

ние принципа дозирования при лечении β -адреноблокаторами. Также необходимо учитывать, что токсическое действие β -адреноблокаторов может усиливаться при таких сопутствующих заболеваниях, как бронхиальная астма, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии, эпилепсия, гиперкинезы, язвенный колит и язвенная болезнь желудка, тиреотоксикоз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет. Кроме заболеваний, указанных выше, также нежелательно назначать β -адреноблокаторы при заболеваниях печени и почек. Так, метопролол следует с осторожностью назначать пациентам с гиперфункцией щитовидной железы, а небиволол — при почечной недостаточности, аллергии, псориазе, сахарном диабете. Пропранолол не следует использовать пациентам, страдающим депрессией. По согласованию с лечащим врачом необходима коррекция доз этого препарата при лечении больных с ИБС (учитывая угнетение β -адреноблокаторами сократительной функции сердца, которая при инфаркте миокарда уже снижена), почечной недостаточностью, артериальной гипертензией.

Следует помнить, что риск развития отравлений при лечении β -адреноблокаторами увеличивается если их комбинировать с ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами, антиаритмическими средствами (особенно хинидином), препаратами, которые угнетают ЦНС (нейролептики, транквилизаторы, гипнотические и противосудорожные препараты). При совместном введении β -адреноблокаторов и антагонистов ионов Ca^{2+} возможно развитие артериальной гипотензии и нарушение работы сердца. Одновременное назначение бисопролола с йодсодержащими препаратами повышает риск развития анафилаксии, а совместное введение этого препарата с фенитоином усиливает выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность развития гипотонии. НПВС снижают гипотензивный эффект бисопролола. Совместное введение бисопролола, карведилола, антиаритмических средств увеличивает риск развития сердечной недостаточности. Алкалоиды спорыньи, применяемые вместе с бисопрололом, карведилолом, вызывают нарушения периферического кровообращения. Небиволол с другими β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, вызывает нарушение работы сердечно-сосудистой системы.

Прием β -адреноблокаторов необходимо прекращать постепенно, в течение 10 дней. При резкой отмене этих препаратов возможно развитие тяжелого гипертонического криза. За 48-72 часа до родов также необходимо прекратить прием данных препаратов.

При приеме пропранолола и метопролола с жирной пищей всасывание данных препаратов

повышается. Быстро метаболизирующиеся β -адреноблокаторы с выраженным эффектом первичной элиминации при применении препаратов, нарушающих печеночный кровоток, должны назначаться в меньших дозах.

Токсичность β -адреноблокаторов повышается в старческом и детском возрасте, при беременности, так как они повышают тонус матки, снижают минутный объем крови у беременных, что может привести к недоразвитию плаценты, гипотрофии плода; кормлении грудью. Так, атенолол, применяемый матерью в суточной дозе 100 мг, а метопролол 100-200 мг вызывает у новорожденного брадикардию, артериальную гипотензию, гипотермию и олигурию.

МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю.,
Белик Г.В.

*Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков (Украина)*

Наркотические (опиоидные) анальгетики — препараты, уменьшающие или полностью устраняющие боль, в больших дозах могут вызывать сон, при повторных введениях к ним развиваются привыкание, психическая и физическая зависимость.

Передозировка наркотических анальгетиков способна вызвать тяжелые

токсикологические реакции. Механизм токсического действия препаратов этой фармакологической группы непосредственно связан с их механизмом действия и фармакодинамикой. Главной опасностью при передозировке наркотических анальгетиков является угнетение дыхания и развитие некардиогенного отека легких. Ответственными за угнетение дыхания являются мю-рецепторы. Недостаточность дыхания развивается в результате угнетения дыхательного центра и понижения его чувствительности к углекислоте, а также вследствие повышения активности центров блуждающих нервов, что приводит к брадипноэ. Угнетение дыхания способствует накоплению CO_2 в крови и альвеолярном воздухе и развитию дыхательного ацидоза. Механизм угнетающего действия наркотических анальгетиков на дыхание также связан с нарушением кортикальной регуляции дыхания. Высокая чувствительность дыхательного центра к наркотическим анальгетикам у детей до 2-х месяцев и у пожилых людей связана с более медленной их биотрансформацией в печени. Кроме того, повышенная чувствительность новорожденных к угнетающему действию наркотических анальгетиков также объясняется особенностями фармакокинетики препаратов данной группы у

новорожденных, а именно низкой скоростью выведения из организма и процессов активного транспорта из мозга ввиду незрелости гематоэнцефалического барьера. Большинство наркотических анальгетиков проходят через плацентарный барьер, оказывают угнетающее действие на дыхательный центр плода и вызывают асфиксию. Угнетение дыхания и, как следствие, развитие гипоксии и гиперкапнии вызывает расширение сосудов головного мозга и легких, что увеличивает опасность отека этих органов. Механизм формирования отека легких связан с гипоксическим увеличением проницаемости стенок капиллярного русла легких.

