
46. Антиметаболиты	346
47. Алкилирующие препараты и аналогичные средства	349
48. Антибиотики и ингибиторы митоза с противоопухолевой активностью	353
XII. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРАВЫ И БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ТОКСИКОЛОГИЯ (Патриция К. Энтони и Дональд Каутиц)	362
49. Лекарственные травы и безрецептурные средства	362
50. Токсикология	367
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	370

4. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

1. Почему возникает общий принцип действия противосудорожных средств?
Судороги возникают вследствие нарушения возбудимости и проводимости в центральной нервной системе. Противосудорожные средства снижают возбудимость нейронов и придают им большую рефрактерность к стимуляции.

2. Какие механизмы терапевтического действия противосудорожных средств?

Повышение эффектов или повышение уровня ГАМК (тормозного нейромедиатора). Под влиянием ГАМК возрастает поток ионов хлора через мембрану нейрона, что увеличивает отрицательный заряд ее внутренней поверхности по отношению к внешней и повышает порог возбудимости. Нейрон становится менее возбудимым.

Увеличение проницаемости мембраны к ионам натрия, что снижает амплитуду потенциалов действия.

Увеличение проницаемости мембраны к ионам калия, что снижает чувствительность клеток к стимуляции.

Модуляция эффектов возбуждающих нейромедиаторов.
Понижение высвобождения ионов кальция, необходимого для синаптической передачи.

3. Почему для ликвидации судорог не используют системное введение ГАМК?
При физиологическом pH ГАМК обладает зарядом и поэтому не проникает через гематоэнцефалический барьер.

4. Немедленно ли проявляется эффект противосудорожных средств?
Нет. Эффект возникает лишь по достижении терапевтического уровня концентрации лекарственного вещества в организме. Максимальный клинический эффект наблюдается тогда, когда содержание этого вещества становится постоянным, на что требуется приблизительно пять периодов «полужизни».

5. Можно ли сразу отменять противосудорожные средства?
Нет. Быстрое прекращение лечения противосудорожными средствами может спровоцировать у больного эпилептический статус.

6. Какой порядок замены применяемых противосудорожных средств?
Новое средство, как правило, начинают применять, не отменяя старое. Дозировки старого средства начинают снижать по мере повышения уровня концент-

рации нового препарата в плазме. Полностью отменить старое средство можно лишь по достижении постоянного уровня концентрации нового препарата.

7. Можно ли применять противосудорожные средства при беременности?

Вероятность возникновения судорог при беременности возрастает из-за общесоматических сдвигов и изменения кислотно-щелочного равновесия. Отменять противосудорожную терапию при беременности не следует. Однако многие противосудорожные вещества [например, триметин (триметадон), натрия вальпроат, дифенин (фенитоин)] могут обуславливать пороки развития плода и при беременности противопоказаны.

8. Какие противосудорожные средства эффективны при эпилептическом статусе?

Лоразепам или диазепам при внутривенном введении. Эпилептический статус определенного генеза купируется также внутривенным введением секобарбитала или дифенина (фенитоина).

ДИФЕНИН (ФЕНИТОИН)

9. Каков механизм действия дифенина (фенитоина)?

Дифенин изменяет активность натриевых, калиевых и кальциевых каналов мембраны возбудимых клеток. При терапевтическом уровне концентрации дифенина его эффект определяется блокадой преимущественно натриевых каналов.

10. Опишите влияние дифенина на выделение нейромедиаторов.

Дифенин влияет на высвобождение норадреналина, ацетилхолина и серотонина, а также возбуждающих аминокислот.

11. Назовите побочные эффекты дифенина.

Частый побочный эффект — «корепоподобная» сыпь, которая при продолжении терапии исчезает. У некоторых пациентов возникает крапивница, что свидетельствует о развитии аллергии к данному веществу. Другие побочные эффекты включают подавленное настроение по утрам (вероятно, из-за изменения уровня серотонина), периплазию десен и гирсутизм.

12. Опишите распределение дифенина в организме.

