

**Министерство здравоохранения Украины  
Высшее государственное учебное заведение  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры  
экспериментальной и клинической  
фармакологии с клинической  
иммунологией и аллергологией

**Заведующий кафедрой**

Профессор \_\_\_\_\_ Девяткина Т.А.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. Пр. № \_\_\_\_\_

**Методические указания  
для самостоятельной работы студентов  
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Тема занятия 1 (продолжение)	<b>Предмет и задача клинической фармакологии. Основные положения фармакокинетики и фармакодинамики. Взаимодействие лекарственных препаратов, виды побочного действия лекарств, осложнения медикаментозной терапии. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, которые влияют на гемостаз и липидный обмен.</b>
Курс	5-й
Факультет	подготовки иностранных студентов, медицинский

**Полтава 2017**

### 1. Актуальность темы:

Средства, которые влияют на гемостаз, используются врачами всех профессий. Механизм действия данных средств различен. Широкое применение получили препараты, которые используются для нормализации микроциркуляторного гемостаза и антиагреганты. Знание этой темы позволит врачам профессионально подойти к лечению тромбозомболического синдрома (ТЕС), научиться корегировать нарушение системы гемостаза. Важным является разработка путей лечения и профилактики атеросклероза. При этом большая роль принадлежит фармакопрофилактике. По определению экспертов ВООЗ, к протиатеросклеротическим средствам относятся препараты, которые способны устранять или предупреждать отложение липидов, сложных углеводов, солей кальция и фибрина в артериях.

### 2. Конкретные цели:

1. Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии средств, которые влияют на гемостаз, ангиопротекторами и гиполипидемическими.
2. Овладеть умениями индивидуального выбора лекарственных препаратов.
3. Уметь проводить при необходимости коррекцию фармакотерапии.
4. Уметь проводить оценку клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования.

### 3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Название предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Латинский язык	Раздел "Фармакологическая терминология и медицина". Владеть умением верного написания названия препаратов латинским языком, согласно грамматики. Владеть знаниями об окончании в родительном падеже существительных и прилагательных разных отмен при выписывании препарата: в рецептах
Нормальная физиология	Раздел "Физиология сердечно-сосудистой системы" - применить знание из этого раздела
Биологическая химия	Определить роль некоторых ферментов (аденозиндезаминазы, фосфодиэстеразы, гуанилатциклазы и др.) в работе сердечно-сосудистой системы. Применить знание из этого раздела при рассмотрении механизмов действия отдельных препаратов
Фармакология	Раздел «Фармакология препаратов, которые влияют на функцию сердечно-сосудистой системы». Применять знание этого раздела при рассмотрении фармакодинамики и фармакокинетики отдельных препаратов

### 4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Минимально терапевтическая доза	наименьшее количество препарата, которое способно вызывать лечебный эффект.
Минимальная токсическая доза	доза препарата, при которой проявляются побочные эффекты.
Широта терапевтического действия	диапазон между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозой.

Эффективность	способность ЛС вызывать максимально возможное действие.
Период полувыведения (T <sub>1/2</sub> )	время, за которое из организма элиминируется половина введенной дозы.
Биодоступность	содержание свободного (не связанного с белком) препарата в плазме.
Терапевтическая оценка	определение клинической ценности ЛС к способу его введения.

#### 4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Назовите фазы свертывания крови.
2. Охарактеризуйте основные свойства гепарина.
3. Назовите низкомолекулярные антикоагулянты.
4. Изложите показания к применению прокоагулянтов.
5. Изложите показания к применению антиагрегантов.
6. Назовите основные осложнения при лечении антикоагулянтов прямого действия.
7. Клинико-фармакологическая характеристика гипополипидемических средств.

#### 4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:

1. Овладеть навыками выбора эффективной и безопасной фармакотерапии антикоагулянтами, прокоагулянтами, средствами, которые стимулируют и ингибируют фибринолиз, антиагрегантами, гипополипидемическими препаратами:
2. Овладеть навыками коррекции фармакотерапии при возникновении побочного действия антикоагулянтов, прокоагулянтов, средств, что стимулируют и ингибируют фибринолиз, антиагрегантов, гипополипидемических препаратов и антидепрессантов.

