

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ
ПО ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ**

Б1.В.ДВ.04.02 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Специальность 36.05.01 Ветеринария

Специализация Ветеринарное дело

Форма обучения очная

СОДЕРЖАНИЕ

1. Конспект лекций	3
1.1 Лекция № 1 Введение в клиническую фармакологию.....	3
1.2 Лекция № 2 Клиническая фармакокинетика.....	5
1.3 Лекция № 3 Фармакодинамика лекарственных веществ.....	6
1.4 Лекция № 4 Взаимодействие и побочные действия лекарственных веществ.....	8
1.5 Лекция № 5 Математическое моделирование в практической фармакологии....	13
1.6 Лекция № 6 Профилактика и фармакокоррекция лекарственных отравлений...	16
1.7 Лекция № 7 Фармакокоррекция при отравлениях конкретными веществами....	19
1.8 Лекция № 8 Клиническая фармакология препаратов, влияющих на систему иммуногенеза.....	21
1.9 Лекция № 9 Клиническая фармакология антимикробных препаратов.....	24
1.10 Лекция № 10 Фармакологическая регуляция воспалительного процесса.....	29
1.11 Лекция № 11 Фитофармакология.....	32
2. Методические материалы по выполнению лабораторных работ	35
2.1 Лабораторная работа № ЛР-1 Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных форм, применяемых в ветеринарии.....	35
2.2 Лабораторная работа № ЛР-2 Лекарственные средства, применяемые для общей и местной анестезии.....	37
2.3 Лабораторная работа № ЛР-3 Способы фармакокоррекции стрессов у животных.....	37
2.4 Лабораторная работа № ЛР-4 Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии лихорадочных состояний.....	38
2.5 Лабораторная работа № ЛР-5 Фармакологическая регуляция воспалительного процесса.....	38
2.6 Лабораторная работа № ЛР-6 Клиническая фармакология препаратов, влияющих на тонус сосудов и основные функции миокарда.....	39
2.7 Лабораторная работа № ЛР-7 Клиническая фармакология препаратов, влияющих на систему гемостаза.....	39
2.8 Лабораторная работа № ЛР-8 Фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях дыхательных путей и легких.....	40
2.9 Лабораторная работа № ЛР-9 Клиническая фармакология препаратов, влияющих на функциональное состояние органов пищеварения.....	40
2.10 Лабораторная работа № ЛР-10 Клиническая фармакология витаминов и корректоров метаболизма.....	41

1. КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ

1. 1 Лекция №1 (2 часа).

Тема: «Введение в клиническую фармакологию»

1.1.1 Вопросы лекции:

1. Предмет и задачи клинической фармакологии
2. Роль отечественных ученых в развитии клинической фармакологии
3. Номенклатура лекарственных средств

1.1.2 Краткое содержание вопросов:

1. Предмет и задачи клинической фармакологии

Клиническая фармакология, базируясь на данных экспериментальной фармакологии и развивая их, ставит своей целью научить ветеринарного врача умению выбрать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство для каждого конкретного случая. Естественно, это возможно осуществить только после изучения фармакодинамики, основных параметров фармакокинетики, взаимодействия и побочного действия лекарственных препаратов.

Программа курса «Клиническая фармакология» предусматривает изучение сведений об особенностях действия лекарственных веществ при патологическом состоянии или при экспериментальных моделях патологии, о принципах их выбора для максимально эффективного и безопасного применения в клинических условиях с целью рациональной дифференцированной фармакотерапии и фармакокоррекции. Такие сведения способствуют врачебному мышлению, что обеспечивает клинический подход в лекарственной терапии животных.

Ее задачи:

- 1) испытания новых фармакологических средств;
- 2) разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов;
- 3) клинические исследования и переоценка старых препаратов;
- 4) информационное обеспечение и консультативная помощь медицинским работникам.

Решает вопросы, такие как:

- 1) выбор лекарственного препарата для лечения конкретного больного;
- 2) определение наиболее рациональных лекарственных форм и режима их применения;
- 3) определение пути введения лекарственного вещества;
- 4) наблюдение за действием лекарственного средства;
- 5) предупреждение и устранение побочных реакций лекарственного вещества.

2. Роль отечественных ученых в развитии клинической фармакологии

Фармакология — наука о действии лекарственных веществ на живые организмы и о путях изыскания новых лекарственных средств. Она является одной из самых древних наук. Известно, что в Древней Греции (III в. до н. э.) Гиппократ использовал различные лекарственные растения для лечения заболеваний. Во II в. н. э. римский врач Клавдий Гален широко применял в медицинской практике различные вытяжки из лекарственных растений. Известный врач средневековья Абу Али ибн Сина (Авиценна) в своих сочинениях упоминает большое количество лекарственных средств растительного происхождения (камфору, препараты белены, ревеня, спорыни и др.). XV—XVI вв. — Парацельс применяет в лечебной практике уже неорганические лекарственные вещества: соединения железа, ртути, свинца, меди, мышьяка, серы, сурьмы. Постепенно развиваются экспериментальные методы исследования, благодаря которым стало возможным получение из растений чистых высококачественных веществ (папаверина,

стрихнина и др.) и синтетических соединений. Большое значение имели реформы Петра I, послужившие началу зарождения фармацевтической промышленности в России.

В конце XVIII — начале XIX вв. появились первые руководства по лекарствоведению, написанные в России Н.М. Максимовичем-Амбодиком и А.П. Нелюбиным. Развитию фармакологии способствовали достижения химии и физиологии XIX в. Были открыты фармакологические лаборатории. К экспериментальной фармакологии определенный интерес проявляли клиницисты Н.И. Пирогов и А.М. Филомафитский. Они экспериментально изучали действие первых наркотических препаратов — эфира и хлороформа — на организм животных. Огромное значение для развития фармакологии имели исследования И.П. Павлова в области физиологии сердечно-сосудистой системы и его учение об условных рефлексах.

Под его руководством и при непосредственном участии в клинике С.П. Боткина были исследованы многие лекарственные растения (горицвет, ландыш, строфант и др.).

Кроме того, И.П. Павловым была создана крупная школа отечественных фармакологов. После И.П. Павлова кафедру возглавил Н.П. Кравков, и оба они основоположники современной отечественной фармакологии. Изучая действие лекарственных веществ в условиях искусственно вызванных патологических состояний, Н.П. Кравков создал новое направление в развитии экспериментальной фармакологии. Применение нелетучих наркотических веществ в качестве базисных наркотиков легло в основу современных принципов обезболивания. Большой вклад в дальнейшее развитие отечественной фармакологии внесли многие ученики и последователи Н.П. Кравкова: М.П. Николаев, А.И. Кузнецов, Н.В. Вершинин, С.В. Аничков, А.И. Черкес, академики В.В. Закусов, М.Д. Машковский, А.В. Вальдман, профессора Д.А. Харкевич, А.Н. Кудрин и др. Они создали новые школы и направления отечественной фармакологии и обогатили ее фундаментальными трудами.

3. Номенклатура лекарственных средств

Клиническая фармакология тесно связана с различными областями медицины и биологии. Фармакодинамика и фармакокинетика являются основными разделами клинической фармакологии.

Фармакодинамика изучает совокупность эффектов лекарственного вещества и механизмов его действия.

Фармакокинетика - пути поступления, распределения, биотрансформации и выведения лекарств из организма человека.

Фармакотерапия — наука об использовании лекарственных веществ с лечебной целью. Выделяют следующие виды фармакотерапии: этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, заместительную и профилактическую.

Этиотропная терапия направлена на устранение причины (этиологии) заболевания.

Патогенетическая направляет действие лекарств на устранение или подавление механизмов развития болезни.

Симптоматическая терапия устраниет или уменьшает отдельные симптомы заболевания.

Заместительная терапия применяется при недостаточности в организме больного биологически активных веществ — гормонов, ферментов и др.

Профилактическая терапия проводится для предупреждения заболеваний.

Лекарство — это вещество, применяемое с целью лечения какого-либо заболевания или для его профилактики.

Лекарственное вещество — это одно вещество или смесь веществ природного или синтетического происхождения.

Лекарственный препарат - это лекарственное средство в готовом для применения виде.

Лекарственная форма — это лекарственное вещество в наиболее удобной для приема больным форме.

Все лекарственные средства подразделяются на три группы:
1) список А (*Venena* — яды);
2) список Б (*heroica* — сильнодействующие);
лекарственные препараты, отпускаемые без рецепта врача.

1.2 Лекция №2 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакокинетика»

1.2.1 Вопросы лекции:

1. Распределение лекарственных веществ в организме
2. Выведение лекарственных веществ из организма

1.2.2 Краткое содержание вопросов:

1. Распределение лекарственных веществ в организме

Всасывание лекарственного вещества — это процесс поступления его из места введения в кровеносное русло, зависящий не только от путей введения, но и от растворимости лекарственного вещества в тканях, скорости кровотока в этих тканях и от места введения. Различают ряд последовательных этапов всасывания лекарственных средств через биологические барьеры:

1. Пассивная диффузия. Таким путем проникают хорошо растворимые в липоидах лекарственные вещества, и скорость их всасывания определяется разностью его концентрации с внешней и внутренней стороны мембранны.

2. Активный транспорт. В этом случае перемещение веществ через мембранны происходит с помощью транспортных систем, содержащихся в самих мембранных.

3. Фильтрация. Лекарства проникают через поры, имеющиеся в мембранных, причем интенсивность фильтрации зависит от гидростатического и осмотического давления.

4. Пиноцитоз. Процесс транспорта осуществляется посредством образования из структур клеточных мембран специальных пузырьков, в которых заключены частицы лекарственного вещества, перемещающиеся к противоположной стороне мембранны и высвобождающие свое содержимое. Прохождение лекарственных средств через пищеварительный тракт тесно связано с их растворимостью в липидах и ионизацией. Установлено, что при приеме лекарственных веществ внутрь скорость их абсорбции в различных отделах ЖКТ неодинакова. Пройдя через слизистую оболочку желудка и кишечника, вещество поступает в печень, где под действием ферментов печени подвергается значительным изменениям. На процесс всасывания лекарства в желудке и кишечнике оказывает влияние pH. Так, в желудке pH 1—3, что способствует более легкому всасыванию кислот, а повышение в тонкой и толстой кишках pH до 8 — оснований. В то же время в кислой среде желудка некоторые препараты могут разрушаться, например бензилпенициллин. Ферменты ЖКТ инактивируют белки и полипептиды, а соли желчных кислот могут ускорить всасывание лекарств или замедлить, образуя нерастворимые соединения. На скорость всасывания в желудке влияют состав пищи, моторика желудка, интервал времени между едой и приемом препаратов. После введения в кровеносное русло лекарство распределяется по всем тканям организма, при этом важны растворимость его в липидах, качество связи с белками плазмы крови, интенсивность регионарного кровотока и другие факторы. Значительная часть лекарства в первое время после всасывания попадает в органы и ткани, наиболее активно кровоснабжающиеся (сердце, печень, легкие, почки), а мышцы, слизистые оболочки, жировая ткань и кожные покровы насыщаются лекарственными веществами медленно. Водорастворимые препараты, плохо всасывающиеся в пищеварительной системе,

вводятся только парентерально (например, стрептомицин). Жирорастворимые препараты (газообразные анестетики) быстро распределяются по всему организму.

2. Выведение лекарственных веществ из организма.

Биотрансформация - это комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются метаболиты (водорастворимые вещества), легковыводящиеся из организма. Выделяют два типа метаболизма: несинтетический и синтетический. Несинтетические реакции метаболизма лекарств разделяют на катализируемые ферментами (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные).

Несинтетические реакции -- это окисление, восстановление и гидролиз. В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных препаратов с эндогенными субстратами (как то глицин, сульфаты, вода и др.). Все лекарственные вещества, принимаемые внутрь, проходят через печень, где происходит их дальнейшее превращение. На биотрансформацию влияют характер питания, заболевания печени, половые особенности, возраст и ряд других факторов, причем при поражении печени усиливается токсическое действие многих лекарственных веществ на центральную нервную систему и резко возрастает частота развития энцефалопатии. Выделяют микросомальную и немикросомальную биотрансформацию. Микросомальному преобразованию подвергаются легче всего жирорастворимые вещества. Немикросомальная биотрансформация происходит главным образом в печени. Различают несколько путей выведения (экскреции) лекарственных веществ и их метаболитов из организма. Основные — это выведение с калом и мочой, выдыхаемым воздухом, потовыми, слезными и молочными железами. С мочой выводятся путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, при этом имеет значение их реабсорбция в канальцах почек. При почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается, что ведет к увеличению концентрации в крови различных препаратов, поэтому дозу препарата следует снизить. Из печени лекарственные вещества выходят в виде метаболитов или, не изменяясь, поступают в же. и выводятся с калом. Под влиянием ферментов и бактериальной микрофлоры ЖКТ лекарственные препараты могут превращаться в другие соединения, вновь доставляемые в печень, где и проходит новый цикл.

1.3 Лекция №3 (2 часа).

Тема: «Фармакодинамика лекарственных веществ»

1.3.1 Вопросы лекции:

1. Механизмы действия лекарственных веществ
2. Виды действия лекарственных веществ
3. Определение эффекта действия лекарственного средства

1.3.2 Краткое содержание вопросов:

1. Механизмы действия лекарственных веществ

В основе действия большинства лекарственных средств лежит, процесс воздействия на физиологические системы организма, выражающиеся изменением скорости протекания естественных процессов. Возможны следующие механизмы действия лекарственных веществ.

Физические и физико-химические механизмы. Речь идет об изменении проницаемости и других качеств клеточных оболочек вследствие растворения в них лекарственного вещества или адсорбции его на поверхности клетки; об изменении коллоидного состояния белков и т.п.

Химические механизмы. Лекарственное вещество вступает в химическую реакцию с составными частями тканей или жидкостей организма, при этом они воздействуют на

специфические рецепторы, ферменты, мембранны клеток или прямо взаимодействуют с веществами клеток.

Действие на специфические рецепторы основано прежде всего на том, что макромолекулярные структуры избирательно чувствительны к определенным химическим соединениям. Лекарственные средства, повышающие функциональную активность рецепторов, называются агонистами, а препараты, препятствующие действию специфических агонистов, — антагонистами. Различают антагонизм конкурентный и неконкурентный. В первом случае лекарственное вещество конкурирует с естественным медиатором за места соединения в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть восстановлена большими дозами агониста или естественного медиатора. Влияние на активность ферментов связано с тем, что некоторые лекарственные вещества способны повышать и угнетать активность специфических ферментов.

Физико-химическое действие на мембранны клеток (нервной и мышечной) связано с потоком ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные препараты способны изменять транспорт ионов (антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза).