Дифенин активно связывается белками плазмы. Он липофилен и поэтому проникает в спинномозговую жидкость, мышцы, жировую и головной мозг, где связывается и накапливается в эндоплазматическом ретикулуле клеток.

13. Опишите метаболизм дифенина.

При метаболизме дифенин подвергается гидроксигированию в пара-положении. В результате образуется промежуточный продукт (5-ОН-фенил-5-фенилтидантон), который в конце фазы II соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой.

14. Как дифенин выводится из организма?

Выведение количества вещества выводится в неизменном виде. Основное же количество выводится из организма в виде глюкуронида. Выведение дифенина зависит от дозы.

15. Опишите кинетику элиминации дифенина.

Фазы метаболизма дифенина насыщаемы. Поэтому при очень небольшом его уровне в плазме элиминация следует кинетике первого порядка. Однако при терапевтическом уровне концентрации вещества ферменты его метаболизма оказываются насыщенными, метаболизму подвергается все меньшая часть содержащегося в плазме дифенина. На верхнем уровне терапевтической широты его концентрация в плазме увеличивается уже при очень небольшом повышении дозы, заметно удлиняется период «полужизни» дифенина, что сопровождается токсическими эффектами.

16. Каков период «полужизни» дифенина?

На нижней границе и в середине терапевтической широты период «полужизни» дифенина колеблется от 12 до 24 часов. По мере увеличения дозы он увеличивается до 36 часов и более.

17. Объясните возможность предотвращения больших судорожных приступов с помощью дифенина.

Дифенин ингибирует тоническую фазу большого судорожного приступа, стабилизируя состояние возбудимой ткани ствола головного мозга.

18. Когда применяют дифенин с профилактической целью?

Дифенин применяют для предупреждения приступов эпилепсии. Он особенно эффективен при тонико-клонических и психомоторных приступах.

19. Помогает ли дифенин при малых эпилептических приступах?

Нет. Не исключено, что это вещество даже увеличивает частоту малых судорожных приступов.

КАРБАМАЗЕПИН

20. Когда применяют карбамазепин?

Карбамазепин применяется для профилактического лечения и лечения частичных и психомоторных приступов. Его используют также при невралгии тройнично-

го нерва и, в качестве дополнительного средства, в лечении маниакально-депрессивных расстройств.

21. Опишите механизм действия карбамазетина.

Карбамазетин понижает возбудимость нервных клеток, уменьшая проницаемость мембран для натрия.

22. Обсудите применение карбамазетина при маниакально-депрессивных состояниях.

Структурно карбамазетин близок к трициклическим антидепрессантам и обладает слабой антидепрессантной активностью. Угнетение возбудимости нейронов коры головного мозга вследствие блокады натриевых каналов позволяет применять карбамазетин (в качестве дополнительного средства) и в лечении острой мани-

23. Объясните влияние карбамазетина на сердце.

Карбамазетин подавляет автоматизм желудочков сердца, замедляет проведение импульсов в атриовентрикулярном узле и тормозит деполяризацию (фаза 4). Эти эффекты отчасти определяются холиноблокирующими свойствами вещества.

24. Связывается ли карбамазетин с белками плазмы?

Да. До 70–80% вещества присутствует в плазме в связанном с белками виде.

25. Как соотносятся концентрации свободного карбамазетина в слыве и плазме?

Концентрации свободного вещества в этих биологических средах одинаковы.

26. Как меняется период «полужизни» карбамазетина при его длительном применении?

При однократном введении карбамазетина период его «полужизни» в сыворотке — 36 часов. Однако карбамазетин индуцирует синтез ферментов собственного метаболизма и поэтому при длительном приеме период его «полужизни» укорачивается примерно до 16–24 часов. Период «полужизни» карбамазетина неодинаков у разных больных и уменьшается при одновременном введении с другими противосудорожными средствами.

27. Опишите метаболизм карбамазетина.