### Содержание темы

#### Классификация медикаментозных средств, которые влияют на гемостаз

№ п/п	Название группы	Медикаментозные средства	
		прямого действия	непрямого действия
1.	Средства, которые понижают свертывание крови (антикоагулянты)	гепарин гирудин кальция гепаринат фраксипарин эноксапарин	неодикумарин фепромарон нитрофарин синкумар фенилин
2.	Средства, способствующие лизису кровяного сгустка (фибринолитики)	фибринолизин трипсин химотрипсин	стрептолиаза стрептокиназа урокиназа стрептодеказа компламин
3.	Средства, способствующие свертыванию крови (прокоагулянты)	тромбин фибриноген препараты кальция протамин сульфат желатин медицинский этамзилат натрия	витамин К викасол
4.	Ингибиторы фибринолиза	добезилат кальция гордокс контрикал трасилол	аминокапроновая кислота амбен
5.	Средства антиагрегатного действия	Реополиглюкин, ацетилсалициловая кислота, микрестин, пентоксифилин, теофиллин, кавинтон, пармидин,	

	дипиридамо
--	------------

### ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПАРИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

Пути введения	Фармакокинетика гепарина в зависимости от пути введения			
	латентный период	Длительность (мин., макс.)	Средняя длительность	Вершина (пик эффекта)
В/в	10 мин.	2-6 ч.	4 год.	++++
В/м	10-60 мин.	2-8 ч.	4-6 год.	+++
П/к	40-90 мин.	4-12 ч.	6-8 год.	++

### ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Название препарата	Время начала терапевтического действия (часы)	Время максимального действия при однократном приеме (часы)	Время полного выведения из организма при прекращении лечения (дни)	% выведение за 1 время	Период полувыведения T1/2 (год.)	Связь с белком (%)
Неодикумарин	2-3	12-24	1,5-2	15-45	2-5	90
Синкумар	10-12	12-36	2-4	(25%)		
Фенилин	8-10	24-30	2-3	4-15	5-10	
Омефин	24-30	48-72	2-4	4-15		
Фепромарон	48-72	72-96	2-4-6	2-4		97
				2-4		

### Некоторые особенности фармакодинамических побочных эффектов гепарина

Разновидность фармакодинамических и побочных эффектов, их относ. частота	Особенности клинического проявления побочных эффектов	Факторы, которые способствуют проявлениям побочных эффектов
1. Геморрагические побочные эффекты ++++	а/ кровоизлияние б/ кровотечение	- длительность /больше 20 дней/ применение гепарина - в/в введение, время свертывания более 25 мин.
2. Тромболитические побочные эффекты ++	а/ тромбозы б/ тромбоэмболии	- преждевременная отмена - слишком короткие курсы применения - инъекции при способах введения с высоким пиком фармакодинамического эффекта - выраженные колебания времени свертывания по другой причине
3. Побочные эффекты, связанные с влиянием на липидный обмен +	а/ разное повышение концентрации жирных кислот б/ соединение атеросклероза сердечной аритмии	- кратковременное /2-3 дня/ применение больших доз гепарина в условиях гиперлипидемии
4. Побочные эффекты, связанные с влиянием на обмен альдостерона и сосудистый тонус	а/ гиперкалиемия б/ снижение АД	- предыдущие нарушения калиевого обмена - быстрое введение больших доз гепарина
5. Побочные эффекты,	а/ замедление	- ускоряются и усиливается при

связаны с влиянием на соединительную ткань и обмен кальция /изменение обмена мукополисахаров/, нарушения стойкости лизосом +	образования рубцов б/ изменения волос в/ ускорение эвакуации содержания кишечника г/ остеопороз	соединении гепарина с антикоагулянтом непрямого действия - лишь при применении больших доз гепарина - длилась /месяцы, года/ терапия гепарином, при суточной дозе, как правило, не меньше 1500 ЕД
---	--	---