Прямое химическое взаимодействие лекарств возможно с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Принцип прямого химического взаимодействия составляет основу антидотной терапии при отравлении химическими веществами.

2. Виды действия лекарственных веществ

Изучением влияния, оказываемого лекарственными веществами на организм, занимается фармакодинамика. Действие вещества на месте его введения до всасывания в общий кровоток носит название **местного действия**, при этом реакция организма может развиваться как на месте введения, так и вдали от него (например, местноанестезирующее действие, вяжущий эффект). Действие вещества после всасывания и распределения по организму называется **резорбтивным**, или общим. Примером такого воздействия может служить сон, развивающийся после приема снотворных. Под **рефлекторным действием** понимают тот эффект, который реализуется в результате рефлекса, возникшего благодаря воздействию лекарственного вещества на нервные рецепторы на месте введения или после всасывания. Например, при вдыхании нашатырного спирта наблюдается возбуждение дыхания. Различают также прямое и косвенное действие, или первичные и вторичные реакции. Под **прямым**, или **первичным**, действием понимают результат непосредственного влияния вещества на органы и ткани. **Косвенные, или вторичные**, реакции — это ответ организма на первичные изменения, вызванные лекарственным веществом, но разграничить первичные и вторичные реакции не всегда возможно. Например, действие наперстянки, средства от сердечного недомогания, является первичным. Она не является мочегонным средством и у здорового человека не вызывает увеличения диуреза, но у больного, страдающего заболеваниями сердца с отеками тканей, улучшение кровообращения приводит к уменьшению отеков и усиленному выделению жидкости почками. Диуретический эффект наперстянки в этом случае будет вторичным. Нежелательные явления в организме, вызываемые лекарственным веществом, называются побочными, имеющие серьезный характер, называют осложнением. Побочные явления и осложнения иногда не выявляются при однократном применении, но могут развиваться при приеме лекарства в течение длительного времени. Если лекарственное вещество действует на большинство клеток и тканей приблизительно одинаково, то говорят об **общеклеточном действии вещества** (наркотические вещества и др.). При влиянии лекарства на ограниченную группу клеток речь идет об **избирательном (селективном) действии** (обезболивающее действие морфина). Если действие лекарственного вещества проходит бесследно через определенное время, то такое его действие называется **обратимым** (например, наркотическое действие), в противном случае действие называют **необратимым** (например, прижигающее действие).

3. Определение эффекта действия лекарственного средства

Различают пороговые, терапевтические и токсические дозы. Для каждого вещества имеется минимально действующая, или **пороговая, доза**, ниже которой действие не проявляется. Дозы выше пороговой могут быть использованы для лечебных целей, если они не вызывают явлений отравления. Такие дозы называются **терапевтическими**. Дозы, вызывающие отравление, называются **токсическими**; приводящие к смертельному исходу — **летальными** (от лат. *letum* — «смерть»). **Широтой терапевтического действия** называют диапазон между пороговой и минимальной токсической дозой. Чем больше ширина терапевтического действия препарата, тем меньше опасность возникновения токсических явлений в процессе лечения. **Средние терапевтические дозы** — это дозы, применяемые в практике и дающие хороший терапевтический эффект. Для ядовитых и сильно действующих средств устанавливаются специальными постановлениями Государственного фармакопейного комитета так называемые **высшие терапевтические дозы** (разовая и суточная), сокращенно — В.Р.Д. и В.С.Д. Фармацевт не имеет права отпустить лекарство с превышением этих доз без специального указания врача. При дозировании лекарства необходимо учитывать возраст и вес больного, более точную дозу рассчитывают на 1 кг веса тела. Известно, что чувствительность людей к лекарственным веществам весьма различна. **Идиосинкразия** — чрезвычайно высокая чувствительность к лекарственным препаратам. Она может быть врожденной или результатом сенсибилизации, т.е. развития резкого повышения чувствительности к препарату в результате его применения. Имеются большие различия в действии лекарственных препаратов в зависимости от возраста (взрослых и детей), пола (так, женщины более чувствительны к лекарствам, нежели мужчины, особенно во время менструального периода и беременности). Большое значение имеет конституция человека. Упитанные и спокойные люди переносят большие дозы препарата лучше, чем худощавые и возбудимые. Существенное значение имеет диета. Натощак инсулин действует сильнее, чем после еды. При недостатке в пище витамина С сердечные гликозиды действуют значительно сильнее; белковое голодание резко изменяет реактивность организма на лекарственные вещества. Внешние условия также оказывают существенное влияние на действие лекарственных веществ. Так, дезинфицирующие вещества действуют на микробы значительно сильнее при температуре тела животного, чем при комнатной. Облучение организма изменяет его чувствительность к лекарственным препаратам. Значительные изменения барометрического давления тоже влияют, поэтому наблюдаются сезонные колебания в действии лекарственных веществ.

1.4 Лекция №4 (2 часа).

Тема: «Взаимодействие и побочные действия лекарственных веществ»

1.4.1 Вопросы лекции:

1. Классификация побочного действия лекарственных средств
2. Понятие о терапевтической широте.

1.4.2 Краткое содержание вопросов:

1. Классификация побочного действия лекарственных средств

Различают следующие виды побочных эффектов и осложнений, вызванных лекарственными средствами:

- 1) побочные эффекты, связанные с фармакологической активностью лекарственных препаратов;
- 2) токсические осложнения, обусловленные передозировкой лекарственных веществ;

- 3) вторичные эффекты, связанные с нарушением иммунобиологических свойств организма (снижением иммунитета, дисбактериозом и др.);
- 4) аллергические реакции;
- 5) синдром отмены, возникающий при прекращении приема лекарственного препарата.

Побочное действие лекарственных средств зависит от характера основного заболевания. Системная красная волчанка чаще сопровождается стероидной артериальной гипертонией. Токсические осложнения возникают чаще при назначении препаратов в больших дозах. Однако существуют лекарственные средства, вызывающие токсические реакции при использовании их в средних терапевтических дозах (стрептомицин, канамицин и др.). В ряде случаев для некоторых лекарств вообще невозможно избежать токсических осложнений. Например, цитостатики не только подавляют рост опухолевых клеток, но и угнетают костный мозг и повреждают все быстро делящиеся клетки. Аллергические реакции обусловлены взаимодействием антигена с антителом и не связаны с дозой лекарственных средств. Различают два типа иммунопатологических реакций, обусловленных лекарственными средствами, такие как:

- 1) реакция немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок, сыпь);
- 2) реакция замедленного типа (артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатия).

Синдром отмены проявляется резким обострением основного заболевания. Многие лекарственные средства вызывают изменения со стороны крови. Гемолитическая анемия встречается при пользовании пенициллина, инсулина и других препаратов.

Агранулоцитоз чаще развивается при назначении нестероидных противовоспалительных средств (индометацина, бутадиена), а также при лечении каптоприлом, цепорином и др. Тромбоцитопения встречается при терапии цитостатиками, рядом антибиотиков, противовоспалительными препаратами. Тромбоз сосудов развивается вследствие приема противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гистогенны. Очень многие препараты вызывают нарушения со стороны ЖКТ. Так, метотрексат приводит к серьезным повреждениям слизистой оболочки тонкого кишечника. Токсическое действие на печень оказывают цитостатики, некоторые антибиотики, ряд противовоспалительных и обезболивающих средств.

2. Понятие о терапевтической широте.

Под взаимодействием ЛС понимается изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении. В зависимости от конечного результата взаимодействие может быть синергидным или антагонистическим.

Под *синергизмом* понимается одностороннее действие ЛС, обеспечивающее более высокий фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности. В одних случаях возрастание силы фармакодинамического действия препаратов способствует повышению клинической эффективности проводимой терапии, в других — вызывает усиление выраженности ПД.

Под *антагонизмом* понимается такое взаимодействие ЛС, которое приводит к ослаблению или блокированию части или всех фармакологических свойств одного или нескольких ЛС. Антагонизм ЛС в ряде случаев может носить благоприятный характер. Так, бета-адреноблокаторы подавляют тахикардию, вызываемую вазодилататорами, амилорид блокирует калийуретический эффект тиазидных диуретиков и т.д.

Выделяют следующие виды синергии: сенсилизацию, суммацию, аддитивное действие, потенцирование.

Сенсилизирующее действие характеризуется тем, что один препарат, индифферентный по механизму действия, усиливает действие другого (например, инсулин и глюкоза усиливают проникновение калия в клетку, назначение витамина С и препаратов железа увеличивает концентрацию последнего в плазме крови).

Аддитивное действие характеризуется тем, что фармакологический эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше эффекта их суммы (например, сочетанное назначение бета-адреностимуляторов и теофиллина при бронхиальной астме).

Суммация характеризуется тем, что эффект комбинации равен сумме эффектов каждого из них (например, назначение фurosемида и урегита при сердечной недостаточности).

Потенцирование характеризуется тем, что конечный эффект больше суммы эффектов каждого компонента комбинации (сочетание празозина и диуретиков при артериальной гипертензии, сочетание антибиотиков ампициллина и оксациллина).

Различают следующие виды взаимодействия ЛС:

— фармацевтическое — до введения в организм (в шприце или в капельнице) или в просвете ЖКТ, в месте инъекции.

— фармакокинетическое — на различных уровнях их движения в организме: всасывание; биотрансформация; связь с белками; распределение; выведение.

— фармакодинамическое — на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами: конкуренция за receptor; влияние на нейромедиаторы; изменение чувствительности рецепторов

Фармацевтическое взаимодействие. Происходит в результате физических или химических реакций между ЛС при совместном их применении, если смешиваются несовместимые препараты (например, щелочи и кислоты или происходит взаимодействие различных солей, дубильных веществ и гликозидов, алкалоидов и сильных оснований; алкалоидов и азотных оснований). В результате фармацевтического взаимодействия может происходить образование осадка, изменение растворимости, цвета, запаха и самое главное — изменение основных фармакодинамических свойств ЛС. Наиболее часто указанное взаимодействие возникает при использовании нерациональных прописей (микстур, сложных порошков, растворов для в/в вливаний, содержащих несколько ЛС).

Фармацевтическое взаимодействие может обуславливать и значительное нарушение всасывания в ЖКТ. Это происходит в тех случаях, когда одно ЛС связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата. Например, алюминия гидрохлорид и трисиликат магния препятствуют абсорбции дигоксина, аминазина; ионообменные смолы (холестирамин) отдают свои ионы СГ некоторым препаратам, которые становятся нерастворимыми и выводятся через кишечник (дигоксин, дигитоксин, антикоагулянты непрямого действия, бутадион, ацетилсалициловая кислота). Угнетение всасывания тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) под влиянием холестирамина может быть весьма выраженным и приводить к возникновению гипотиреоидизма у больных животных, получающих указанные гормоны в качестве заместительной терапии.

Фармакокинетическое взаимодействие. Фармакокинетическое взаимодействие имеет место тогда, когда одно ЛС изменяет концентрацию в плазме крови другого ЛС за счет нарушения его всасывания, распределения, связывания с белками плазмы крови и тканей, метаболизма и (или) выведения. Результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС, воздействующего на специфические рецепторы и определяющего конечный фармакологический эффект.

Взаимодействие ЛС при всасывании в ЖКТ происходит в любом его отделе, но чаще в желудке или тонкой кишке. Основное значение в клиническом отношении имеет изменение скорости и полноты всасывания.

Изменение pH содержимого желудка и кишечника может вызывать изменение ионизации молекул ЛС, их растворимости в жирах и, следовательно, всасывания, так как оно прежде всего определяется липофильностью ЛС (у неионизированных веществ липофильность выше). В связи с этим антацидные средства, повышая pH желудочного содержимого, увеличивают ионизацию молекул ЛС, обладающих свойствами кислот,

снижают их растворимость в жирах и замедляют всасывание (антикоагулянты, некоторые сульфаниламиды, салицилаты, бутадион).

Препараты, замедляющие опорожнение желудка, будут снижать скорость всасывания другого ЛС, принятого одновременно. Задерживают скорость опорожнения желудка и изменяют моторику кишечника ЛС, обладающие антихолинергической активностью (холиноблокаторы, трициклические антидепрессанты) и опиаты. Препараты, влияющие на моторику и степень ионизации ЛС, нарушают всасывание, главным образом, тех препаратов, которые медленно и неполно абсорбируются в ЖКТ. Наркотические анальгетики уменьшают абсорбцию антиаритмических препаратов, принимаемых внутрь.

Уменьшение кровоснабжения ЖКТ также может снизить всасывание ЛС (например, при острой или хронической сердечной недостаточности). Назначение ЛС, улучшающих гемодинамику (гликозиды, диуретики), может повышать всасывание других препаратов.

Иногда на действии ЛС оказывается изменение кишечной флоры, вызываемое другим препаратом. Например, антимикробные средства нарушают синтез витамина К кишечными микроорганизмами и тем самым потенцируют эффект антикоагулянтов непрямого действия.

Некоторые ЛС (фенформин, мефенамовая кислота, аминогликозиды), токсически воздействуя на слизистую оболочку ЖКТ, могут нарушать всасывание других препаратов, а также некоторых ингредиентов пищи.

Хотя пероральное применение комбинаций ЛС остается самым распространенным методом введения, нарушение всасывания одного из них в ЖКТ может происходить при парентеральном введении другого препарата. Например, холинолитики, наркотические анальгетики при в/м введении ослабляют моторику ЖКТ и нарушают всасывание других ЛС.

Взаимодействие ЛС при распределении. ЛС после приема внутрь или парентерального введения всасывается в кровь и распределяется по всему организму. Основными факторами, определяющими распределение веществ в организме, являются: состояние гемодинамики; связь с белком; липофильность; проницаемость гистогематических барьеров; размер и молекулярная масса ЛС.

ЛС, влияющие на кровоснабжение органов и тканей, могут нарушать распределение других препаратов. Например, у больных с застойной недостаточностью кровообращения вследствие резкого снижения почечного кровотока и клубочковой фильтрации эффект диуретиков значительно уменьшен. При назначении спазмолитических средств в сочетании с кардиотоническими препаратами их действие возрастает.

Вместе с тем взаимодействие ЛС может нарушить распределение ЛС, способствовать повышению концентрации в одном участке и отсутствию лечебной концентрации в другом.

Взаимодействие ЛС на уровне связи с белком. Поступив в системную циркуляцию, большинство препаратов связывается с белками плазмы крови — альбуминами, глобулинами, липопротеинами, а также с эритроцитами. Поэтому при использовании двух или более препаратов, один из которых обладает большим сродством к рецепторам белков, происходит вытеснение другого препарата из связи с белком. Результатом этого вытеснения может быть: повышение концентрации свободного ЛС в плазме крови и тканях; увеличение скорости его элиминации — и в результате — усиление фармакологического эффекта, как терапевтического, так и токсического.