В метаболизме карбамазетина основную роль играет СУР 3А4 изофермент цитохрома P₄₅₀ печени. Главный метаболит карбамазетина — фармакологически активный 10,10 эпоксид, который в ходе фазы II метаболизма конъюгируется с остатком глюкуроновой кислоты. Карбамазетин — мощный индуктор ферментов и, индуцируя синтез цитохрома P₄₅₀, ускоряет свой собственный метаболизм.

28. Назовите побочные эффекты карбамазетина.

Карбамазетин обладает умеренным холиноблокирующим действием, вследствие чего может вызывать сухость во рту и запор. Его центральные эффекты включают головокружение, атаксию, диплопию, нарушение аккомодации, головное давление, боль, более выраженные при передозировке вещества. Могут иметь место также эритродермия, светобоязнь и кожная сыпь, а также (в редких случаях) синдром Стивенса—Джонсона (системный волчаночно-подобный синдром). Наиболее серьезным побочным эффектом карбамазетина относятся подавление ритма желудочков сердца, редко изменения крови (например, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и апластическая анемия). Поскольку вещество метаболизируется в печени, иногда наблюдаются также печеночная обтурационная желтуха.

29. Почему карбамазетин следует применять с осторожностью при сочетании с трициклическими антидепрессантами (амитриптилину, норфепритриптилину)?

Карбамазетин имеет сходную с этими веществами трициклическую структуру и может вызывать аллергические реакции.

30. Эффективен ли карбамазетин при малых припадках или миоклонической эпилепсии?

Нет. Он наиболее эффективен при височной доле эпилепсии (генерализованная эпилепсия).

31. Опишите возможность применения карбамазетина при беременности.

При беременности, особенно в течение I триместра, следует по возможности избегать применения карбамазетина. Независимо от вида используемых противосудорожных средств, перед и во время беременности целесообразно принимать фолиевую кислоту, а в последнем триместре — и витамин К, оказывающие защитное действие на организм матери и плода.

32. Попадает ли карбамазетин в грудное молоко?

Да. У грудных детей могут наблюдаться повышенная сонливость и аллергические реакции на карбамазетин.

33. Какие обследования необходимы при длительном применении карбамазетина?

Регулярно следует производить полный анализ крови, чтобы не пропустить признаки угнетения костномозгового кроветворения. Кроме того, особенно у пожилых лиц, нужно следить за состоянием печени (проводя функциональные печеночные

пробы). Карбамазепин может действовать и на зрение. Поэтому необходимо регулярно проводить офтальмологические обследования.

34. Опишите эффективность контрацептивов у женщин, получающих карбамазепин.

Поскольку карбамазепин индуцирует синтез ферментов печени, в том числе тех, которые разрушают гормональные контрацептивные средства, эффективность последних может снижаться.

35. Почему необходимо особенно тщательно наблюдать за больными одновременно получающими карбамазепин и изониазид?

Карбамазепин потенцирует действие изониазида, который в таких случаях может оказывать токсическое влияние на печень.

КЛОНАЗЕПАМ

36. Когда применяют клоназепам?

Клоназепам показан при миоклонус-эпилепсии и акинетических припадках, а также при малых эпилептических припадках.

37. Каков период «полужизни» клоназепама?

От 18 до 50 часов.

38. Опишите метаболизм и выведение клоназепама.

Клоназепам метаболизируется преимущественно в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой. Очень небольшая часть вещества (до 0,5%) попадает в мочу в неизменном виде. До 25–27% могут выводиться в неизменном виде с желчью.

39. Можно ли применять клоназепам при закрытоугольной форме глаукомы?

Нет. Это вещество может усиливать проявления такой глаукомы.

40. Почему клоназепам противопоказан больным, страдающим одновременно различными формами эпилепсии?

У таких больных клоназепам может увеличивать частоту тонико-клонических судорог (больших припадков эпилепсии).

41. Опишите возможный результат одновременного введения клоназепама и натрия вальпроата.

Сочетание этих веществ может спровоцировать эпилептический статус.

42. Какие осложнения могут наблюдаться при применении клоназепама у больных хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей?

Клоназепам усиливает секрецию желез верхних отделов дыхательных путей и может вызывать признаки заболеваний органов дыхания. Могут также возникать одышка и затрудненное дыхание, что отчасти объясняется влиянием клоназепама на мускулатуру дыхательных путей.