### ДОЗИРОВАНИЕ ГЕПАРИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЧАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Время свертывания крови (мин.)		Доза гепарина
по Бюркеру	по Ли-Уайту	
до 2	до 5	20000
2-5	5-10	15000
6-10	11-18	10000
13-20	19-25	5000
более 20	более 25	инъекция пропускается

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ И ФИБРИНОЛИТИКАМИ

Препарат	Метод контроля	Терапевтический уровень
Гепарин	Время свертывания венозной крови Тромбиновое время Антитромбин III	Увеличение в 2-3 раза от начального Увеличение от начального При активности ниже 10% сочетания с антитромбином III
Гепарин в малых дозах	В контроле не нуждается	
Гепарин с антитромбином III	Такой же, как при лечении гепарином	
Неодикумарин Синкумар, фепромарон	1) частично активированное тромбопластиновое время 2) Протромбиновый показатель	Увеличение в 2-4 раза от начального показателя  Снижение до 30-40%
Стрептокиназа	1) Тромбиновое время 2) Частично активированное тромбопластиновое время 3) Фибриноген 4) Продукты деградации фибриногена	Увеличение в 2-4 раза от начального

### ПОМОЩЬ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Серьезную опасность для жизни могут представлять массивные кровотечения при травмах, патологии дыхательных путей, желудка, кишечника, матки. Тяжелую форму нарушений гемостаза, которая развилась в результате значительной кровопотери, представляет собой *геморрагический шок*. Тяжесть клинических проявлений при таких состояниях зависит от скорости кровопотери, ее объема, длительности, а также выразительности компенсаторных реакций организма. При кровопотере наблюдается

расстройство гемодинамики (уменьшение сердечного выброса, АД, появление аритмии, нарушения микроциркуляции в тканях, др.), нарушения внешнего дыхания, гипоксия, изменение свертывания крови и других патологических изменений. У больного отмечается, похолодание конечностей, холодный пот, беспокойность, ступор.

Оказание *неотложной помощи* включает немедленную остановку кровотечения (пальцевое прижатие сосудов, которые кровоточат, жгут). При кровотечениях из мелких сосудов можно прибегнуть к тампонаде раны и к наложению тугей повязки, с помощью которой может быть остановлено кровотечение при ранениях челюстно-лицевой области. При ранениях больших стволов внешней сонной артерии - временная остановка кровотечения с помощью пальцевого прижатия. Первая врачебная помощь при остановке кровотечения пострадавшим осуществляется либо путем перевязки сосудов в ране, либо тугой тампонации раны.

Для остановки наружных кровотечений широко используют *гемостатическое средство*. Наиболее выраженный эффект проявляет *тромбин*. 125 ОД тромбина растворяют стерильным изотоническим раствором натрия хлорида и смачивают им марлевые тампоны и повязки для наложения на кровоточащую поверхность. Эффект быстрый, через 3-5 мин. повязку можно снять. Тромбин можно использовать при кровотечениях из верхнего отдела пищевого канала, предварительно дав больному натрия гидрокарбонат. *В/в тромбин вводить нельзя!* Местно применяют гемостатические губки из нативной плазмы, тромбопластина и фибриновые пленки. Поверхность, которая кровоточит, высушивают и прикладывают к ней губку (кусочками или предварительно измельченную). Применяется также специальная губка антисептическая которая содержит пенициллин и фурациллин. Биопластик, а также гемостатическую фибриновую пленку рекомендуют перед применением смочить раствором тромбина. Доза применяемых препаратов зависит от массивности кровотечения. При кровотечении, которое не прекращается под воздействием местных препаратов, назначают препараты для общего гемостатического действия, что наиболее эффективно и безопасно при кровотечениях, связанных с нарушениями системы физиологического гемостаза.

### **ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Атеросклероз – самая распространенная болезнь среди жителей развитых стран. С этой болезнью (как основной, так и сопутствующей) встречаются врачи любой профессии. Изменение образа жизни (эмоционального перенапряжения, питания, двигательного режима) – самое актуальное задание в профилактике атеросклероза. В связи с этим неопровержимой, вместе с социальными мероприятиями, есть роль медицинской профилактики. Современные средства торможения атерогенеза в артериях (ангиопротекторы) содержат большую группу препаратов, которые влияют на липидный обмен, свободнорадикальное окисление липидов и белков и на процессы микроциркуляции.