Вышесказанное имеет практическое значение только для тех ЛС, которые более чем на 80% связываются с белками.

Взаимодействие ЛС при метаболизме. Большинство ЛС метаболизируется в печени под влиянием микросомальных ферментов. Известно более 200 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцита.

Индукторами ферментов печени являются: снотворные и седативные средства (барбитураты, хлоралгидрат), противосудорожные (дифенин), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептики (аминацин, трифтазин), противовоспалительные (бутадион, амидопирин) и др. Активными индукторами ферментных систем печени также являются хлорированные инсектициды (ДДТ, гексахлоран). Некоторые ЛС могут стимулировать свой собственный метаболизм (аутоиндукиция) — фенобарбитал, бутадион, нитраты.

Сложным образом действуют ЛС, угнетающие активность ферментов. К ним относятся наркотические анальгетики, некоторые антибиотики (актиномицин); антидепрессанты и др. В результате применения комбинации ЛС, одно из которых является ингибитором ферментов печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, увеличивается его концентрация в крови.

Взаимодействие ЛС на уровне выведения. Из организма ЛС и их метаболиты (в том числе и активные) выводятся через почки, желчные пути, легкие, а также со слюной, потом, молоком. Основным органом выведения являются почки. Главным механизмом взаимодействия ЛС в почках является конкуренция слабых кислот и слабых оснований за механизмы активного канальцевого транспорта. Конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, ряд ЛС снижает почечный клиренс и повышает содержание конкурирующего препарата в организме.

Таким образом, результатом взаимодействия ЛС в фармакокинетической фазе является изменение их всасываемости, биодоступности, распределения, связи с белком, интенсивности метаболических процессов и выведения, что в конечном итоге обуславливает изменение концентрации препарата в крови.

Фармакодинамическое взаимодействие. В зависимости от локализации действия все виды фармакодинамического взаимодействия можно условно подразделить на *взаимодействие на уровне рецептора* (конкуренция за receptor, изменение кинетики в месте действия, влияние на медиаторы, изменение чувствительности специфических receptorов) и *взаимодействие на различных уровнях регуляции* (или физиологическое).

Конкуренция за receptor может происходить между ЛС одностороннего (агонисты) или противоположного (антагонисты) действия. Примером может служить одновременное или последовательное назначение альфа-адреноблокаторов и адреналина. На фоне блокады альфа-рецепторов, вызванной фентоламином, адреналин вызывает либо незначительный гипертензивный эффект, либо парадоксальное снижение АД. Конкурентный антагонизм отмечается также при совместном назначении симпатолитиков и симпатомиметиков.

Изменение кинетики ЛС на уровне рецептора происходит из-за того, что одно ЛС может вызывать изменение активного транспорта, местного метаболизма, связывания с неактивными участками ткани другого препарата. Эти по существу кинетические изменения относятся к группе фармакодинамического взаимодействия, потому что указанные процессы происходят в области специфического receptorа и тесно связаны с механизмом действия ЛС. Одним из наиболее демонстративных и важных в клиническом отношении взаимодействий этого типа является сочетание сосудосуживающих средств и местных анестетиков.

Взаимодействие ЛС на уровне медиатора. По особенностям механизма воздействия на медиаторы возбуждения этот вид взаимодействия можно подразделить на три типа.

Первый тип: нарушение одним ЛС распределения, транспорта, метаболических превращений или связывания медиаторов, участвующих в действии другого препарата.

Второй тип: один препарат может нарушать взаимодействие медиатора с его специфическим receptorом конкурентным, аллостерическим или другим путем.

Третий тип: блокада последовательных этапов биологического процесса. Например, комбинация двух препаратов, влияющих на функцию симпатической нервной системы на разных уровнях.

Изменение чувствительности специфических рецепторов бывает двух типов: одно ЛС может изменять функцию эффекторных клеток или органов за счет прямого влияния на клетки-мишени для другого препарата; путем влияния на клетки, отличающиеся от клеток другого препарата (т.е. опосредованно).

Взаимодействие на различных уровнях регуляции.

Происходит при независимом друг от друга влиянии ЛС на различные органы или ткани, образующие часть физиологической системы. Так, совместное применение сердечных гликозидов, вазодилататоров и диуретиков у больных с хронической сердечной недостаточностью является примером комплексного воздействия на различные звенья регуляции системы кровообращения.

Главной целью комбинированного применения ЛС является повышение эффективности и переносимости лечения, которое для достижения этой цели должно строиться на основе знаний физиологии, патогенеза заболевания, фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата.

1.5 Лекция №5 (2 часа).

Тема: «Математическое моделирование в практической фармакологии»

1.5.1 Вопросы лекции:

1. Основные формулы, определяющие фармакокинетические показатели лекарственных веществ.
2. Основные формулы, определяющие показатели фармакодинамических изменений организма животных

1.5.2 Краткое содержание вопросов:

1. Основные формулы, определяющие фармакокинетические показатели лекарственных веществ.

При фармакокинетическом исследовании лекарственного средства измеряется его концентрация в биологических пробах (кровь, моча, слизь и т. д.) в определенные моменты времени. Частота и продолжительность забора биологических проб зависят от продолжительности пребывания лекарственного вещества или его метаболитов в организме.

Концентрация препаратов определяется методом жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного или ферментохимического анализа, полярографически, спектрофотометрически и т. д. На основании полученных значений строится график, на оси абсцисс которого отмечается время отбора проб, а на оси ординат — концентрация лекарственного вещества в биологической пробе (наиболее часто — в плазме крови) в соответствующих единицах. Полученная кривая характеризует фармакокинетические процессы, происходящие с исследуемым препаратом.

Для математического моделирования фармакокинетических процессов организм представляют в виде одной или нескольких изолированных проницаемой мембраной частей (камеры, компартменты), в которых равномерно распределяется лекарственное средство. Понятие «камера» условно, так как за ним не стоит какого-либо анатомически ограниченного пространства, это только единица формализованной фармакокинетической системы.

Такое упрощение, или формализация, необходимо для построения и расчета соответствующих математических моделей.

Наиболее простой фармакокинетической моделью является однокамерная модель, при которой организм представляется в виде единой гомогенной камеры. Эта модель пригодна для анализа концентрации препарата в крови, плазме и сыворотке, а также для анализа в моче лекарственных средств, которые быстро распределяются между плазмой крови и другими жидкостями и тканями организма. Данная модель предполагает, что любые изменения концентрации лекарственного средства в плазме отражают изменения его содержания в тканях. Распределение препаратов в однокамерной модели происходит быстро, вследствие чего быстро устанавливается стационарное состояние, т.е. устойчивое динамическое равновесие между поступлением препарата в кровь и выходом из нее. Однако многие лекарственные вещества поступают в ткани и выходят из них очень медленно. Кроме того, согласно однокамерной модели скорость выведения препарата из организма постоянна и характеризуется константой выведения, или элиминацией (Кел). Эта константа служит для количественной оценки скорости выведения препарата из организма и численно равна тангенсу угла наклона полулогарифмической кривой к оси абсцисс.

Однако скорость снижения концентрации большинства лекарственных средств пропорциональна их концентрации. Поэтому кинетические данные, полученные при математических расчетах однокамерной модели, для многих лекарственных веществ не соответствуют истине.

Более адекватны двух- или трехкамерные модели. При этом за центральную (обычно меньшую) камеру принимают плазму крови, составляющие ее элементы и хорошо перфузируемые органы (сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы); за периферическую — плохо перфузируемые органы (мышцы, кожа, жир).

В этих камерах лекарственное средство распределяется с разной скоростью: быстро — в центральной и медленно — в периферической, после чего частично выводится.

Например, после внутривенного введения лекарственное вещество сначала быстро распределяется в центральной камере, в меньшей степени — в периферической камере и частично начинает выводиться из организма. В результате концентрация его быстро падает. Эту фазу принято называть а-фазой, или фазой распределения. Затем происходит интенсивное выведение лекарственного средства и его переход из периферической камеры в центральную. Это так называемая 3-фаза, или фаза выведения. В определенный промежуток времени между этими фазами имеется равновесие.

Кинетика распределения вещества в такой модели характеризуется тремя константами: константой скорости выведения (Кел), константой элиминации из центральной в периферическую камеру, константой перехода из периферической камеры в центральную.

Выводится из организма лекарственное вещество только через центральную камеру, периферическая служит дополнительным резервуаром.

В фармакокинетических исследованиях указанные модели используются для оценки изменений концентрации лекарственного средства во времени в специфической камере, где проявляется желаемый терапевтический эффект препарата.

Математическое моделирование элиминации

Важным фактором, влияющим на концентрацию соединений, является их выведение из организма, или элиминация. Показателем элиминации является клиренс (мл/мин). Общий клиренс — это объем плазмы или крови, из которого за единицу времени данное лекарственное средство выводится почками, печенью, легкими или биотрансформируется в организме. Поскольку основными путями выведения являются почки и печень, то общий клиренс представляет собой сумму почечного и печеночного клиренса. Под печеночным клиренсом подразумевается метаболический клиренс в печени и выведение препарата с желчью. Например, почечный клиренс циметидина составляет около 600 мл/мин, метаболический в печени — 200 и желчный — 10 мл/мин,

следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин. Другие пути выведения, или внепеченочный метаболизм, не имеют существенного значения и при расчете общего клиренса во внимание обычно не принимаются.

Основными физиологическими факторами, определяющими клиренс, являются функциональное состояние печени, объем притока крови, скорость печеночного кровотока и функциональная способность соответствующих ферментов. Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени, т.е. от объема притекающей крови, скорости кровотока. Поэтому при снижении печеночного кровотока в результате застойной сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается.

В то же время клиренс фенотиазинов зависит в основном от функционального состояния ферментов. Поэтому при поражении гепатоцитов клиренс фенотиазинов резко снижается; естественно, их концентрация в крови при этом значительно возрастает.

В клинических условиях клиренс служит для расчета дозы, необходимой для поддержания равновесной концентрации препарата в крови, т.е. поддерживающей дозы: $D_{вод} = Cl \cdot C_{ss}$, где C_{ss} — равновесная концентрация.

О выведении лекарственных средств из организма можно судить и по периоду полуыведения (полузелиминации, полусуществования), который обычно определяют как время снижения концентрации препарата в крови на 50% введенного количества препарата или выведения 50% биодоступного количества препарата.

Практически за один период полуыведения из организма выводится 50% лекарственного средства, за два периода — 75 и за три периода — 90%. Период полуыведения препарата является функцией объема распределения и клиренса:

Тогда $T_{1/2}$ не может служить точным показателем выведения лекарственного средства. Например, при сердечной недостаточности объем распределения лидокаина снижается в результате его плохого проникновения в ткани. Клиренс лидокаина также уменьшается за счет снижения почечного кровотока. В результате $T_{1/2}$ если и изменяется, то незначительно. Поэтому при ориентации режима дозирования лидокаина на полученное значение $T_{1/2}$ будет создаваться токсическая концентрация препарата в крови. В связи с этим оптимальным показателем выведения лекарственного средства остается клиренс, а $T_{1/2}$ служит главным образом для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации лекарственного средства в крови, а это обычно три — пять периодов полуыведения препарата.

Математическое моделирование распределения лекарственного вещества

Объем распределения лекарственного вещества V_d — это гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всего количества данного вещества в концентрации, равной его концентрации в плазме крови.

Объем распределения зависит от различных факторов, физико-химических свойств препарата (молекулярная масса, уровень ионизации и полярности, растворимость в воде и жирах), которые влияют на его прохождение через мембранные; физиологических факторов — возраста, пола, общего количества жиров в организме. Например, у старых животных и новорожденных объем распределения снижен. Кроме того, объем распределения изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т.д.

В клинической практике объем распределения служит для расчета нагрузочной дозы препарата, требуемой для достижения его необходимой концентрации в крови: $D = V_d C$, где D — доза, V_d — объем распределения и C — необходимая концентрация.

2. Основные формулы, определяющие показатели фармакодинамических изменений организма животных

Определение равновесной концентрации. Равновесная концентрация представляет собой такое состояние, когда количества абсорбирующегося и вводимого препарата

равны. В результате концентрация лекарственного средства колеблется в определенных пределах между максимальными и минимальными значениями концентрации препарата.

Именно при установлении равновесной концентрации проявляется в полном объеме клинический эффект препарата. Для достижения равновесной концентрации требуется, как указывалось выше, три — пять периодов полувыведения. Из этого следует, что чем короче период полувыведения соединения, тем скорее достигается его равновесная концентрация и тем выраженнее будут ее колебания. Поэтому для предупреждения и уменьшения указанных колебаний равновесной концентрации в крови в последнее время все шире используются препараты в такой лекарственной форме, которая обеспечивает замедленное высвобождение препарата.

На практике равновесную концентрацию лекарственного средства можно вычислить по концентрации данного препарата после однократного введения.

Определение биодоступности. Биодоступность препарата также является важным параметром фармакокинетики. Под этим термином подразумевается количество препарата, поступающее в системную циркуляцию, по отношению к его введенной дозе, а также скорость этого процесса. Биодоступность лекарственного вещества после внутривенного введения всегда равна 100%, однако при других путях введения (внутримышечный, пероральный и т. д.) она в силу тех или иных причин меньше 100%. Поэтому на практике биодоступность определяют при одинаковых дозах и при разных дозах.

1.6 Лекция №6 (2 часа).

Тема: «Профилактика и фармакокоррекция лекарственных отравлений»

1.6.1 Вопросы лекции:

1. Причины лекарственных отравлений
2. Этиотропная терапия при отравлениях
3. Патогенетическая терапия при отравлениях
4. Профилактика лекарственных отравлений

1.6.2 Краткое содержание вопросов:

1. Причины лекарственных отравлений

Как показывает практика, наибольшее количество отравлений животных приходится на антигельминтики, акароинсектициды, противогемоспоридиозные и некоторые другие лекарственные средства, которые, как правило, применяют групповыми методами. Если учесть, что большинство из указанных препаратов значительно токсичнее многих других лекарственных средств, то как раз при массовых обработках животных и возникают случаи отравлений. Причин здесь несколько.

Как сообщают Б.А. Тимофеев и В.Г. Назаров (1988), анализ причин осложнений при использовании этих групп препаратов указывает на наличие ошибок четырех категорий.