43. Какие побочные эффекты чаще всего наблюдаются при применении клоназепама?

Наиболее серьезные побочные проявления, такие, как седативный эффект и атаксия, связаны с угнетением ЦНС. Иногда наблюдаются и нарушения поведения.

44. Опишите возможные нарушения поведения при применении клоназепама.

Применение клоназепама может сопровождаться агрессивностью, безапелляционностью суждений, гиперактивностью, возбуждением, депрессией, эйфорией, раздражительностью, забывчивостью и спутанностью сознания. Такие сдвиги чаще наблюдаются у больных с длительными судорожными расстройствами или у страдающих психическими заболеваниями.

45. Сопровождается ли применение клоназепама дерматологическими симптомами?

Да. При введении клоназепама может появляться неспецифическая сыпь, крапивница, зуд, а также отек лица и глазных век.

БАРБИТУРАТЫ

46. С какой целью используют барбитураты?

Барбитураты применяются в основном как седативно-снотворные средства, но могут использоваться и для подавления распространения судорожной активности в коре, таламусе и лимбической системе головного мозга.

47. Объясните эффект фенобарбитала при судорожных расстройствах.

Фенобарбитал неспецифически угнетает активность ЦНС, что позволяет применять его при судорогах различного типа. У детей фенобарбитал можно использовать в качестве монотерапии, но у взрослых его обычно применяют в сочетании с другими средствами.

48. Как назначают фенобарбитал?

Фенобарбитал назначают как внутрь, так и парентерально (в виде натриевой соли).

19. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. Каким образом организм получает холестерин?

• Холестерин пищи может поступать в организм и циркулировать в виде липопротеинов (в частности, ЛПОНП), катаболизм которых в печени приводит к высвобождению свободного холестерина, используемого для образования клеточных мембран и стероидных гормонов.

• Холестерин может синтезироваться в печени под влиянием ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 37).



Рис. 37. Основные этапы биосинтеза холестерина

2. Как регулируется продукция рецепторов ЛПНП и ГМГ-КоА-редуктазы?

Продукция как рецепторов ЛПНП, так и ГМГ-КоА-редуктазы регулируется на уровне транскрипции генов посредством механизма обратной связи, зависящего от содержания внутриклеточного холестерина.

3. Каким образом холестерин выводится из организма?

Элиминация холестерина осуществляется главным образом за счет образования из него желчи. Свободный холестерин выделяется в печени с желчью, а также включается в состав солей желчных кислот.

4. Каковы физиологические эффекты кислоты никотиновой (ниацина)?

Кислота никотиновая ускоряет клиренс ЛПОНП и повышает содержание ЛПВП. Она тормозит и синтез ЛПОНП, что в свою очередь приводит к снижению уровня ЛПНП.

5. Влияет ли кислота никотиновая (ниацин) на синтез или реабсорбцию солей желчных кислот?

Нет.

Какой побочный эффект кислоты никотиновой (ниацина) ограничивает возможность его применения?

Кислота никотиновая вызывает расширение периферических сосудов, что сопровождается чувством прилива крови к коже и органам малого таза. Этот эффект вызывает резко отрицательное отношение больных к использованию данного препарата.

Опишите влияние никотинамида (ниацинамида) на уровень холестерина.

Никотинамид — производное кислоты никотиновой, не вызывающее приливов крови. Однако это вещество лишь незначительно снижает уровень холестерина.

Применяется ли кислота никотиновая (ниацин) при гипертриглицеридемии?

При гипертриглицеридемии, ниацин снижает уровень триглицеридов.

При каких типах гиперлипидемии показана кислота никотиновая (ниацин)?

Кислота никотиновая эффективна при гиперлипидемии любого типа.

Вызывает ли кислота никотиновая (ниацин) ортостатическую гипотензию?

Да, особенно у больных с низким артериальным давлением.

Опишите влияние кислоты никотиновой (ниацина) на желудочно-кишечный тракт.