Гиперлипидемия (гиперлипопротеидемия) является наиболее исследованным фактором развития атеросклероза, который обуславливает один из первичных патологических процессов в сосудистой стенке – липидную инфильтрацию интимы. По современным представлениям, холестерин, который оседает на структурах интимы, доставляется в составе  $\beta$ -липопротеидов (липопротеидов низкой плотности) и  $\alpha$ -липопротеидов плазмы крови (липопротеидов очень низкой плотности). Альфа-липопротеиды (макромолекулы с высокой плотности) способные «выносить» холестерин из артериальной стенки, и поэтому высокий уровень их в крови предотвращает откладывание липидов в сосудах. Это стало основанием для использования ангиопротекторов как гиполипидемических средств. В клинике широко применяли клофибрат (мисклерон) и никотиновую кислоту. Однако в наше время их используют редко из-за выраженных побочных эффектов: образование желчных камней, диспепсические явления, сыпь и др. Препараты ненасыщенных жирных кислот (линетол) вместе с литогенным действием могут также уменьшать перекисное окисление липидов и

даже улучшать клиническое состояние при ИБС. Среди гиполипидемических средств побочные эффекты выражены наименьшее у ингибиторов всасывания холестерина – препаратов сапонинов.

*Полиспонин.* Содержит 17% водорастворимых стероидных сапонинов, которые связывают в кишечнике холестерин и предотвращают его всасывание. Полиспонин принимают по 1-2 таблетки 2 раза в 1 сутки после еды. Цикл приема препарата составляет 20 суток, потом делают перерыв на 10 суток. Курс лечения – 2-4 мес. Гипохолестеринемический эффект развивается постепенно. Побочные явления – потливость, дисфункция органов пищеварения, катаральные явления в верхних дыхательных путях – проходят после отмены препарата.

Факт участия перекисных механизмов в атерогенезе стал основанием для использования антиоксидантов как ангиопротекторов.

Антиоксидантами называют вещества, которые ингибируют реакции неферментативного свободнорадикального окисления липидов и биополимеров-белков, мукополисахаридов и нуклеиновых кислот. Перекисное окисление липидов и белков принимает участие в генезисе всех основных гуморальных и морфологических проявлений атеросклероза. Накопление липидов в интиме обуславливается двумя главными факторами – гиперлипидемией и нарушением утилизации липопротеидов в гладкомышечных тканях. Свободнорадикальное окисление способствует гиперхолестеринемии, поскольку перекиси липидов в клетках печени нарушают процессы превращения стероидов в желчные кислоты. Аутоокисление фосфолипидов атерогенных липопротеидов снижает их способность удерживать холестерин. Перекисное окисление нарушает утилизацию липидов в артериальной стенке. Антиоксиданты соответственно предотвращают развитие этих процессов.

Свободные радикалы, перекиси и альдегиды, образуясь в артериальной стенке, непосредственно повреждают ее структурные белки и ферменты. Перекиси липидов ингибируют в эндотелии сосудов простациклин-синтетаза - фермент, который образует естественное вещество, которое предотвращает агрегацию тромбоцитов - простациклин.

Из антиоксидантов широко используется в клинике *токоферол*. Он как липидный антиоксидант концентрируется главным образом в клеточных мембранах. Ингибирует реакции аутоокисления в микросомах печенки, поддерживает физиологический уровень катаболизма холестерина, предотвращает перекисную декомпозицию липопротеидов. Ингибируя свободнорадикальные процессы в стенке сосудов, токоферол предотвращает деструкцию эластических волокон, осаждение на них ионов кальция, а также склеротические процессы. Аскорбиновая кислота, стимулируя превращение холестерина в желчные кислоты, проявляет гиполипидемическое действие. Гиполипидемическое действие аскорбата зависит от времени года, диеты (поступление в организм антиоксидантов-синергистов), дозы и исходного состояния липидного обмена.