1. Ошибки, допущенные из-за небрежности, невнимательности. В частности, использование препаратов без этикеток, указания сроков хранения, номера серии или партии завода-изготовителя. Использование препаратов с истекшим сроком годности. Купание или опрыскивание животных эмульсиями пестицидов, приготовленных несколько дней назад. Нарушение наставления по применению препарата: произвольное изменение рекомендованных доз, пренебрежение точностью отвещивания, игнорирование правил асептики и антисептики.
2. Ошибки, связанные с расчетами, непринятие во внимание существующих допусков и ограничений. Например, обработка птичников против эктопаразитов неоцидолом в присутствии кур и цыплят; купка овец в горячей (свыше 25 °C) эмульсии, просушивание

животных после купания в тесных, невентилируемых помещениях; купка сухих овец за месяц до ягнения и др.

Применение животным препаратов нетрадиционными путями (внутримышечное введение АСД, локсурана, комбинированное применение стенорола и нилверма), случайное комбинирование препаратов, что способствует усилению их токсичности (нафтамон + хлорофос, натрия гидроксид + хлорофос и др.).

3. Ошибки, связанные с энтузиазмом специалистов. Так, в одной из областей было зарегистрировано отравление телят 3—4-месячного возраста дертилом. При выяснении причин отравления было установлено отсутствие каких-либо показаний к их дегельминтизации. При физико-химическом анализе обнаружено соответствие препарата нормативно-технической документации. Гибель телят произошла в результате назначения им дертила.

В одном из хозяйств Киргизии отмечали гибель жеребят после их обработки гексахлоран-креолиновой эмульсией. Известно, что применение указанной эмульсии для лошадей не регламентируется соответствующими наставлениями.

4. Ошибки, связанные с поиском новых творческих решений. Например, несколько лет назад был создан комплексный препарат нифулин, состоящий из нитазола, фуразолидона, хлортетрациклина, кальция карбоната осажденного и соевой муки. Указанный препарат предназначался для лечения и профилактики желудочно-кишечных болезней животных. Изучение основных токсических свойств было проведено на поросятах. Полученные данные были экстраполированы на телятах, которые, как известно, очень чувствительны к нитрофуранам. Применение нифулина телятам в дозах, рекомендованных для поросят, сопровождалось их массовой гибеллю.

Таких примеров можно привести множество. Их объединяет одно — безответственность. К сожалению, это одна из основных (во всяком случае, наиболее частая) причин лекарственных отравлений. К сожалению, в ветеринарии не разработано четких общих правил лечения возможных лекарственных отравлений, как это, например, есть в медицине, где используется методика оказания помощи при отравлениях, разработанная В.В.Закусовым. Думается, что принцип этого срочного лечебного мероприятия можно взять на вооружение ветспециалистам: исключение дачи, уменьшение дозы препарата; задержка всасывания (инактивация); ускоренное выделение препарата; патогенетическая терапия.

2. Этиотропная терапия при отравлениях

Этиотропная терапия направлена на инактивацию препарата с последующей элиминацией. Задержка всасывания токсического вещества в кровь проводится несколькими приемами. Если вещество было принято внутрь, необходимо срочно очистить желудок. Для этого вызывают рвоту или промывают желудок. Рвоту вызывают механическим путем (раздражением задней стенки глотки), введением концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата, а также применением апоморфина. Однако при отравлении веществами, повреждающими слизистые оболочки (кислоты, щелочи), рвоту не следует вызывать, так как произойдет повторное повреждение слизистой оболочки пищевода. Кроме того, возможны аспирация веществ и ожог дыхательных путей. Более эффективно и безопасно промывание желудка при помощи зонда. Сначала удаляют содержимое желудка, а затем промывают его теплой водой, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором калия перманганата, в которые при необходимости добавляют активированный уголь и другие антидоты. Промывают желудок несколько раз (через 3—4 ч) до полного очищения.

Для задержки всасывания вещества из кишечника дают адсорбирующие средства (активированный уголь) и слабительные (солевые). Кроме того, промывают кишечник.

Если вещество, вызвавшее отравление, нанесено на кожу или слизистые оболочки, необходимо тщательно промыть их, лучше всего проточной водой. При попадании токсических веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию — удалить

пострадавшего из отравленной атмосферы. При подкожном введении токсического вещества всасывание его можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места инъекции вещества, а также охлаждением этой области (на кожную поверхность помещают пузырь со льдом). Если возможно, накладывают жгут, затрудняющий отток крови и создающий венозный застой в области введения вещества.

Все эти мероприятия уменьшают системное токсическое действие вещества.

Если вещество всосалось и оказывает резорбтивное действие, основные усилия должны быть направлены на скорейшее выведение его из организма. С этой целью используют форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ, гемосорбцию, замещение крови и др.

Метод форсированного диуреза заключается в сочетании водной нагрузки с дачей активных диуретиков (фуросемид, маннит). При острой сердечно-сосудистой недостаточности, выраженном нарушении функции почек и опасности развития отека мозга или легких форсированный диурез противопоказан.

При гемодиализе (искусственная почка) кровь проходит через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, и в значительной степени освобождается от не связанных с белками токсических веществ (например, барбитуратов). Гемодиализ противопоказан при резком снижении артериального давления.

Удачным методом детоксикации является гемосорбция. В данном случае токсические вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (например, на гранулированном активированном угле с покрытием белка крови). Этот метод позволяет успешно проводить детоксикацию организма при отравлениях нейролептиками, транквилизаторами, фосфорорганическими соединениями и др. Важно, что этот метод эффективен и в тех случаях, когда препараты плохо диализируются (в том числе вещества, связанные с белками плазмы) и гемодиализ не дает положительного результата.

При лечении острых отравлений используют операцию замещения крови. В таких случаях кровопускание сочетают с переливанием донорской крови. Наиболее показано использование этого метода при отравлении веществами, действующими непосредственно на кровь, например вызывающими метгемоглобинобразование (так действуют нитриты, нитробензолы и др.). Операция замещения крови противопоказана при резких нарушениях кровообращения, тромбофлебите.

Если установлено, каким веществом вызвано отравление, прибегают к детоксикации организма с помощью антидотов.

3. Патогенетическая терапия при отравлениях

Патогенетическая терапия направлена на повышение защитных сил организма.

Она подразумевает использование различных симптоматических средств. Этот вид терапии особенно важен при отравлениях веществами, не имеющими специфических антидотов. Понятно, что прежде всего необходимо поддержать жизненно важные функции организма — кровообращение и дыхание. С этой целью применяют сердечные гликозиды, вещества, регулирующие уровень артериального давления, средства, улучшающие микроциркуляцию в периферических тканях, стимуляторы дыхания и др.

При появлении нежелательных симптомов, которые усиливают тяжесть процесса, их устраниют с помощью соответствующих препаратов. Например, судороги можно купировать транквилизатором сибазоном, боли — анальгетиками и т. д.

При ошибке подкожного или внутримышечного введения вместо внутривенных инъекций средств, обладающих действием, необходимо как можно быстрее применить следующее: холод на место инъекции, затем делают разрез в этом месте (если можно) с обработкой 0,5%-ным раствором новокаина с 0,1%-ным раствором адреналина.

Вообще при любом отравлении нужно принимать экстренные грамотные меры.

1. Профилактика лекарственных отравлений

Главным принципом профилактики лекарственных отравлений у животных является неукоснительное выполнение наставлений по применению препаратов и соблюдение элементарных правил в ветеринарной работе.

1.7 Лекция №7 (2 часа).

Тема: «Фармакокоррекция при отравлениях конкретными веществами»

1.7.1 Вопросы лекции:

1. Отравления фосфорорганическими соединениями
2. Отравления хлорорганическими соединениями
3. Отравления зооцидами

1.7.2 Краткое содержание вопросов:

1. Отравления фосфорорганическими соединениями

Отравление фосфорорганическими соединениями — остро развивающееся патологическое состояние, которое без оказания своевременной и адекватной ветеринарной помощи может нанести существенный ущерб здоровью, либо привести к гибели животного. ФОС (фосфорорганические соединения) — весьма распространённая группа соединений, используемых в качестве бытовых и сельскохозяйственных инсектицидов, а также в качестве боевых отравляющих веществ. Вещества, входящие в эту группу многочислены, но наиболее распространены: дихлофос, тиофос, хлорофос, карбофос, метафос, пирофос, зарин, зоман и другие. Токсичность препаратов колеблется в широких пределах и зависит от пути поступления яда в организм.

Токсическое действие ФОС на организм животных заключается в связывании холинэстеразы — фермента разрушающего ацетилхолин. Таким образом, в организме возникает избыточное возбуждение ацетилхолином холинреактивных структур (не исключается и прямое воздействие ФОС на эти структуры), приводящее к: спазму гладкой мускулатуры (бронхов, ЖКТ, круговой мышцы зрачка); усилинию секреции железистого аппарата ЖКТ, слюнных, потовых, бронхиальных желез; развитию брадикардии и гипотонии (возбуждение М-холинореактивных структур сердечной мышцы); развитию мелкофибриллярных периферических мышечных судорог; поражению ЦНС.

Клиническая картина. Первые признаки отравления — боль, слюнотечение, обильное потоотделение, слабость в нижних конечностях. В более тяжёлых случаях присоединяется рвота, одышка, сужение зрачков, падение артериального давления, общие клонические и тонические судороги, непроизвольная дефекация и мочеотделение, коматозное состояние.

Лечение. Препаратором экстренной помощи является атропин или другой аналогичный м-холинолитик. В первые часы эффективно применение реактиваторов холинэстеразы: Дипироксим, Изонитрозин.

2. Отравления хлорорганическими соединениями

В прошлые годы хлорорганические соединения, или хлорорганические пестициды (ХОС, ХОП), широко применяли для защиты растений от насекомых и клещей (ДДТ, ГХЦГ, гептахлор, полихлорпинен, полихлоркамfen и др.). В связи с тем, что большинство ХОС медленно разрушаются в окружающей среде, накапливаются в тканях продуктивных животных и тем самым снижают санитарное качество продуктов питания, их применение в сельском хозяйстве Российской Федерации запрещено. В связи с этим за последние 10 лет случаев отравлений животных инсектоакарицидами группы ХОС отмечено не было. Также резко снизилось загрязнение кормов и продуктов животноводства (мяса, молока, яиц) остатками пестицидов. Однако ХОС все еще применяют в ряде зарубежных стран. Отмечены случаи загрязнения их остатками кормов и продуктов животноводства, импортируемых из-за рубежа. Остатки ХОС, главным образом ДДТ, обнаруживаются в

жире диких водоплавающих перелетных птиц и рыбе, отловленной во внутренних водоемах.

Клиника. Острое отравление ХОС может быть только в исключительных случаях. При этом у животных отмечают общую возбудимость, повышение рефлекторной чувствительности, вскоре сменяющееся ее угнетением, а также саливацию, учащенное дыхание, носовые истечения, клонико-тонические сокращения отдельных групп мышц шеи, туловища и конечностей. Нарушаются зрение и координация движений, у жвачных — одышка и тимпания преджелудков. Такие животные больше лежат, у них периодически появляются плавательные движения. В крови увеличивается количество ацетилхолина и снижается активность ацетилхолинэстеразы. При хроническом отравлении ХОС у животных отмечают общее угнетение, частые мочеиспускания и дефекации, аппетит снижается, масса тела и рефлекторная чувствительность постепенно снижаются. Иногда наблюдаются клонико-тонические судороги. В таких случаях ДДТ и гексахлоран в мясе и во внутренних органах сохраняются около года.

Лечение. При остром отравлении у крупных животных промывают желудок и преджелудки, назначают солевые слабительные средства, адсорбенты, обволакивающие; мелким животным применяют рвотные препараты. Внутривенно вводят гипертонический раствор (3—5%-ный) натрия хлорида, 40%-ный раствор глюкозы, 10%-ный раствор кальция хлорида и кальция глюконата 0,5—1 мл/кг.

При наличии судорог в вену вводят неингаляционные наркотические вещества (5—7%-ный раствор хлоралгидрата: лошадям 100—200 мл, коровам 50—75 мл). Мелким животным назначают снотворные лекарственные вещества. Однако лучше применять повторно специфическое патогенетическое и антитоксическое средство, содержащее метионин (25 мг/кг), глютатион (100 мг/кг) и аскорбиновую кислоту (5 мг/кг) в сочетании с глюкозой и альфа-токоферолом.

3. Отравления зооцидами

Зооциды используют для уничтожения мышевидных грызунов в животноводческих помещениях, амбара, на полях. Это соединения различных групп из которых наиболее распространены антикоагулянты, соединения бария, мочевины и т.д.

Причины отравлений. Отравления происходят при поедании приманок животными и птицей, или поедании трупов отравленных грызунов.

Токсикодинамика. Антикоагулянты обладают сверхкумулятивным действием. Препараты резко снижают или полностью прекращают в печени синтез витамина К, в результате чего резко уменьшается образование протромбина и тормозится свертывание крови при кровотечениях. Одновременно поражают капилляры, что приводит к множественным кровотечениям во внутренних органах, под кожей и в других частях тела животного. Такое действие препарата возможно только в том случае, когда препарат поступает неоднократно - в течение нескольких дней. Для человека и животных, в том числе птиц, они менее токсичны, чем для грызунов.

Клинические признаки. У животных отмечают общее угнетение, анорексию, слизистые оболочки анемичны. На отдельных участках кожи, особенно на внутренних поверхностях задних конечностей, а также в области запястья, межчелюстного пространства и подгрудка возможно наличие синеватых пятен; кровотечение из ротовой и носовой полостей; желудочные и кишечные кровотечения. Увеличение в объеме живота. Температура тела в пределах нормы или несколько понижена. Протромбиновое число увеличено. В моче свежие эритроциты.

Патологоанатомические изменения. Анемия слизистых оболочек, легочной ткани и стенок кишечника. На разрезах кожи в области синюшных пятен гематомы различной величины. Множественные кровоизлияния в подкожной клетчатке, мышцах, внутренних органах; незначительные в печени, почках и селезенке. Скопление геморрагического экссудата в брюшной и грудной полостях.

Диагностика комплексная. Дифференцируют от отравлений растениями понижающими свертываемость крови и инфекционных заболеваний - эмкара и сибирской язвы.

Лечение. При попадании яда на кожу, в глаза смыть его большим количеством воды. При остром пероральном отравлении, если с момента поступления яда прошло не более 2-х часов, рекомендуется промыть желудок. Назначают солевые слабительные, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы. Наиболее эффективен фитоменадион, выпускаемый в капсулах по 0,01г, таблетках по 0,005, в 2% и 5% растворе по 1,0 мл, в дозе: собакам и кошкам 2,5-5,0 мг/кг перорально или подкожно; КРС, лошадям, овцам и свиньям 0,5-2,5 мг/кг подкожно 2 раза в день. Так же назначают викасол 0,25-0,5 мг/кг 3 раза в сутки внутримышечно или внутрь; витамин С до 10 мг/кг 3-4 раза в сутки, рутин 0,001-0,0025 г/кг 3-4 раза в сутки. Назначают препараты кальция, глюкозу; при необходимости кофеин-бензоат натрия, сульфокамфокайн, преднизолон или дексаметазон, антигистаминные.