Кислота никотиновая может вызывать диарею и неприятные ощущения в животе, вплоть до тошноты и рвоты.

Как влияет кислота никотиновая (ниацин) на функцию печени?

При длительной терапии кислота никотиновая может оказывать токсическое действие на печень. Обычно это проявляется тошнотой и рвотой, а также изменением уровня ферментов печени.

Обсудите факторы, потенцирующие токсическое действие кислоты никотиновой (ниацина) на печень.

Токсическое влияние кислоты никотиновой на печень чаще всего проявляется при использовании препаратов никотиновой кислоты длительного действия. Одновременное введение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, статинов) также способствует проявлению гепатотоксических эффектов кислоты никотиновой.

14. Почему кислота никотиновая (ниацин) противопоказана при сахарном диабете II типа?

Кислота никотиновая нарушает толерантность к глюкозе, особенно у больных с резистентностью к инсулину.

15. Объясните, почему кислота никотиновая (ниацин) противопоказана при подагре.

Терапия кислотой никотиновой часто сопровождается повышением уровня мочевой кислоты, что может усиливать проявления подагры.

16. Что такое кислота эйкозопентаеновая?

Кислота эйкозопентаеновая — это сосудорасширяющий простанолд, присутствующий в рыбьем жире.

17. Опишите положительные эффекты кислоты эйкозопентаеновой при заболеваниях, связанных с нарушениями липидного обмена (например, инсульте, стенокардии и инфаркте миокарда).

Показано, что кислота эйкозопентаеновая, обладая сосудорасширяющим действием, уменьшает частоту инсультов и инфарктов. В опытах на животных установлено, что это вещество изменяет липидный профиль кардиомиоцитов и уменьшает продукцию инозитолтрифосфата (сужившего сосуды).

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (ИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ СВЯЗЫВАЮЩИЕ СОЛИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ)

18. Какие средства, связывающие соли желчных кислот, применяются в настоящее время?

Колестипол и колесевалам.

19. Опишите свойства ионообменных смол, связывающих соли желчных кислот.

Эти вещества представляют собой заряженные полимеры, которые не всасываются и образуют в просвете кишечника ионные связи с солями желчных кислот.

20. Опишите механизм действия ионообменных смол, связывающих соли желчных кислот.

Ионообменные смолы связывают в тонком кишечнике соли желчных кислот, отдерживающие холестерин, препятствуя их всасыванию. В результате печень использует для их синтеза эндогенные запасы холестерина. Возникает каскад реакций: снижение уровня холестерина в печени повышает экспрессию рецепторов ЛПНП, что приводит к элиминации большего количества этих частиц из крови (рис. 38).

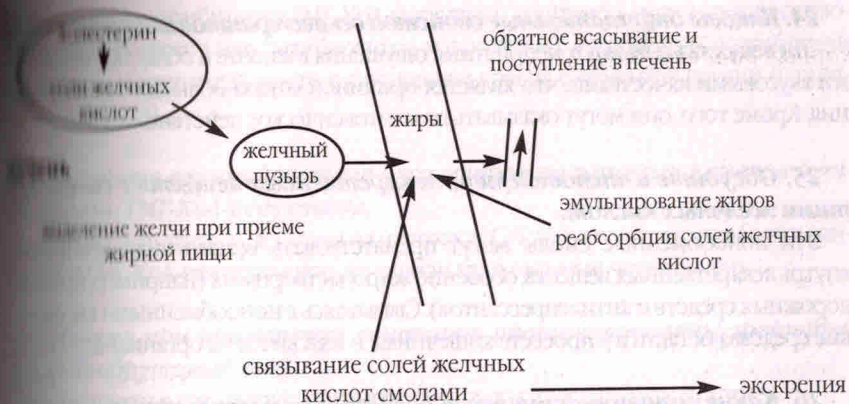


Рис. 38. Снижение общего содержания холестерина в организме под влиянием ионообменных смол, связывающих соли желчных кислот

21. Опишите изменения липидного профиля при использовании ионообменных смол, связывающих соли желчных кислот.