Возбуждение блуждающего нерва и прямое спазмогенное действие на гладкие мышцы приводит к брадикардии, повышению тонуса гладких мышц (особенно бронхов), а также сфинктеров ЖКТ, желчевыводящих путей, мочевого пузыря. При передозировке наркотические анальгетики повышают тонус сфинктеров мочевыводящих путей, оказывают влияние на гипофиз, вызывая увеличение секреции антидиуретического гормона, что способствует задержке мочи. В меньшей степени наркотические анальгетики влияют на другие гормоны гипофиза, за исключением адренкортикотропного гормона. Увеличение выделения гистамина и угнетение дыхательного центра приводит к развитию бронхоспазма. Вследствие недостаточности дыхания и развития гипоксии возникает нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Рвота при передозировке препаратов этой группы является следствием раздражения центральных структур рвотного центра и, в частности, хеморецепторов триггерной зоны продолговатого мозга. Тот факт, что при движении тошнота и рвота усиливаются, а в покое ослабевают, свидетельствует о влиянии на вестибулярный аппарат. Миоз — результат возбуждения глазодвигательного нерва, является диагностическим признаком передозировки наркотических анальгетиков. Стимулирующее действие наркотических анальгетиков на спинной мозг и гипоксия нервной ткани при передозировке могут вызывать судороги, особенно у детей. После передозировки морфина, преимущественно внутривенно, развивается артериальная гипотензия, что обусловлено освобождением гистамина и снижением тонуса симпатической нервной системы. Вследствие высвобождения гистамина морфин способен вызывать зуд (особенно часто в области носа) и крапивницу. Гипотермия связана с непосредственным угнетающим действием морфина на центр терморегуляции. При передозировке наркотических анальгетиков возможно также развитие злокачественной гипертермии.

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Дроговоз С.М., Кононенко А.В., Тимофеев М.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков (Украина)

Интоксикация противогистаминными препаратами занимает одно из ведущих мест среди лекарственных отравлений. Причиной отравлений является широкое применение этих препаратов в составе многих комбинированных лекарственных средств для лечения "простуды", ОРВИ и других заболеваний. С появлением на рынке многочисленных средств "от простуды" увеличилась и частота отравлений антигистаминными средствами, поскольку именно они определяют токсичность зарубежных "тройчаток" и "пятерчаток". Особой популярностью среди подростков пользуются комбинации антигистаминных препаратов, центральных холиноблокаторов и этанола, которые применяют с целью наркотического действия. Малая широта терапевтического действия антигистаминных препаратов делает возможным развитие интоксикации при увеличении их терапевтической дозы в 3-5 раз, а симптомы отравления могут быть отсрочены во времени из-за снижения скорости резорбции данных средств, так как они блокируют моторику ЖКТ.

Механизм интоксикации этой группы препаратов до этих пор еще не совсем ясен. В токсических дозах антигистаминные препараты нейротоксичны. Известно, что они вмешиваются в кинетику и эффекты многих медиаторов ЦНС. Н1-гистаминолитики, помимо блокирования Н1-рецепторов, вызывают противосеротониновый, холинолитический эффекты и усиливая активность дофамина.

Антигистаминные средства полностью блокируют Н1 и Н3 рецепторы. Астемизол -долгодействующий избирательный антагонист Н1-рецепторов, плохо проникает в центральную нервную систему, но блокирует в основном периферические рецепторы, связывая их на 3 сутки.

М-холинолитическое действие антигистаминных препаратов (в большей степени дифенгидрамина, хлоропирамина, прометазина и др.) сопровождается развитием ателектазов легких и пневмоний. делирий обусловлен центральным холинолитическим действием данных препаратов ("антихолинергический синдром").

При переходе в сопор и кому превалирует "адренолитический" синдром: тахикардия, мидриаз, снижение АД, тяжелая мышечная атония. Эти симптомы — результат действия этих препаратов на вегетативные центры ЦНС.

Развитие гиперкинезов и судорог при отравлении дифенгидрамином происходит за счет на-