1.8 Лекция №8 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на систему иммуногенеза»

1.8.1 Вопросы лекции:

1. Иммунофармакология
2. Иммунологическая защита организма
3. Иммуномодуляторы и имунодепрессанты

1.8.2 Краткое содержание вопросов:

1. Иммунофармакология

Иммунофармакология — наука, изучающая патологию иммунологических процессов организма и ее коррекцию различными лекарственными средствами. Одновременно она выясняет влияние всех новых ЛС на иммунный статус и ведет поиск специальных ЛС, проявляющих угнетающее или активирующее действие на иммунную систему (ИС). Это новое научное направление сложилось из-за необходимости более эффективно влиять на иммунологические нарушения и возникло на стыке нескольких наук: фармакологии, иммунологии, биохимии, физиологии, микробиологии, вирусологии, клинической фармакологии и др.

2. Иммунологическая защита организма. Особое значение в решении вопроса сохранения гомеостаза организма при воздействии биологических, химических, физических и других экстремальных факторов принадлежит ИС, которая под контролем ЦНС совместно с другими системами организма постоянно выполняет эту функцию.

Защитные реакции организма принято делить на специфические и неспецифические. К первым относят процессы, инициируемые антигенами, вызывающими в конечном звене образование антител или сенсибилизованных лимфоцитов к данному антигену; ко вторым — реакции защитных функций в организме не только к биологическим, но и к другим факторам. В условиях же целостного организма неспецифические и специфические формы защитных реакций практически всегда взаимосвязаны.

Неспецифические факторы защиты отражают способность организма противостоять действию как антигенов, так и других вредоносных факторов стереотипными механизмами, выработанными в процессе эволюции. Эти факторы подразделяются на гуморальные и клеточные. К гуморальным факторам относятся естественные антитела, комплемент, лизоцим, лейкины, лизины, интерферон и другие компоненты, постоянно присутствующие в сыворотке крови. Они обладают бактериостатическим и бактерицидным действием, способствуют фагоцитозу и удалению

из организма иммунных комплексов. К клеточным факторам естественной резистентности относятся в основном состояние лейкоцитов и макрофагов, функциональное состояние лейкоцитов в крови и т.д.

Специфические иммунные реакции организма (иммунный ответ) возникают на поступление в организм вещества, несущего признаки чужеродной генетической информации. Основная сущность иммунного ответа — распознание чужеродности поступившего агента, угрожающего гомеостазу, и его отторжение, разрушение или обезвреживание. При этом иммунологическую функцию выполняет специализированная система клеток, тканей и органов. Эта система имеет три особенности: генерализуется по всему телу; ее клетки постоянно циркулируют через кровоток; она обладает способностью вырабатывать специфические молекулы антител к различным антигенам. Совокупность лимфоидных органов и тканей (тимус, селезенка, групповые лимфатические фолликулы, клоакальная бурса у птиц, клетки костного мозга и лимфоциты периферической крови) составляет единую систему иммунитета.

Важнейшими элементами ИС являются Т- и В-лимфоциты, осуществляющие иммунные реакции. Между этими иммунокомпетентными клетками имеется четкое кооперативное взаимодействие. Т-система обеспечивает иммунокомпетентность лимфоидных клеток и регулирует В-систему. Т-лимфоциты участвуют в реакциях клеточного иммунитета — гиперчувствительности замедленного типа, отторжении трансплантата, аутоиммунных болезнях, иммунной защите при ряде инфекционных и инвазионных болезней. В-лимфоциты, трансформируясь в плазматические клетки, синтезирующие антитела, обусловливают гуморальный иммунный ответ и участвуют в защите организма при самых различных инфекциях, особенно бактериальных.

Несмотря на то что ИС является уникальной саморегулирующейся системой, при определенных обстоятельствах в организме могут нарушиться синтез предшественников Т- и В-лимфоцитов, их дифференциация, кооперация в возникновении иммунологического ответа, ослабление или, наоборот, усиление проявления этого процесса и т.д. Наступает разбалансирование ИС, проявляющееся аллергиями, ростом злокачественных клеток или иммунодефицитным состоянием (ИДС), приводящее к глубоким нарушениям гомеостаза.

Из приведенных данных явствует, что иммунологический статус организма является одной из важных систем, участвующих в сохранении гомеостаза, и что эта система постоянно подвержена атаке всевозможных экстремальных факторов, что весьма пагубно отражается на здоровье и развитии организма.

В конечном итоге основными инструментами, с помощью которых решаются эти сложнейшие задачи, являются специальные фармакологические средства, получившие название *иммуномодуляторы*, способные угнетать или активировать ИС.

3. Иммуномодуляторы и иммунодепрессанты

Иммуномодуляторы: иммуносупрессоры: антиаллергические средства; трансплантационные средства; противоопухолевые средства; иммуностимуляторы: синтетические средства; средства микробного происхождения; препараты из тканей животных; растительные средства; препараты разных групп; препараты двойного действия: интерфероны; цитомедины; интерлейкины; анандин; циклоферон; витурид.

В практике часто встречаются патологии, в развитии которых первостепенное значение занимает снижение иммунологического статуса организма, которое принято называть иммунодефицитным состоянием (ИДС). При этом различают ИДС первичного, генетического и вторичного (значительно чаще) происхождения.

ИДС вторичного происхождения возникают и развиваются после многих экстремальных воздействий, способных нарушить функцию ИС. Поэтому их часто называют приобретенными. Подобные ИДС чаще встречаются у молодняка из-за неразвитой и недостаточно сформировавшейся ИС, неспособной противостоять патогенному фактору. К таким патогенным факторам относятся: недостаток в кормах

белков и аминокислот, витаминов, прежде всего А, Е и С; влияние различных ксенобиотиков, в том числе некоторых ЛС, например антибиотиков (речь идет не о противоопухолевых препаратах), таких, как левомицетин, тетрациклины (особенно при завышенных дозах и длительных курсах), пестицидов (гербицидов, акароинсектицидов, дезинфектантов) и многих других препаратов.

Нельзя забывать и о стрессах, влияние которых на организм человека и животных превалирует год от года. С одной стороны, при небольшой силе воздействия стресс-факторов на организм они могут явиться своего рода активаторами запуска иммунных реакций и, следовательно, проявить иммуностимулирующий эффект. С другой стороны (что, к несчастью, встречается гораздо чаще), при достаточной силе воздействия эти факторы угнетают иммунные реакции, что понятно хотя бы потому, что при стрессе в первой его стадии происходит выброс в кровь большого количества кортикоидов, достаточно сильных иммunoупрессоров. При этом двойственное влияние стрессов на ИС объясняется еще и тем, что это универсальные биологические категории, которые реализуют проявление своего действия друг через друга. Иммунологические реакции индуцируются стрессорными воздействиями; стрессы же являются одной из причин развития иммунной системы.

И наконец, воздействие на организм биологических патогенов: бактерий, вирусов, паразитов. Например, при бактериальной и вирусной атаках на организм первым защитным бастионом выступают слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, которые за счет факторов неспецифической защиты (лизоцима, фагоцитов, IgA и др.) стараются справиться (и зачастуюправляются) с биоагентами. Однако при значительном микробном или вирусном потенциале эти защиты не срабатывают. Установлено, что при возникновении бактериальной и вирусной инфекции в слизистых оболочках в десятки, сотни и более раз снижается концентрация защитных факторов, что позволяет инфекции прогрессировать.

Вот почему в последнее время усиленно ведется поиск новых иммуностимулирующих средств и их назначение при многих патологических процессах в организме, что позволяет более эффективно бороться с различными болезнями животных. Так, например, в практике широко используются **левамизол, стимаден, тимоген, тималин, эраконд, анандин, интерлейкины** и другие иммуностимуляторы.

Иммунодепрессанты, угнетающие иммунные реакции организма, в основном используют в медицинской практике при трансплантации, терапии злокачественных новообразований и коррекции различных аллергических реакций. Основные представители – глюкокортикоиды-цитостатики-азатиоприн, меркаптопурин, противоопухолевые антибиотики и др. К этой группе можно отнести антигистаминные средства, используемые для купирования аллергических реакций. Последние вещества нашли применение и в ветеринарии.

Антигистаминные вещества входят в группу средств, объединенных по принципу противоаллергического действия. Аллергические состояния распространены очень широко. К ним относятся крапивница, экзема, сенная лихорадка, сывороточная болезнь, аутоиммунные заболевания и др.

Аллергии, являющиеся в своей основе патологически повышенными иммунными реакциями, возникают при попадании в сенсибилизованный организм антигена (аллергена). В ряде случаев гиперчувствительность развивается очень быстро – через несколько минут и продолжается часами (аллергическая реакция немедленного типа), в других – развивается через 8-12 ч и более (обычно спустя несколько дней) и длится неделями (аллергическая реакция замедленного типа).

Считают, что в развитии многих аллергических реакций немедленного типа большую роль играет освобождение из тучных клеток и базофилов гистамина, брадикинина, серотонина, простагландинов и других биологически активных веществ. При аллергиях замедленного типа обнаружены иные медиаторы аллергии: фактор,

угнетающий миграцию макрофагов или лимфоцитов, лимфотоксины, бластогенный фактор и др.

В развитии аллергий немедленного типа важное значение имеет гуморальный иммунитет и, в частности, антитела, которые являются продуктами В-лимфоцитов. Основная роль в развитии аллергий замедленного типа отводится клеточному иммунитету, реализуемому за счет Т-лимфоцитов.

При аллергии немедленного типа применяют препараты четырех групп:

- 1) средства, препятствующие освобождению из сенсибилизованных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ (адреналин, эуфиллин и др.);
- 2) средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами – противогистаминные средства (димедрол, дипразин, супрастин и др.);
- 3) средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока (адреналин, эуфиллин и др.);
- 4) средства, уменьшающие повреждение тканей (кортикостероиды и другие противовоспалительные средства).

При аллергии замедленного типа применяют в основном две группы препаратов:

- 1) средства, подавляющие иммуногенез, преимущественно Т-систему (кортикостероиды и алкилирующие или другие противоопухолевые средства);
- 2) средства, уменьшающие повреждение тканей (противовоспалительные средства стероидной и нестероидной структур).

1.9 Лекция №9 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология антимикробных препаратов»

1.9.1 Вопросы лекции:

1. Классификация антимикробных средств
2. Применение антимикробных препаратов при инфекционных заболеваниях
3. Применение антимикробных препаратов при инвазионных заболеваниях

1.9.2 Краткое содержание вопросов:

1. Классификация антимикробных средств

Лекарственные вещества, вызывающие гибель микробов или создающие неблагоприятные условия для их развития и размножения, называют противомикробными (антимикробными) средствами.

Противомикробные средства, губительно действующие на микробы, принято называть микробоцидными (coedo – убивать) (в зависимости от дифференциации микрорганизмов различают действие – вирусоцидное, бактерицидное, фуницидное и др.). А средства, прекращающие размножение микробов (задерживающие их рост и деление), называют микробостатическим (вирусостатическим, бактериостатическим, фунгистатическим и др.).

Механизмы противомикробного и противопротозойного действия разных лекарственных веществ очень различны. Они обусловлены физическими и химическими свойствами препарата, биологическими особенностями возбудителя и условиями среды, в которой он находится. Поэтому они будут рассмотрены при описании каждой группы веществ. В качестве общих закономерностей следует отметить, что все противомикробные вещества условно делят на три группы:

- 1) дезинфицирующие средства, применяемые для обеззараживания помещений, предметов, средств транспорта, одежды, выделений. Эти вещества применяют для уничтожения патогенной микрофлоры в окружающей среде;

2) антисептические средства, применяемые для обеззараживания кожи, слизистых оболочек, полостей тела, ран и соприкасающихся с ними тканей;

3) химиотерапевтические средства, применяемые для лечения инфекционных (инвазионных) заболеваний. Эти вещества используют для уничтожения возбудителей болезни в организме животного.

При назначении любых противомикробных веществ необходимо четко знать, для каких видов возбудителей они ядовиты, в каких концентрациях и дозах наиболее эффективны. Потому что любое вещество действует противомикробно лучше всего только на определенных возбудителей и только в определенных концентрациях. Если использовать заниженные концентрации возбудители не гибнут и в ряде случаев становятся резистентными. Если, наоборот, завысить концентрации, то возможно неблагоприятное влияние веществ (особенно химиотерапевтических) на организм животных.

Кроме того, необходимо помнить, что химиотерапевтические и антисептические средства наиболее эффективны в остром периоде заболевания, а не в хроническом. В остром периоде происходит более бурный обмен веществ в бактерийной клетке и в связи с этим усилен приток antimикробных средств. Но главное – в остром периоде максимально мобилизованы защитные силы организма, а в хроническом они истощены и ослаблены. Вот почему химиотерапевтические и антисептические средства следует применять как можно раньше, в начале заболевания, и лечить до полного выздоровления.

Многие противомикробные средства действуют противопаразитарно, т.е. губительно в отношении паразитов.

2. Применение антимикробных препаратов при инфекционных заболеваниях Дезинфицирующие вещества

Дезинфекция (от лат de – устранение, греч. Infectio -заражение) – это уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний в среде, окружающей человека и животных. Дезинфекция очень важное мероприятие в комплексе мер предупреждения и ликвидации инфекционных заболеваний, но она эффективна только при учете целого ряда условий. Прежде всего, имеет значение **выявление особенностей возбудителей заболевания**, угрожающих заражению. По чувствительности к дезинфицирующим веществам их делят на спорообразующие и не образующие спор.

Вторым важным условием является **выявление особенностей объекта обеззараживания**. Дезинфицируют помещения для животных, почву, навоз, воду, предметы ухода, спецодежду, тару, сырье животного происхождения, транспортные средства, помещения и оборудование предприятий пищевой и молочной промышленности и др. При дезинфекции каждого объекта необходимо его предварительно подготовить, чтобы создать наилучшие условия для проявления противомикробного действия дезинфицирующих веществ и для уничтожения всех возбудителей заболевания.

Следующим важным условием успешной дезинфекции является **учет среды**. Загрязнения всякого рода препятствуют проникновению дезинфицирующих веществ. Например, в почве на выгульной площадке животных патогенные бактерии проникают на несколько сантиметров и малодоступны для дезинфицирующих веществ; на металлических и пластмассовых предметах все они на поверхности, и их можно быстро уничтожить.

Учитывая все указанные условия, и выбирают соответствующее вещество.

Для дезинфекции используют щелочи, карбонаты, кислоты, препараты хлора, йода и формальдегида, сильные окислители, фенолы и крезолы, соли тяжелых металлов и ряд других веществ.