Смолы изменяют преимущественно уровень ЛПНП. По мере снижения уровня желчных кислот активируется печеночный фермент холестерин-7- α -гидроксилаза, ускоряющий превращение холестерина в желчные кислоты. Для сохранения желчных кислот печень использует главным образом отщепляемый от триглицеридов холестерин ЛПНП крови, что приводит к снижению уровня ЛПНП и повышению содержания триглицеридов. Уровень ЛПВП не изменяется.

22. Эффективны ли связывающие желчь ионообменные смолы при потреблении пищи с низким содержанием жира?

На фоне такой диеты эффективность ионообменных смол уменьшается, поскольку холецистокинин, способствующий сокращению желчного пузыря и выбросу желчи, выделяется именно при переваривании жира. В отсутствие жира в пище выделяется меньше желчных кислот, и соответственно меньшее их количество будет связываться ионообменными смолами и выводиться из организма.

23. Опишите влияние секвестрантов желчных кислот на уровень триглицеридов.

Эти вещества повышают уровень триглицеридов в крови, особенно у больных с гипертриглицеридемией.

24. Каковы отрицательные свойства секвестрантов желчных кислот?
 Эти вещества вызывают неприятные ощущения в животе и обладают неприятными вкусовыми качествами, что является причиной отказа больных от их применения. Кроме того, они могут оказывать гепатотоксическое действие.

25. Обсудите взаимодействие лекарственных веществ с секвестрантами желчных кислот.

Эти ионообменные смолы могут препятствовать всасыванию принимаемых внутрь лекарственных веществ, особенно жирорастворимых (например, препаратов для перорального применения и антидепрессантов). Связываясь с ионообменными смолами лекарственные средства остаются в просвете кишечника, и выводятся из организма.

26. Какие гиполипидемические средства показаны при гипертриглицеридемии?

Наиболее эффективно снижают уровень триглицеридов производные фибриновой кислоты (например, гемфиброзил и клофибрат).

27. Опишите фармакокинетику и фармакодинамику производной фиброевой кислоты.

Эти вещества в высокой степени связываются с белками (> 95%) и метаболизируются в процессе кишечного-печеночной рециркуляции. Выводятся они главным образом почками.

ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ

28. Опишите механизм действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатина, аторвастатина).

Эти вещества дозозависимо ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, необходимую для превращения 3-ГМГ-КоА в предшественник холестерина мевалонат (см. рис. 37). В результате самым уменьшается продукция ЛПНП и образование атеросклеротических бляшек.

29. Обсудите влияние статинов (например, правастатина, ловастатина) на толщину внутренней и средней оболочки коронарных артерий.

Показано, что вещества этой группы при длительном применении значительно уменьшают толщину внутренней и средней оболочки артерий. Соответственно снижается частота инсультов и инфарктов и смертность от них.

30. Обсудите побочные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Побочные эффекты сводятся к диспепсии, запорам и метеоризму. Описаны и более серьезные осложнения — закупорка почечных канальцев, рабдомиолиз и миопатия. Чаще всего это наблюдается при одновременном применении средств, тормозящих

метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, системных противогрибковых препаратов или антибиотиков макролидов), а также при потреблении цитрусовых. Может иметь место и повышение уровня ферментов печени (например, трансаминаз).

31. Обсудите взаимодействие блокаторов кальциевых каналов с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Верапамил и дилтиазем, действуя на цитохром СYP3A4, тормозят метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при их первом прохождении через печень.

32. Почему при применении статинов противопоказаны грейпфрут и грейпфрутовый сок?

Связываясь в грейпфрутах ферменты нарушают метаболизм статинов.

33. Опишите влияние правастатина на уровень ЛПВП.

Показано, что правастатин повышает уровень ЛПВП у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, равно как и при дислипидемиях типа 2а и 2б (по классификации Фредериксона).

20. ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ

1. Опишите кратко патофизиологию подагры.

Подагра — это заболевание, при котором из-за повышенного содержания мочевой кислоты (уратов) в плазме они откладываются в суставах в виде кристаллов, вызывающих воспалительную реакцию с миграцией нейтрофилов в пораженную область и выделением медиаторов воспаления.