Биофлавоноиды включают группу веществ, которые содержат в своей структуре несколько феноловых гидроксильных групп, объединенных под названием «Витамин Р». Синергические с аскорбатом и токоферолом биофлавоноиды тормозят перекисные механизмы атерогенеза, в частности окисну деполимеризацию мукополисахаридов. Среди препаратов биофлавоноидов наибольшее значение имеют рутин, кверцетин, витамин Р. Практически удобных комбинации флавоноидов с аскорбатом – аскорутин и таблетки аронии черноплодой с аскорбиновой кислотой.

*Метилметионин, глутаминовая и липоевая кислоты* способствуют повышению уровня эндогенных биоантиоксидантов в крови и тканях. Метилметионин также повышает уровень фосфолипидов в крови и вследствие этого стабилизирует уровень липопротеидов, увеличивает катаболизм холестерина. Суточная доза глутаминовой кислоты в таблетках составляет 1,5-2 г. Метилметионинсульфония хлорид назначают по 2 таблетки (0,2 г) 3 раза в 1 сутки. Липоевую кислоту или липамид – по 0,025 г 3-4 раза в 1 сутки. Длительность курса лечения непрямыми антиоксидантами составляет 1 мес.

Повторить курс можно через 1 мес. Побочные эффекты (диспепсические расстройства) в случае использования вышеназванных доз бывают редко.

*Компламин* (ксантинола никотинат) одновременно с сосудорасширяющим и антиагрегантным эффектом способен повышать антиоксидантную активность тканей. Целесообразно назначать больным с повышенным артериальным давлением. Таблетки компламина (0,15 г) принимают 3 раза в сутки на протяжении 3-4 недель.

К ангиопротекторам, которые влияют на тромбогенные механизмы атерогенеза, принадлежат *ацетилсалициловая кислота* и *гепарин*. Ацетилсалициловая кислота снижает синтез холестерина в печени. Антиагрегантные свойства ацетилсалициловой кислоты связаны с ее способностью ингибировать синтез предшественника тромбоксана А<sub>2</sub>-простагландина ПГЕ<sub>2</sub>. Антиагрегантный эффект ацетилсалицилата длителен, сохраняется до 3-4 суток. Недостатком ацетилсалицилата является его способность одновременно подавлять образование в сосудах простациклина - естественного антиатерогенного средства. Препарат рекомендуют при повышенной агрегации тромбоцитов, особенно если она сочетается с гиперхолестеринемией. Ацетилсалицилат назначают в таблетках, которые принимают после еды хорошо измельчив. Общий курс профилактической терапии длится 1-2 мес. Нужно помнить о возможности появления желудочного кровотечения и аллергических реакций. Препарат противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гепарину присуще разностороннее протиатеросклеротическое действие. Активизируя липопротеидлипазу, он способствует снижению гиперлипидемии. Связываясь с атерогенными липопротеидами, тормозит их фиксацию мукополисахаридами интимы артерий. Как прямой антикоагулянт он тормозит тромбогенные механизмы развития атеросклеротических изменений. Гепарин назначают п/к или внутривенно на изотоническом растворе натрия хлорида по 5000 ОД 3 раза 6 нед. на протяжении 1-1,5 мес. Побочных эффектов не наблюдается.

Пармидин (продектин), заметно не влияя на уровень липидов в крови, препятствует сокращению клеток эндотелия артерий. Как антагонист тромбоксана А<sub>2</sub> пармидин ингибирует агрегацию тромбоцитов и нейтрализует его способность подавлять освобождение липидов. Пармидин оказывает также антибрадикининовое действие. Препарат назначают по 2 таблетки (0,25 г) 3 раза в 1 сутки. В случае возникновения побочных эффектов (кожные аллергические реакции, тошнота, головная боль) суточную дозу снижают или препарат отменяют. Длительность курса лечения – 2-3 мес.

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

### *Классификация:*

В настоящее время различают такие основные группы препаратов, которые используют для коррекции атерогенных дислипидемий.