Антисептические средства

Антисептика (греч. anti – против, sepsis- гниение; противогнилостное влияние) – это уничтожение патогенных микроорганизмов на коже, слизистых оболочках и ранах животного.

Резкой границы между антисептиками и дезинфектантами провести нельзя, т.к. некоторые из них можно использовать и для дезинфекции, и как антисептики, тем не менее требования к ним различны.

Требования к антисептикам: они должны иметь хорошую бактерицидность, быть стойкими, не должны нарушать физиологические и биохимические процессы на месте воздействия и не отравлять животных.

При проведении антисептики основное значение имеют лекарственные вещества бактерицидного действия. Их применяют в концентрациях бактериолитических или бактериостатических. При этом первые используют, если есть возможность не только уничтожить имеющихся возбудителей, но и предупредить появление новых, а вторые – когда не устранен источник инфицирования.

В качестве антисептических средств используют раствор йода, спирт, антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, некоторые органические кислоты, крезолы, окислители, формалин и др.

Химиотерапевтические средства. Химиотерапевтическими веществами (chemo - химия, therapia - лечение) называются средства, избирательно действующие на микроорганизмы, вирусы, простейшие, гельминты и некоторые эктопаразиты. Избирательное химиотерапевтическое влияние происходит чаще всего потому, что препарат адсорбируется в возбудителе в количествах, более значительных, чем в тканях животного, или нарушает такие процессы метаболизма, которые крайне необходимы для жизни возбудителя и не имеют существенного значения для макроорганизма.

Применяют химиотерапевтические средства для лечения и профилактики инфекций, инвазий, а также для санации носителей возбудителей болезни индивидуальным и групповым способом.

Классифицируют химиотерапевтические средства на:

1. Антибиотики
2. Сульфаниламиды
3. Нитрофураны
4. Лекарственные краски
5. Препараты разных групп.

Антибиотики. Это биологически активные вещества, являющиеся продуктами жизнедеятельности различных организмов (грибов, бактерий, животных, растений) и обладающие способностью избирательно подавлять (убивать) микро- и паразитоорганизмы *in vitro* (в питательной среде) и *in vivo* (в организме больного).

Однако антибиотики вызывают и негативные эффекты: аллергия, дисбактериозы, нефротоксический, гепатотоксический и другие явления, а также развитие устойчивости у микрорганизмов.

При назначении антибиотиков учитывают следующее:

- 1) обязательно определять чувствительность микрорганизмов
- 2) начинать лечение как можно раньше
- 3) использовать достаточные терапевтические дозы
- 4) соблюдать курс применения препаратов (не менее 4-5 дней)
- 5) использовать сочетания синергидных препаратов
- 6) выбирать рациональные пути введения антибиотиков
- 7) знать сроки циркуляции препаратов в организме
- 8) учитывать побочные эффекты.

Сульфаниламидные препараты. Сульфаниламиды – первые химиотерапевтические антибактериальные средства, которые нашли применение в практической медицине и ветеринарии. Сульфаниламидными они называются потому, что в основе своего строения имеют парааминобензолсульфоновую (сульфаниловую) кислоту.

Сульфаниламиды подавляют жизнедеятельность многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: стрептококков, стафилококков, менингококков,

гонококков, бактерий кишечно-тифозно-дизентерийной группы и многих других, а также некоторых простейших, микоплазм, эймерий и крупных вирусов. Оказывают бактериостатическое действие. Бактерицидное действие проявляется в очень высоких концентрациях, не безопасных для макроорганизма.

Несмотря на то что основное фармакологическое свойство сульфаниламидов – их антимикробное действие, терапевтический эффект этих средств при инфекционных болезнях обеспечивается и целым рядом других факторов, возникающих в макроорганизме. Сульфаниламиды снижают повышенную реактивность организма, действуют жаропонижающе, противовоспалительно, противоаллергически, стимулируют процесс фагоцитоза и повышают устойчивость организма к токсинам.

Нитрофураны. Нитрофураны объединяют большую группу производных фурана, атом водорода которых в пятом положении замещен нитрогруппой.

Наиболее ценной особенностью нитрофуранов является широкий спектр противомикробного действия, при этом нитрофураны губительно влияют на многие микробы, устойчивые к сульфаниламидам и некоторым антибиотикам. В отличие от сульфаниламидов все нитрофураны малотоксичны для животных и очень медленно образуют фураноустойчивые расы микробов.

Механизм антимикробного действия нитрофуранов – блокирование клеточного дыхания микроорганизмов. Являясь акцепторами водорода, они конкурируют с флавиновыми ферментами, нарушают синтез нуклеиновых кислот, блокируя структурный ген ДНК, угнетают метаболизм пирувата, активность дегидрогеназ, альдолаз и транскетолаз, что отрицательно сказывается на энергетическом обмене микробной клетки, ее росте и размножении.

Применяют нитрофураны при лечении ран, ожогов и различных повреждений кожи, назначают местно в форме концентрированных растворов, мазей, присыпки; при лечении воспалений слизистых оболочек рта, носа, глотки, глаз, мочеполовых органов (растворы в чистом виде и в комбинации с противовоспалительными средствами); при септических заболеваниях, вызванных возбудителями, чувствительными к нитрофурановым соединениям (назначают внутрь и внутривенно).

К ним относятся: фурацилин, фуразолидон, фурадонин, фуразолин, фурагин и др.

Лекарственные краски. Органические краски давно известны как антимикробные вещества. Их широко используют в качестве антипротозойных средств, а также противомикробных и противовоспалительных.

В основе химиотерапевтического и химиопрофилактического влияния лежит действие на возбудителя непосредственно и через организм животного.

К ним относятся: флавакридина гидрохлорид, азидин, аминоакрихин, этакридина лактат, пироплазмин, гемоспоридин, бигумаль, наганин, энтеросептол, метиленовый синий, генцианвиолет, бриллиантовый зеленый, трипановый синий и др.

Препараты разных групп. Производные хиноксалина и оксихинолина. Препараты этой группы применяются в качестве химиотерапевтических и антисептических средств, т.к. они активны в отношении грамотрицательной и грамположительной микрофлоры: кишечной палочки, сальмонелл, протея, возбудителей газовой гангрены, некоторых грибов и многих других микроорганизмов, а также целого ряда простейших – трихомонад, лямблей и др. Практическое значение из этой группы имеют препараты, обладающие антимикробным и ростостимулирующим действием: хиноксидин, диоксидин, хинозол, энтеросептол, кислота оксолиниевая. **Производные нафтиридина.** Из этой группы препаратов практическое значение имеет кислота налидиксовая, обладающая антибактериальной активностью. Она эффективна при инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой: кишечной, дизентерийной, брюшнотифозной палочками, протеем. **Комбинированные химиотерапевтические препараты.** Необходимость использования комбинированных химиотерапевтических средств определяется двумя важнейшими задачами химиотерапии: уменьшением дозы

препарата, а следовательно, затрат на лечение и возникновение нежелательных побочных эффектов и снижением выработки устойчивости у патогенной микрофлоры к антимикробным препаратам, от чего продлевается срок их использования в клинике.

Условно комбинированные препараты подразделяют на средства резорбтивного действия и для местного применения. К препаратам резорбтивного действия относятся: ампиокс, бактрам, бисептол, косумикс, орипрайм, сульфатон, тримеразин, триметосул, олететрин и др. К препаратам местного действия – берлинетин, дезоксиfur, диметол, левомиксидин, мастисан А, Б и Е, мастин, септиметрин, мастицид, оксикорт, экзутер и др.

3. Применение антимикробных препаратов при инвазионных заболеваниях

Антигельминтными средствами (anti- против, helmins- червь) называются лекарственные вещества, применяемые для освобождения животного организма от гельминтов. В соответствии с особенностями строения, биологии и места паразитирования применяют разнообразные лекарственные вещества с различной фармакодинамикой и гельминтоцидностью.

Антигельминтные средства могут оказывать местное и резорбтивное действие. В первом случае препараты способствуют изгнанию паразитов из ЖКТ, во втором – вызывают гибель гельминтов (на разных стадиях развития), паразитирующих в органах и тканях. В настоящее время в ветеринарии разработан целый ряд антигельминтных препаратов, и некоторые из них, обладая широким спектром действия, могут оказаться эффективными для лечения большинства trematodозов и кишечных гельминтозов. Но многие инвазии, при которых гельминты паразитируют в тканях (в том числе цистицеркоз, эхинококкоз, филяриатозы и трихинеллез), в лучшем случае поддаются лишь частичному излечению. Большинство гельминтов – долгоживущие организмы со сложным жизненным циклом, поэтому лекарственная устойчивость паразитов пока еще не стала существенным фактором, ограничивающим эффективность лечения.

Раньше в качестве противоглистных средств в основном использовали продукты растительного происхождения: экстракт мужского папоротника, цитварную полынь и добываемые из нее сапонин, хенодиевое масло и др.

В последнее время найдены новые синтетические вещества, обладающие высокой противоглистной активностью и более безопасны в применении.

В связи с этим ряд старых препаратов (хенодиевое масло, сапонин, экстракт мужского папоротника, четыреххlorистый углерод, гексилрезоцин и др.) исключены из номенклатуры лекарственных средств, а некоторые (тимол, сера, цветки полыни, семена тыквы, цветки пижмы и др.) используются весьма ограниченно.

Современные противоглистные средства делятся на группы соответственно их преимущественному действию на различные классы гельминтов (противонематодозные, противоцестодозные, противотрематодозные). Выделяют также специальную группу препаратов при внекишечных гельминтозах (хлоксил, дитразин и др.). Некоторые препараты эффективны в отношении гельминтов нескольких классов.

По химической структуре синтетические противоглистные препараты являются производными этианоламина:

Нафтамон – антигельминтный препарат, который вызывает контрактуру мускулатуры паразитов. Применяется при лечении аскаридоза, анкилостомидоза, энтеробиоза, трихоцефалеза. Способ применения – внутрь;

Дифезил – антигельминтный препарат, производное нафтамона. Применяется при лечении трихоцефалеза. Способ применения – внутрь.

Производныеベンзилимидазола:

Мебендазол (вермокс) – антигельминтный препарат, который нарушает у гельминтов активность микротубулярной системы клеток кишечного канала, дезорганизует их функцию, тормозит транспорт секреторных и всасывание питательных веществ, вызывает необратимую дегенерацию кишечного канала и гибель гельминтов. Применяется при энтеробиозе, трихоцефалезе, аскаридозе, анкилостомидозе,

стронгилоидозе, тениозе и комбинированных инвазиях, вызываемых вышеуказанными гельминтами. Способ применения — внутрь.

Производные имидазотиазола:

Левамизол (декарис) — антигельминтный препарат, который ингибирует фумаратредуктазу мышечной ткани, блокирует передачу импульсов в нервных ганглиях и парализует мышечную систему гельминтов. Применяется при аскаризиде, анкилостомидозе. Способ применения — внутрь.

1.10 Лекция №10 (2 часа).

Тема: «Фармакологическая регуляция воспалительного процесса»

1.10.1 Вопросы лекции:

1. Механизм воспаления
2. Средства, стимулирующие воспаление
3. Нестероидные противовоспалительные средства
4. Стероидные противовоспалительные средства

1.10.2 Краткое содержание вопросов:

1. Механизм воспаления

Термин воспаления возник в древние времена; он выражает мысль о связанности этого процесса с пламенем или повышением температуры пораженного участка тела.

Воспаление — один из самых распространенных патологических процессов. Его имеют в своей основе многие заболевания с весьма разнообразной клинической картиной.

Воспаление представляет собой комплексную реакцию организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергические, физические и химические агенты.

Воспаление встречается у всех представителей животного мира. При воспалении, как и при любом патологическом процессе, наблюдают как собственно патологические изменения (нарушение функции и структуры ткани), так и защитные, приспособительные явления, обеспечивающие восстановление нарушенных функций.

Воспаление протекает в определенных тканях, т.е. имеет как бы местный характер, однако, интенсивность процесса, его характерные особенности обуславливаются общим состоянием организма и прежде всего центральной нервной системы.

ЦНС совместно с подчиненной ей эндокринной системой осуществляют комплекс сложных защитных мероприятий (усиление кровообращения, увеличение доставки кислорода, выброса лейкоцитов, выработка гормонов и других веществ).

Со времен работ И.И.Мечникова, воспаление рассматривается как защитная реакция организма, однако, избыточное и длительное воспаление приводит к весьма неблагоприятным последствиям, нарушая деятельность органа и ухудшая состояние всего организма. Исходя из этого, естественно, что помимо этиологической терапии, большое практическое значение имеет изыскание возможных путей рационального подавления процесса воспаления. В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологических состояний.

Воспаление развивается при повреждении клеток любой ткани и стенок кровеносных капилляров, вызванных самыми разнообразными причинами. Первоначальным пусковым механизмом всякого воспаления являются различные формы повреждения клеток. Вслед за этим происходит расширение капилляров с увеличением их

проницаемости для жидкой части крови и лейкоцитов, а затем наступает размножение клеток ткани.

Внешние признаки воспаления обнаруживаются в виде красноты, припухлости, жара, болезненности и нарушения функции. Краснота обусловлена расширением кровеносных капилляров, припухлость является следствием выхода из кровеносного русла в ткань жидкой части крови, называемой экссудатом. Одновременно с этим возникает боль как следствие раздражения нервных окончаний в результате гипоксии, сдавливания и воздействия химических веществ, образовавшихся в тканях. Повышение температуры в очаге воспаления отражает степень усиления всех видов обмена веществ или, образно говоря, «химический пожар» клеток. При воспалении специфическая функция ткани ослабевает или прекращается, так как ткань переключается на ликвидацию повреждающего агента и его последствий, а также последующего восстановления целостности ткани. При сильной степени асептического воспаления и любом бактериальном воспалении наступает выход (миграция) лейкоцитов в ткани, что внешне проявляется образованием гноя.

При воспалительной реакции проявляется комплекс различных активных веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов воспаления. Главными из них являются ацетилхолин, гистамин, серотонин, брадикинин и др. Универсальным лечебным средством, снижающим скорость образования медиаторов воспаления и их активности, является холод. В связи с этим холод во всех доступных видах применяется при любом воспалении. В начале периода воспаления, особенно при аллергическом воспалении, весьма эффективны противогистаминные средства, а также местные анестетики и сосудосуживающие вещества.