2. Какого типа лекарственные вещества эффективны при подагре?

Основная цель фармакотерапии — подавление воспалительной реакции, особенно во время острых приступов. Поэтому применяют кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства или вещества, влияющие на функцию нейтрофилов. Для основной терапии могут использоваться соединения, снижающие уровень уратов в сыворотке за счет угнетения их образования или ускорения распада.

3. Объясните основной механизм действия аллопуринола.

Аллопуринол дозозависимо тормозит образование мочевой кислоты, ингибируя ксантиноксидазу — ключевой фермент превращения оксипуринов (типов аденина и гуанина) в мочевую кислоту.

4. Каковы вторичные механизмы действия аллопуринола?

Аллопуринол, тормозя распад ксантина и гипоксантина, способствует их накоплению в нуклеиновые кислоты. Замедление метаболизма ксантина, кроме того, по механизму отрицательной обратной связи тормозит синтез пуринов.

5. Как быстро аллопуринол снижает содержание мочевой кислоты в сыворотке?

Снижение уровня мочевой кислоты наблюдается через 24–48 часов после приема препарата.

6. Каков период «полужизни» аллопуринола?

Период «полужизни» аллопуринола составляет 1–3 часа, а его метаболитов — 18–30 часов.

7. Обсудите фармакокинетику аллопуринола.

Это вещество обладает высокой биодоступностью (более 90% при приеме внутрь). В печени оно превращается в оксипуринол, который выводится с мочой.

8. Образуются ли при метаболизме аллопуринола активные вещества?

Да. Большинство фармакологических эффектов обусловлено метаболитом этого вещества — оксипуринолом.

9. Можно ли применять аллопуринол при мочекаменной болезни?

Это вещество не повышает содержание мочевой кислоты в моче и поэтому не способствует образованию камней в почках.

10. Опишите побочные эффекты аллопуринола.

Чаще всего наблюдаются диспепсия, гастрит, диарея и боли в животе. Не менее часто встречаются и дерматологические осложнения — от крапивницы и пятнисто-папулезной сыпи до эксфолиативного дерматита и синдрома Стивенса—Джонсона.

11. Вызывает ли аллопуринол изменения крови?

Известны случаи развития лейкопении, гранулоцитопении и смертельного угнетения костномозгового кроветворения, особенно у больных, одновременно получающих средства, угнетающие костный мозг (например, при лейкозах).

12. Обсудите механизм действия пробенецида.

Пробенецид увеличивает выведение мочевой кислоты. Он действует на люминальную поверхность клеток почечных канальцев, тормозя реабсорбцию мочевой кислоты. Пробенецид может усиливать и ее секрецию в почках, влияя на систему secretion органических кислот.

13. Опишите взаимодействие пробенецида с такими веществами, как изониазид и кислота ацетилсалициловая (аспирин).

Пробенецид действует с люминальной стороны клеток почечных канальцев. Попадая в просвет канальца это вещество может лишь через систему секреции органических кислот, поскольку оно не фильтруется в клубочках. Такие средства, как кислота ацетилсалициловая и изониазид (равно как и большинство β -лактамных антибиотиков и ряд других соединений, представляющих собой органические кислоты), также попадают в нефрон через систему секреции органических кислот. Таким образом, в этой системе имеет место конкуренция за транспорт веществ в мочу, что может замедлять выведение и увеличивать содержание в плазме других лекарственных средств, а также снижать эффективность пробенецида.

14. Обсудите фармакокинетику пробенецида.

Пробенецид всасывается практически на 100% и активно связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином). Он разрушается в печени с образованием активных метаболитов. Исходное вещество и его метаболиты выводятся с мочой.

15. Какова судьба попадающего в мочу пробенецида?

Исходное вещество почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек, тогда как его метаболиты реабсорбируются лишь в малой степени.

16. Можно ли использовать пробенецид на фоне терапии метотрексатом?