### **Основные гиполипидемические препараты**

Вещество	Препарат
Ионообменные смолы холестирамин, колестипол	Кванталан, квестран колестабил, колестид
Никотиновая кислота	Никотинацид, роникол, ниацин пиридилкарбинол ретард, компламин ксантинолу никотинат никофураноза, аципимокс
β-Ситостерин	Сито-ланде
Фибраты Клофибрат	Гексаницит, тебаркон, атроимид, склеромекс-500, биосклеран, мисклерон, регелан, атеролипин
Препараты из рыбьего жира	Максепан
Везафибрат	Цедур
Фенофибрат	Липантил, нормалип
Гемифиброзил	Гевилон, лопид



Пробукол	Лурсел, лорелко
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	
Ловастатин	Мевакор
Правестатин	Правахол
симвастатин флуиндостатин, флувастатин	

Ингибиторы всасывания пищевого холестерина.

Стимуляторы синтеза желчных кислот.

Ингибиторы синтеза холестерина.

«Ловушки» кислородных радикалов и окислительно-модифицированных липопротеинов низкой плотности.

Аналоги фибровой кислоты и другие ингибиторы и корректоры триглицеридемий.

Стимуляторы обратного транспорта холестерина и синтеза липопротеинов высокой плотности.

Ангиотропные вещества, которые блокируют рост бляшек или же стимулируют их частическую регрессию.

### **ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ**

Эта подгруппа охватывает три основных класса препаратов: фибраты, производные никотиновой кислоты и препараты, которые получают из рыбьего жира (Максеп). Все подобные препараты снижают уровень ЛОНП. Никотиновая кислота уменьшает уровень ЛНП, тогда как фибраты и максепа по-разному изменяют наличие ЛНП, в зависимости от типа гиперлипидемии. Эти средства используются при лечении больных с гиперлипидемиями II В, III, IV и V типов. Поскольку они благоприятно влияют на холестерин ЛВП, при необходимости, возможно их совместимое применение со средствами, которые снижают уровень холестерина ЛНП.

#### **НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА**

Механизм действия: подавляет высвобождение свободных жирных кислот в жировой ткани и таким образом приводит к уменьшению доставки субстратов к печени. Это обуславливает снижение творения липопротеинов очень низкой плотности в печени, уменьшение содержания ЛПГ и ЛНП.

Клиническая эффективность. Снижает холестерин сыворотки в среднем на 25–30 %, холестерин липопротеинов низкой плотности на 30 % (отмечается высокая степень вариабельности гиполипидемического эффекта). Кроме того, за счет угнетения катаболизма ЛВП может наблюдаться повышение холестерина липопротеинов высокой плотности на 40 % и больше, причем действие высоких доз средства является более выраженным. Снижается содержание холестерина ЛВП, триглицеридов, ЛП (а).

### **АНИОНООБМЕННЫЕ СМОЛЫ: СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ**

Два представителя этого класса средств – холестирамин и колестипол – есть кополимерами. Оба вещества гидрофильные, но в воде нерастворимые. В ЖКТ практически не всасываются; лишь 0,05 % колестипола выделяется с мочой.

Механизм действия. Препараты АОС связываются в просвете кишечника с желчными кислотами, перерывая, таким образом, их кишечно-печеночную циркуляцию (как известно, в норме до 95 % желчных кислот реабсорбируются в ЖКТ) Холестирамин способный увеличивать выделение желчных кислот с калом почти у 30 раз. При этом печенька должна увеличивать синтез желчных кислот с холестерина. Гепатоциты реагируют на повышенную потребность в холестерине увеличением количества рецепторов для липопротеинов низкой плотности. С крови захватывается больше холестерина, следствием чего является снижение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Частичное повышение потребности в холестерине удовлетворяется за счет стимуляции биосинтеза холестерина, что может ослаблять

клиническую эффективность АОС. При этом увеличивается содержание триглицеридов и ЛОНП в плазме крови. Определенную роль в механизме действия АОС играет снижение ингибирующего эффекта желчных кислот на микросомальную 7-альфагидроксилазу – фермент, который ограничивает конверсию холестерина в желчные кислоты.