2. Средства, стимулирующие воспаление

К препаратам, стимулирующим воспалительный процесс, относятся:

1. Рефлекторные стимуляторы, действующие с кожи и слизистых оболочек

Эти вещества используются для получения так называемого отвлекающего действия при болях в суставах, мышцах, внутренних органах. Это происходит в силу торможения ранее имеющегося раздражения вегетативных центров в боковых рогах спинного мозга более сильными импульсами, приходящими в спинной мозг от раздражения кожи. В результате этого прекращается болезненный рефлекс на внутренний орган, следствием чего является расслабление спазма гладких мышц с последующим улучшением циркуляции крови и устранением гипоксического и механического раздражения нервов, а также восстановление обменных процессов в органе. Другая составная часть механизма уменьшения боли состоит в том, что более сильное возбуждение, образовавшееся в коре головного мозга от раздражения кожи, тормозит ранее существовавший очаг возбуждения по принципу «внешнего торможения» или торможения слабого раздражения новым сильным раздражением.

По принципу рефлекторного стимулирования действуют вкусовые и горькие вещества, многие отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные, парфюмерные средства, а также различные физиотерапевтические и гимнастические процедуры.

Все средства, раздражающие кожу и слизистые оболочки, вызывают расширение сосудов, а при сильном раздражении происходит увеличение проницаемости сосудов и образование первых стадий воспаления. Такая реакция допустима на коже, а на слизистых оболочках она вызывает образований эрозий и даже глубоких язв с последующим длительным воспалением. В связи с этим раздражающие средства на слизистые оболочки должны применяться в умеренных концентрациях, оказывающих лишь легкие и средние степени раздражения.

Препараты:

1. Семя горчицы – *Semen Sinapis* – с лечебной целью применяют не чистое масло, а порошок семян горчицы. Тесто из семян горчицы, нанесенные на кожу, вызывает раздражение чувствительных нервных окончаний. Следствием этого является местная

гипертермия, а рефлекторно в органах, соответствующих проекций, усиливается противовоспалительная реакция организма. Применяют семя горчицы в форме горчичников (горчичное тесто) наружно как раздражающее средство при воспалениях во внутренних органах, в частности при плевритах и воспалениях легких.

2. *Масло терпентинное – Oleum Terebinthinae*. Раздражение чувствительных нервных окончаний кожи при действии скипиадара рефлекторно вызывает комплекс физиологических изменений в организме, наиболее важным из которых является ослабление боли и улучшение кровообразования. Скипиадар зарекомендовал себя как противовоспалительное и умеряющее боль средство при многих формах острых воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Как отхаркивающее, антисептическое и противовоспалительное средство скипиадар прописывают при заболеваниях дыхательных путей и легких.
3. *Раствор амиака – Solutio Ammonii caustici* – применяют наружно в качестве раздражающего средства для рефлекторного уменьшения болей в желудке, кишечнике и дыхательных путях.
4. *Препараты ртути – мазь ртутная серая Unguentum Hydrargyri cinerei, двуiodистая ртуть Hydrargyri diiodidum, белая осадочная ртуть Hydrargyri amidochloridum*. Местное действие солей металлов связано с денатурацией белков. Образующиеся при этом альбуминаты могут быть плотными и рыхлыми. В первом случае на поверхности ткани образуется пленка, ткань уплотняется, воспаление уменьшается. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Крайним выражением является прижигающее действие солей металлов.

3. Нестероидные противовоспалительные средства

Противовоспалительные средства по химическому строению принято подразделять на стероидные и нестероидные.

К **нестероидным** соединениям, обладающим противовоспалительной активностью, относятся следующие группы веществ:

- производные салициловой кислоты;
- производные никотиновой кислоты
- производные пиразолона
- производные уксусной кислоты др.

Нестероидные противовоспалительные средства оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Противовоспалительные свойства нестероидных средств связывают с их антагонизмом в отношении медиаторов воспаления.

Производные салициловой кислоты. Салицилаты обладают противоревматическими свойствами. Они не влияют на возбудителей ревматизма, но они обладают неспецифическими противовоспалительными свойствами и усиливают функцию защитной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего увеличивается в крови содержание противовоспалительных гормонов. Наиболее часто используют кислоту ацетилсалициловую Acidum acethylsalicilicum, натрия салицилат Natrii salicylas, салициламид Salicylamidum и метилсалицилат Methylis salicylas.

Производные никотиновой кислоты. Никотиновые препараты являются специфическими сосудистыми средствами. Они вначале спазмотически сокращают отдельные мелкие сосуды, а затем умеренно расширяют их. Никотиновая кислота Acidum nicotinicum, никотинамид Nicotinamidum.

Производные пиразолона. Производные пиразолона уменьшают проницаемость капилляров, повышают устойчивость, что препятствует развитию воспалительной реакции. Из них широкое применение получили амидопирин Amidopyrinum, анальгин Analginum и бутадион Butadiionum.

Производные уксусной кислоты. Обладают выраженным противовоспалительным действием, что используют при острых и хронических полиартритах, невритах, ревматоидных заболеваниях. Индометацин Indometacinum, Сулиндак Sulindac, Диклофенак Diclofenac.

4. Стероидные противовоспалительные средства

К *стериоидным* противовоспалительным средствам относятся глюокортикоиды. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Hormonum adrenocorticotropicum показан при некоторых ревматических воспалениях. Кортизона ацетат Cortisoni acetas применяют при артритах, дерматитах, пневмониях, абсцессах легких и т.д. Гидрокортизон Hydrocortisonum активнее кортизона по противовоспалительному действию. Преднизолон Prednisolonum активнее кортизона в 10 раз. Дексаметазон Dexametasonum в 50 раз противовоспалительное действие выше, чем у кортизона.

1.11 Лекция №11 (2 часа).

Тема: «Фитофармакология»

1.11.1 Вопросы лекции:

1. Фитофармакология как наука
2. Действующие вещества и фармакологические свойства лекарственных растений

1.11.2 Краткое содержание вопросов:

1. Фитофармакология как наука

Фитофармакология – одна из фармацевтических наук, всесторонне и комплексно изучающая лекарственные растения, лекарственное сырье растительного и животного происхождения, а также продукты их первичной переработки.

В настоящее время используется свыше 6 тысяч наименований лекарственных средств, из которых 40 % - растительного происхождения.

Средства растительного происхождения обладают рядом преимуществ:

1. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения организмом переносятся лучше синтетических и дают меньше нежелательных побочных эффектов.
2. Биологически активные вещества растительной клетки имеют много общего в своем строении с веществами, образующимися в клетках животных и человека. Следовательно, они лучше усваиваются и легко подвергаются биохимическому разрушению в организме.
3. Сочетание в лекарственном растении разнообразного количества основных и сопутствующих биологически активных веществ обеспечивает успешное комплексное лечение.
4. Располагает к лечению растениями несложная технология приготовления в домашних условиях чаёв, настоев, отваров, напаров, а также доступная форма процедур для лечения – ванны, примочки, припарки, ингаляции.
5. Возможность осуществлять сбор некоторых необходимых дикорастущих лекарственных растений или выращивать их на приусадебных участках тоже способствует высокой заинтересованности в фитотерапевтическом методе лечения.

Недостатки:

- В растениях также встречаются кумулятивные вещества, накапливающиеся в организме при длительном применении и оказывающие нежелательное побочное действие.
- Многие из природных соединений (*алкалоиды, сердечные гликозиды, кумарины* и др.) имеют высокую фармакологическую активность и требуют особого внимания при применении. Передозировка их недопустима.
- трава горицвета, термопсиса, лист наперстянки и ландыша - лишь в виде лекарственных форм, изготовленных из этого сырья, т.е. в чистом виде не применяются.

В задачи фитофармакологии входят:

1) изучение лекарственных растений как источников биологически активных веществ.

С этой целью изучают химический состав растений, биосинтез важнейших веществ; динамику их накопления в растении; влияние факторов окружающей среды и способов культивирования на изменение их химического состава и т.д.;

2) изучение ресурсов лекарственных растений.

Изучают лекарственные растения в природных условиях, выявляют места массового их произрастания, устанавливают размеры зарослей, потенциальные и эксплуатационные запасы используемых частей растений. На основании данных ресурсоведческих исследований разрабатывают научно обоснованные ежегодные и перспективные планы заготовок лекарственного растительного сырья. Знание динамики накопления фармакологически активных веществ дает возможность регламентировать сроки и способы сбора, сушки и хранения лекарственного сырья;

3) нормирование и стандартизация лекарственного сырья.

С этой целью ученые — специалисты в области фармакогнозии — разрабатывают проекты нормативной документации (проекты государственных стандартов, фармакопейных статей, фармакопейные статьи предприятий, инструкции по заготовке, хранению и сушке и т.д.). В процессе этой работы совершенствуются методы определения подлинности и доброкачественности сырья;

4) изыскание новых лекарственных средств растительного происхождения с целью пополнения и обновления ассортимента лекарственных средств, создания более эффективных лекарственных препаратов.

Основными объектами изучения фитофармакологии являются лекарственные растения (ЛР). Растения называют *лекарственными* (*Planthaе medicinales*), если они содержат биологически активные вещества (БАВ) и в определенном, установленном порядке разрешены к использованию в медицине и ветеринарии.

Таких растений в России около 300. Все они включены в *Государственный реестр лекарственных средств*. (1996 год).

В 1996 году впервые был издан *Государственный регистр лекарственных средств России*, в который вошли, среди прочих лекарственных средств, растительное сырье и фитопрепараты.

Растения, разрешенные к применению с целью лечения уполномоченными на то органами соответствующих стран, получили название *официальных* (от латинского officina – аптека). Главнейшие из официальных растений, как правило, включаются в Государственные фармакопеи. Такие растения называются *фармакопейными*. Лекарственные растения служат источником получения лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) - это высушенные или свежесобранные целые лекарственные растения или их части, которые используют в качестве лекарственных средств или как сырьевые источники для их изготовления.

Лекарственное средство (ЛС) растительного происхождения - это средство, обладающее определенным фармакологическим эффектом, разрешенное в установленном порядке к применению в лечебных, профилактических или диагностических целях (для фитотерапии и фитопрофилактики).

Непосредственно в качестве лекарственных средств применяется лишь часть официальных видов растений. Значительно большая часть их используется для переработки с целью выделения индивидуальных веществ и получения фитопрепаратов.

Фитотерапия и фитопрофилактика- это использование лекарственных растений для лечения и предупреждения заболеваний.

2. Действующие вещества и фармакологические свойства лекарственных растений.

Действующие или фармакологически активные вещества – биологически активные вещества, обеспечивающие терапевтическую ценность лекарственного растительного сырья. Они могут изменять состояние и функции организма, проявлять профилактическое, диагностическое или лечебное действие. Могут использоваться в виде субстанции в производстве готовых лекарственных средств.

Сопутствующие вещества - условное название продуктов метаболизма, которые присутствуют в ЛРС совместно с БАВ. Они могут действовать на живой организм позитивно или негативно, влиять на экстрактивность, фармакокинетику действующих веществ.

Все вещества растительного происхождения с точки зрения терапевтической активности можно условно подразделить на 4 группы:

1. Фармакологически активные вещества – вещества с одинаковой терапевтической активностью в чистом виде и в виде экстракта.

Например, *Антрахиноны* – экстракт сенны, сеннозиды;

Алкалоиды - экстракт красавки, гиосциамин;

Сердечные гликозиды – экстракт ландыша, конваллатоксин.

2. Вещества, частично влияющие на активность – вещества, у которых в чистом виде терапевтическая активность ниже, чем в составе экстракта.

Например, *Флавоноиды* – экстракт боярышника;

Арбутин – экстракт толокнянки;

Гиперицин – экстракт зверобоя;

Алкалоиды - экстракт чистотела.

3. Вещества – маркеры. Вещества, которые являются специфическими для определенных видов, родов или семейств и позволяют их идентифицировать.

Например, *Панаксозиды* – экстракт женьшеня;

Валепотриаты – экстракт валерианы;

Эхинакозид - экстракт эхинацеи;

Розмариновая кислота – экстракт шалфея.

4. Широко распространенные вещества (вещества космополиты). Вещества, которые присутствуют почти во всех растениях.

Например, *Кумарины* – умбеллиферон;

Фенолокислоты – хлорогеновая и кофейная кислоты;

Стероиды – фитостерол;

Витамины – аскорбиновая кислота;

Крахмал

2. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

2.1 Лабораторная работа №1 (2 часа).

Тема: «Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных форм, применяемых в ветеринарии»

2.1.1 Цель работы: охарактеризовать практическую значимость каждой лекарственной формы и дать врачебно-клиническую оценку путей введения лекарственных средств.

2.1.2 Задачи работы:

1. Изучить материал по лекарственным формам, применяемым в ветеринарной практике, технологии их приготовления и схемам выписывания в рецептах.
2. Определять выбор способа введения ЛС с учетом клинического состояния животного.

2.1.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных форм, применяемых в ветеринарии»

2.1.4 Описание (ход) работы:

Дать обзор материала по лекарственным формам, применяемым в ветеринарной практике. Охарактеризовать практическую значимость каждой формы, технологии ее приготовления и схемы выписывания в рецептах. Провести врачебно-клиническую оценку путей введения лекарственных средств, выбор способа введения с учетом клинического состояния животного.

Контрольные задания к твердым лекарственным формам:

Задание №1 Выписать корове простой не разделенный на дозы порошок йодоформа (10,0 г) для наружного применения.

Задание №2. Выписать сложный недозированный порошок, состоящий из норсульфазола, стрептоцида и сульфадимезина по 2,5 г, бензилпенициллина 250 000 ЕД.

Задание №3. Выписать собаке кислоту ацетилсалициловую в порошке на 6 приемов по 0,5 г в каждом.

Задание №4. Выписать теленку присыпку из йодоформа и ксероформа по 30,0 г.

Задание №5 Выписать собаке 20 таблеток преднизолона по 0,05 г в каждой.

Задание №6 Выписать теленку 6 таблеток «Цитрамон».

Задание №7 Выписать теленку 50 драже «Ундинит».

Задание №8 Выписать в форме драже аскорбиновую кислоту в дозе 0,05 г норкам на 100 приемов.

Задание №9 Выписать собаке 100,0 г гранул натрия парасинонимата.

Задание №10 Выписать теленку сбор, состоящий из цветов ромашки, листьев мальвы и корней алтея по 15,0 г каждого.

Задание №11 Выписать теленку сбор, состоящий из 30,0 г травы золототысячника и 35,0 г травы полыни.

Задание №12 Выписать собаке 10 пилуль, содержащих по 0,1 г порошка листьев наперстянки.

Задание №13 Выписать корове камфору в дозе 5,0 г в форме пилуль. По 1 пилюли 2 раза в день.

Задание №14 Выписать лошади болюс, содержащий 15,0 г порошка сабура.

Задание №15 Выписать лошади 3 болюса, состоящие из этазола (10,0 г) и танина (15,0 г).

Задание №16 Выписать собаке 30 г касторового масла в желатиновых капсулах. Содержание масла в одной капсуле 5,0 г.