Нет. Метотрексат повышает содержание мочевой кислоты в синовиальной жидкости. Временно вводимый пробенецид увеличивает ее уровень в моче. Конкурируя с метотрексатом за систему транспорта органических кислот, пробенецид не позволяет удерживать метотрексат в организме, т.е. повышать его уровень в крови. Введение пробенецида увеличивает вероятность развития мочекаменной болезни под действием метотрексата.

17. Расскажите о применении колхицина при подагре.

Колхицин применяют только при острых приступах подагры. В профилактических целях он не используется.

18. Опишите механизм действия колхицина.

Это вещество ингибирует «сборку» микротрубочек и тем самым угнетает движение клеток (образование митотического веретена), их подвижность и транспорт внутриклеточных веществ (переход геля в золь и обратно за счет растворения и повторного образования микротрубочек). Терапевтический эффект колхицина связан с торможением формирования микротрубочек в нейтрофилах, в результате чего эти клетки не мигрируют в пораженную зону и не секретируют медиаторы воспаления (из-за блокады трансформации геля-золь). Все это уменьшает воспаление.

19. Опишите токсическое действие колхицина.

Влияя на формирование микротрубочек, это вещество может останавливать деление клеток в метафазе. Особенно страдают быстро делящиеся клетки костного мозга. Кроме того, под действием колхицина снижается активность реторных клеток, и продукты секреции не могут выделиться наружу. Поражаются все ткани организма (в частности, эндокринная и те, которые контролируются вегетативной нервной системой). Короче говоря, при неправильном применении колхицин смертельно опасен.

20. Опишите влияние колхицина на выделение нейромедиаторов в межклеточном пространстве.

Колхицин блокирует перемещение секреторных пузырьков в клетках и тем самым нарушает химическую передачу нервных сигналов. Быстрое введение препарата или большие его дозы блокируют гомеостатические механизмы, особенно те, которые реализуются вегетативной нервной системой. Нарушается функция дыхательного центра, ослабляется таламический контроль температуры тела, угнетается регуляция тонуса периферических сосудов, что сопровождается повышением артериального давления.

1. Можно ли вводить колхицин внутривенно?

При внутривенном введении уровень этого вещества в крови быстро возрастает, что может привести к нарушению механизмов гомеостаза, угнетению дыхания и развитию метаболическому кризу.

2. Опишите распределение колхицина.

Колхицин проникает в важнейшие периферические органы, главным образом в почки, кишечник и селезенку. Это вещество концентрируется в лейкоцитах в такой степени, что обнаруживается в них и через 10 суток после введения.

3. Опишите динамику действия колхицина.

Колхицин начинает действовать в первые 12 часов, пик противовоспалительного действия достигает через 24–48 часов.

4. Каков основной путь выведения колхицина из организма?

После введения колхицин и метаболизируется, он в основном выводится почками в конъюгированной форме.

5. Подвергается ли колхицин кишечнорастворимой рециркуляции?

Да, это вещество метаболизируется в печени и может реабсорбироваться в кишечнике из желчи.

6. Сравните период полураспределения и время терапевтического действия колхицина.

Период полураспределения очень мал: от 3 до 5 минут. Полупериод же терапевтического действия колхицина может достигать 21 часа, а при нарушении функции почек увеличиваться еще больше.

7. С какой целью при подагре применяют нестероидные противовоспалительные средства?

Эти вещества препятствуют синтезу воспалительных простаноидов, особенно в синовиальных оболочках (например, лейкоцитарного пирогена, лейкотриенов), что ослабляет воспаление в пораженных суставах. Нестероидные противовоспалительные средства также снижают и стимулируют болевых немиелинизированных нервных волокон, вызывая тем самым суставные боли.

8. Обсудите применение кортикостероидов при подагре.

Кортикостероиды (например, преднизон, кортизон, дексаметазон) стабилизируют мембрану лейкоцитов и уменьшают выделение медиаторов воспаления, таких как цитокины и факторы хемотаксиса. Это ослабляет воспаление и тормозит миграцию лейкоцитов в пораженную область, что усиливает противовоспалительный эффект.