### **ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ**

#### **(3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛ ГЛЮТАРИЛ-КОЕНЗИМ-А-РЕДУКТАЗЫ)**

Создание специфических конкурентных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза холестерина – является новым терапевтическим подходом к лечению гиперхолестеринемии. Эти вещества (монокалины) представляют собой продукты метаболизма определенных видов грибов.

Механизм действия. У грибов и некоторых видов бактерий монокалины блокируют образования с ГМГ-коэнзима А мевалоновой кислоты и изопреноидов (мевалоновая кислота является фактором пролиферации клеток). У человека мевалоновая кислота и изопреноиды используются для синтеза холестерина. С учетом того, что 75 % холестерина в организме человека синтезируется из ацетата, можно оценить потенциал этих веществ как гиполипидемических средств. При ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы растет экспрессия ЛНП-рецепторов в печени.

В отличие от никотиновой кислоты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут применяться у больных со вторичными ГЛП при диабете (поскольку они не оказывают негативного влияния на регуляцию углеводного обмена) и при заболеваниях почек (потому что эти препараты не накапливаются в плазме крови больных с почечной недостаточностью).

В распоряжении клиницистов есть несколько подобных веществ, например ловастатин, симвастатин, правастатин. Ряд препаратов находится на клинических испытаниях.

### **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

Если терапевтическая цель не достигается с помощью одного препарата, может быть использована комбинированная терапия. Комбинированная терапия имеет свои преимущества - это возможность лечить смешанные гиперлипидемии, избегать нежелательных побочных действий за счет применения более низких доз каждого из препаратов, которые комбинируются. Применяя комбинированную терапию, удастся избежать нежелательных изменений липидного спектра крови, которыми может сопровождаться монотерапия; при рефрактерных гиперлипидемиях можно достичь синергического влияния препаратов. Незаурядным является также вопрос стоимости лечения: препарат значительной стоимости (например, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы) в некоторых случаях может быть успешно заменен комбинацией других препаратов.

Существуют также комбинированные препараты, например, этофибрат содержит в эквимольных количествах клофибрин и никотиновую кислоту. Он употребляется в дозе 500–780 мг/день и снижает холестерин на 25 %. Холестерин липопротеинов низкой плотности не изменяется. Уровень триглицеридов сыворотки крови снижается на 50 %. Изредка наблюдаются кожные сыпи. Больные, которые нуждаются в комбинированной гиполипидемической терапии, должны быть направлены к специализированным отделениям.

### **ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ**

#### **Показание к применению гиполипидемических препаратов**

Вещество	Показание
Анионообменные смолы Холестирамин	Гиперхолестеринемия Семейная комбинированная гиперлипопротеинемия (тип IIb и IIc)
Никотиновая кислота	Другие формы гиперлипопротеинемии кроме связанных с дефицитом липопро-

	теинлипазы (тип I)
β-Ситостерин	Легкие формы гиперхолестеринемии
Фибраты	Семейная гипертриглицеридемия (тип IV) Дисбеталипопротеинемия (тип III) Семейная комбинированная гиперлипопротеинемия (тип IIb, IV, V) Гиперхолестеринемия (тип IIb и IIb) Гиперлипопротеинемия тип V
Клофибрат Безафибрат Фенофибрат Гемифиброзил Этофилинклофибрат	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Семейная комбинированная гиперлипопротеинемия (тип IIb и IIb) Гетерозиготна семейная гиперхолестеринемия Полигенная гиперхолестеринемия Гиперлипопротеинемия тип III
Пробукол	Гиперхолестеринемия (тип IIb)