Задание №17 Выписать собаке 20 порошков, содержащих по 0,1 г бромкамфоры и 0,05 г хинидина сульфата в желатиновых оперкулированных капсулах.

Контрольные задания к мягким лекарственным формам:

Задание №1. Выписать свиные кашку, содержащую тетрациклин (2,0г на прием), на 6 приемов.

Задание №2. Калия бромид -5,0г., трава горицвета весеннего - 2,0 г. Кашка овце на три приема.

Задание №3 Выписать корове 100,0г 20%-ной ихтиоловой мази. Наносить на область сустава 2 раза в день.

Задание №4 Выписать жеребенку 30,0г мази поверхностного действия, содержащей 1,0г ксероформа и 5,0г цинка оксида.

Задание №5 Выписать собаке 20,0г цинкосалициловой пасты.

Задание №6 Выписать 50,0г пасты, содержащей 20% йодоформа.

Задание №7 Выписать корове 120,0г линимента, состоящего из хлороформа, масла камфорного и терпентинного поровну.

Задание №8 Выписать собаке 30,0г линимента, содержащего 5,0 г камфоры и 25,0 г линимента летучего

Задание №9 Выписать собаке 10 суппозиториев с содержанием ихтиола по 0,2 в каждом.

Задание №10 Выписать теленку 10 свечей с содержанием в каждой по 0,01г экстракта белладонны и 0,2г танина.

Задание №11 Выписать жеребенку 50,0г простого свинцового пластиря.

Задание №12 Выписать теленку сложный свинцовый пластырь длиной 15 см, шириной 5 см.

Контрольные задания к жидким лекарственным формам:

Задание №1. Выписать 800 мл раствора фурацилина для обработки гнойной раны у коровы в концентрации 1:5000

Задание №2. Выписать глазные капли для коровы раствор борной кислоты 2%-ной концентрации 15 мл.

Задание №3 Выписать 5 мл раствора гексенала для курицы (масса 2 кг) из расчета 0,1 г/кг. Вводить ректально.

Задание №4 Натрия сульфат, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид - по 1,0 г. Внутрь в форме раствора собаке из расчета по 1 ст. ложке 2 раза на 6 дней.

Задание №5 Выписать овце эфедрина гидрохлорид на 4 под кожных введения в форме ампулированного раствора из расчета по 0,02 г препарата на инъекцию. Форма выпуска - ампула, содержащая 5%-ный раствор эфедрина гидрохлорида 1 мл.

Задание №6 Кофеин-бензоат натрия - 3,0 г Внутривенно корове на 20%-ном растворе глюкозы в количестве; 200 мл.

Задание №7 Выписать теленку слизь из семян льна 300,0 мл.

Задание №8 Выписать теленку слизь крахмала 100 мл.

Задание №9 Выписать собаке 180 мл микстуры, состоящей из настоя травы горицвета (1:30), добавить 3% натрия бромида и кодеина фосфата 0,05г на прием. Принимать по 1 ст. ложке.

Задание №10 Выписать овце 200 мл микстуры из расчета на прием: порошка корня ипекакуаны 1,0г. кодеина фосфата 0,1г; формообразующее -вода. Принимать 1 ст. ложке.

Задание №11 Выписать ягненку эмульсию из семян конопли на 3 приема, 100 мл на прием.

Задание №12 Выписать собаке эмульсию из рыбьего жира в дозе 100,0 г на один прием.

Задание №13 Выписать корове настой из травы пастушьей сумки 800 мл. (1:10).

Задание №14 Выписать теленку настой из листьев шалфея 400 мл (1:10).

Задание №15 Выписать отвар дубовой коры для теленка в соотношении 1:10 из расчета 10,0г коры на прием, всего на 3 приема.

Задание №16 Отвар корня алтайского 1:20 - 200 мл лошади на 1 прием.

2.2 Лабораторная работа №2 (2 часа).

Тема: «Лекарственные средства, применяемые для общей и местной анестезии»

2.2.1 Цель работы: изучить особенности действия лекарственных средств для общей и местной анестезии на животных различных видов.

2.2.2 Задачи работы:

1. Изучить наркоз крупного и мелкого рогатого скота
2. Изучить наркоз лошадей
3. Изучить наркоз свиней
4. Изучить наркоз собак и кошек
5. Изучить наркоз птиц
6. Изучить анестезию животных

2.2.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Лекарственные средства, применяемые для общей и местной анестезии»

2.2.4 Описание (ход) работы:

Обзор средств, применяемых для общей и местной анестезии, миорелаксации, а также составляющих группу наркотических анальгетиков. Особенности действия на животных различных видов. Побочные эффекты.

Выбор препарата, его лекарственной формы и путей введения в зависимости от вида и возраста животного, характеристика длительности хирургического вмешательства, состояния сердечно-сосудистой системы, крови, аппарата дыхания, пищеварения и почек. Примедикация и литические «коктейли».

2.3 Лабораторная работа №3 (2 часа).

Тема: «Способы фармакокоррекции стрессов у животных»

2.3.1 Цель работы: рассмотреть основные этапы стрессорных изменений в организме и возможные способы фармакопroteкции и фармакокоррекции стрессов.

2.3.2 Задачи работы:

1. Изучить основные этапы стрессорных изменений в организме
2. Изучить стресс-протекторы
3. Изучить адаптогены

2.3.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Способы фармакокоррекции стрессов у животных»

2.3.4 Описание (ход) работы:

Обзор фармакологических средств способных ослабить или блокировать нейрогенные механизмы стресса (нейролептики, транквилизаторы, седативные средства), повысить общую резистентность организма к стрессам (адаптогены), устранять возникающий при стрессах дефицит биологически активных и питательных веществ в организме (витамины, микроэлементы, глюкоза и др.), предотвращать вторичные осложнения, обусловленные патогенной и условно-патогенной микрофлорой (антибиотики и другие химиотерапевтические средства) и нарушениями эндокринной

регуляции физиологических процессов (гормональные препараты). Показания и противопоказания к применению.

Особенности применения фармакологических средств при стрессах, связанных с нарушениями зоосоциальной иерархии в стаде (формирование групп животных, дополнения их новыми особями, возрастные пересортировки, перемещение из одной зоны в другую и т.д.) зооветеринарными обработками (мечение, вакцинация, ампутация хвостов, крыльев, обеззараживание и т.д.) и транспортировкой животных.

2.4 Лабораторная работа №4 (2 часа).

Тема: «Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии лихорадочных состояний»

2.4.1 Цель работы: изучить механизм теплорегуляции, его нарушения и возможные способы фармакокоррекции.

2.4.2 Задачи работы:

1. Изучить механизм теплорегуляции, его нарушения
2. Изучить фармакокоррекцию лихорадочных состояний

2.4.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии лихорадочных состояний»

2.4.4 Описание (ход) работы:

Значение гипертермии при патологии. Сопутствующие при гипертермии явления в организме Обзор препаратов, обладающих жаропонижающим действием. Особенности их жаропонижающего, анальгетического и противовоспалительного действия. Выбор препаратов, показания и противопоказания к их применению в зависимости от вида животных, характера и тяжести болезни, стадии лихорадки, состояния больного.

Осложнения и побочные эффекты от жаропонижающих средств.

2.5 Лабораторная работа №5 (2 часа).

Тема: «Фармакологическая регуляция воспалительного процесса»

2.5.1 Цель работы: изучить сущность воспаления, его роль в патологии и возможные пути воздействия на интенсивность воспаления с помощью фармакологических средств.

2.5.2 Задачи работы:

1. Изучить сущность воспаления, его роль в патологии
2. Изучить фармакостимуляция воспаления и ее механизмы
3. Изучить лекарственное торможение воспалительного процесса

2.5.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Фармакологическая регуляция воспалительного процесса»

2.5.4 Описание (ход) работы:

Фармакостимуляция воспаления и ее механизмы: местный сосудорасширяющий эффект, рефлекторные влияния с кожных рецепторов на внутренние органы, изменения гормонального статуса в организме, действие продуктов распада раздражаемых тканей.

Обзор препаратов, стимулирующих воспалительный процесс (горчица, масло терпентинное, раствор аммиака, препараты ртути и др.). Показания и противопоказания к их применению при заболеваниях бронхов и легких, кишечника, суставов, мышц и сухожилий.

Лекарственное торможение воспалительного процесса и показания к его осуществлению. Виды воспалительных эффектов. Обзор противовоспалительных средств, показания и противопоказания к их применению при различных заболеваниях животных. Препараты: производные пиразолона, салициловой, уксусной, пропионовой, антраксиловой и никотиновой кислот, оксианы, кальция хлорид, АКТГ, кортикостероиды и др. Противовоспалительное влияние некоторых витаминов и химиотерапевтических средств.

2.6 Лабораторная работа №6 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на тонус сосудов и основные функции миокарда»

2.6.1 Цель работы: изучить кардиологическое и антиаритмическое влияние фармакологических средств.

2.6.2 Задачи работы:

1. Изучить лекарственные средства при болезнях сердечно-сосудистой системы

2.6.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на тонус сосудов и основные функции миокарда»

2.6.4 Описание (ход) работы:

Основные расстройства в организме при недостаточности сердечной деятельности и нарушениях сердечного ритма (снижение диуреза, отеки, водянки, вторичные заболевания легких, печени), их механизм и последствия.

Клиническая фармакология антиаритмиков, бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов. Особенности препаратов по характеру изменения фаз сердечного цикла, генерации возбуждения, скорости его распространения по миокарду и проводящей системе сердца, влиянию на коронарные сосуды и на энергообеспечение мышечного сокращения. Показания и противопоказания к применению сердечных гликозидов, камфоры, кофеина, адреналина, новокаинамида и других препаратов. Клинические проявления кумуляции при длительном применении сердечных гликозидов. Врачебный контроль по предотвращению кумуляции.

Нарушения тонуса сосудов и способы коррекции систолического кровяного давления. Лекарственные средства, повышающие и понижающие тонус сосудов. Выбор препаратов для коррекции.

2.7 Лабораторная работа №7 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на систему гемостаза»

2.7.1 Цель работы: изучить антикоагулянты и прокоагулянты прямого и непрямого действия.

2.7.2 Задачи работы:

1. Изучить механизм свертывания крови

2. Изучить средства, понижающие свертывание крови

3. Изучить средства, способствующие свертыванию крови

2.7.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на систему гемостаза»

2.7.4 Описание (ход) работы:

Механизм свертывания крови и его нарушения при патологиях. Обзор антикоагулянтов и прокоагулянтов прямого и непрямого действия.

Особенности их влияния на свертывающую и противосвертывающую системы крови. Активаторы тромборазрушения (фибринолитики) и эндогенного тромболизиса (тромболитикн), стимуляторы выброса активатора фибринолиза из тканей, ингибиторы фибринолиза. Особенности клинического применения веществ, ускоряющих свертывание крови.

2.8 Лабораторная работа №8 (2 часа).

Тема: «Фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях дыхательных путей и легких»

2.8.1 Цель работы: изучить клиническую оценку противокашлевых средств.

2.8.2 Задачи работы:

1. Изучить патологии дыхательных путей и легких

2. Изучить фармакокоррекцию при их патологиях.

2.8.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях дыхательных путей и легких»

2.8.4 Описание (ход) работы:

Наиболее типичные респираторные заболевания у сельскохозяйственных животных. Основные патогенетические механизмы бронхитов и пневмоний, возможные способы воздействия на них фармакологическими средствами.

Место и роль бронхолитиков, стабилизаторов мембран тучных клеток, глюкокортикоидов и отхаркивающих лекарственных средств в этиотропной терапии при респираторных заболеваниях. Обзор лекарственных средств и особенности их влияния на секрецию бронхиальных желез, вязкость секрета, гладкую мускулатуру бронхов, микробную обсемененность бронхиальной слизи и воспалительного экссудата. Показания к применению.

Кашлевой рефлекс и его роль в патологии дыхательных путей. Клиническая оценка противокашлевых средств. Выбор препаратов для терапии и показания к их применению.

2.9 Лабораторная работа №9 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на функциональное состояние органов пищеварения»

2.9.1 Цель работы: изучить лекарственные средства, влияющие на функциональное состояние органов пищеварения.

2.9.2 Задачи работы:

1. Изучить патологии желудочно-кишечного тракта и печени

2. Изучить фармакокоррекция основных болезней пищеварительной системы

2.9.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Клиническая фармакология препаратов, влияющих на функциональное состояние органов пищеварения»

2.9.4 Описание (ход) работы:

Типичные расстройства пищеварения у сельскохозяйственных животных и их последствия. Клиническая фармакология антацидных препаратов.

Врачебные показания стимуляции моторной функции желудка и кишечника и выбор препаратов, обладающих руминаторными и слабительными действиями в зависимости от их фармакодинамики, причины и патогенез дисфункций Клиническая фармакология холиномиметических антихолинэстеразных и слабительных средств.

Клинические случаи необходимости применения средств, ослабляющих моторную функцию желудочно-кишечного тракта. Клиническая фармакология препаратов, действующих на рецептивное поле моторных рефлексов (вяжущие, обволакивающие, мягчительные, улучшающие трофику, регенерацию и слизеобразование).

Фармакостимуляция аппетита и переваривающей активности пищеварительных соков. Выбор препаратов для этих целей. Показания к применению горечей и других средств, улучшающих пищеварение. Ферментные препараты индивидуального и группового назначения. Желчегонные средства, гепатопротекторы и ингибиторы протеолиза. Выбор препаратов по клиническим показаниям.

2.10 Лабораторная работа №10 (2 часа).

Тема: «Клиническая фармакология витаминов и корректоров метаболизма»

2.10.1 Цель работы: рассмотреть обзор важнейших групп витаминов по их роли в организме.

2.10.2 Задачи работы:

1. Изучить нарушения витаминного обмена

2. Изучить фармакокоррекцию а-, гипо-, и гипервитаминозов

2.10.3 Перечень приборов, материалов, используемых в лабораторной работе:

1. Методическое указание по теме «Клиническая фармакология витаминов и корректоров метаболизма»

2.10.4 Описание (ход) работы:

Гипо- и авитаминозы, как причина торможения роста и продуктивности животных, их высокой заболеваемости и падежа. Потребность в витаминах при экстремальных состояниях. Обзор важнейших групп витаминов по их роли в организме. Выбор способов витаминопрофилактики и витаминотерапии. Взаимодействия витаминов в организме. Преимущества поливитаминных комплексов перед монопрепаратами. Клинические случаи гипервитаминозов. Сочетаемость витаминных препаратов с микроэлементами и антибиотиками.

Лекарственные средства, влияющие на метаболизм, препараты нуклеотидов, аминокислот, ненасыщенных жирных кислот, содержащие железо, фосфор и др. Показания к применению.