### 3.5. Материалы для самоконтроля

#### А. Тесты для самоконтроля:

1. Назвать препараты с антиагрегантным действием:
  - а) аспирин;
  - б) синкумар;
  - в) викасол.
2. Назвать антикоагулянт прямого действия:
  - а) омефин;
  - б) аспирин;
  - в) гепарин.
3. Указать, какие препараты владеют тромболитическим действием:
  - а) фибринолизин;
  - б) тромбин;
  - в) аминокaproновая кислота.
4. Указать препараты, которые используют для остановки кровотечения:
  - а) гепарин;
  - б) этамзилат натрия;
  - в) аминокaproновая кислота.
5. Назвать побочные эффекты гепарина.
6. Назвать антиоксидантные средства и показания к их применению.
7. Какой препарат является антидотом гепарина?
8. Какие препараты из перечисленных усиливают действие непрямы антикоагулянтов:
  - а) сульфаниламиды;
  - б) ибупрофен;
  - в) фенобарбитал.
9. Какие препараты применяют в составе комплексной терапии нарушений липидного обмена:
  - а) липостабил;
  - б) ретаболил;
  - в) омефин.
10. Какие препараты с антиоксидантной действием дополняют фармакотрапию ИБХ?

#### В. Задачи для самоконтроля:

##### Задача 1.

Больному поставили диагноз: атеросклероз коронарных и церебральных артерий, ИБС, хронический коронарный и церебральный недостаток. При обследовании: холестерин – 6,5 ммоль/л (норма 5,2 ммоль/л), перекисный гемолиз эритроцитов 18% (норма 10%), фибриноген В+++ (норма  $\pm$ ). Определить патогенетический тип атеросклероза, назначить соответствующую фармакотерапию.

#### **Задача 2.**

Больному поставили диагноз атеросклероз коронарных артерий, аорты, ИХС, кардиосклероз атеросклеротический и постинфарктный, облитерирующий эндартериит нижних конечностей. При обследовании: холестерин 10,2 ммоль/л (норма 5,2 ммоль/л), перекисный гемолиз эритроцитов 18% (норма 10%), фибриноген В +++ (норма  $\pm$ ). Установить патогенетический тип атеросклероза, назначить соответствующую фармакотерапию.

#### **Задача 3.**

Больному для нейтрализации действия гепарина во время операции с экстракорпоральным кровообращением назначили белковый препарат. Какой препарат был назначен и зачем?

#### **Задача 4.**

Больному назначили фепромарон для лечения тромбоза. Одновременно больной самостоятельно принимал при бессоннице фенотарбитал. Эффекта от использования фепромарона не наступило. Почему?

#### **Задача 5.**

Больному со стенокардией как дополнение к основной терапии врач назначил средство антиагрегации из группы нестероидных противовоспалительных средств. Что это за средство? В какой дозе должен принимать его больной? Укажите механизм действия препарата.

### **Литература**

#### **Основная:**

1. Фармакология: учебник / Чекман И.С., Бобырев В.М., Кресюн В.И. и др. - Винница: «Нова книга», 2011. - 432 с.
2. Бертрам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах – Москва; Санкт-Петербург, Билом - Невский диалект, 2008. – 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. и доп. в 2 томах – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 496 с.

#### **Дополнительная:**

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 60 с.
2. Петрова М.В., Корняк А.В., Краснова Т.Е. Антибиотикопрофилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении опухолей легких, трахеи и средостения // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - № 5. – С. 58-60.
3. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина – М., 2005. – 51 с.
4. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Е.И.. – Москва: Медицина, 2000. – С. 415.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Фармакология. Рецептура. Практические занятия. – Киев: ООО «Совет», 2003. – 832 с.
6. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2-ое исправленное и дополненное. – Москва: Универсум паблишинг, 1997.– с. 930.

7. Фармакология / Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. - Харьков: Основа, 2005. – 120 с.
8. Руденко А.А., Берестовая Т.Г. Побочные явления, связанные с особенностями действия антибиотиков в организме человека (классификация, терапия, профилактика) и новые перспективы терапевтической тактики // Фармакологічний вісник. – 2000. – С.17-22.

#### **Информационные ресурсы**

1. [www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru)
2. [www.Med-Tutorial.ru](http://www.Med-Tutorial.ru)
3. [www.Med-books.bv](http://www.Med-books.bv)
4. <http://www.osdm.org/index.php>
5. <http://www.evidence-update.ru>
6. <http://www.eacpt.org>
7. <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

**Методические указания составила**

**доц. Власова Е.В.**