



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Основная профессиональная образовательная
программа высшего образования
Педиатрия
Специальность 31.05.02 Педиатрия
(уровень специалитета)
Рабочая программа «Клиническая
фармакология»
Методические указания для обучающихся

- 1 -

**Методические указания
для обучающихся**



ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН СЕМИНАРСКИХ ЗАНЯТИЙ:

№ п/п	Название тематических блоков базовой части дисциплины по ФГОС и формы контроля	Тематика практических занятий, входящих в тематический блок	Объем	Образовательные технологии
1	Предмет клиническая фармакология, разделы, основные термины и понятия.	Введение. Значение клинической фармакологии в рациональном выборе лекарственных средств. Основные принципы рациональной фармакотерапии. Принцип выбора рациональной фармакотерапии в работе врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
		Разделы клинической фармакологии. Фармакоэкономика. Фармакоэпидемиология. Клиническая фармакогенетика. Источники клинико-фармакологической информации.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
2	Фармакокинетические процессы: основные понятия и их практическое значение.	Механизмы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации ЛС. Математическая фармакокинетика: основные параметры, фармакокинетическая кривая, расчет нагрузочной и поддерживающей дозы.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
		Особенности фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных детей, беременных и лактирующих женщин. Выбор режима дозирования у больных с недостаточной функцией печени и почек.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ



3	Фармакодинамика: основные понятия, практическое значение.	Молекулы мишени лекарственных средств. Антагонисты, агонисты, частичные агонисты. Механизмы действия лекарственных средств. Виды фармакологического ответа.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
		Виды взаимодействия лекарственных средств: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие.	2 ч	КПЗ, Д
4	Система рационального использования лекарственных средств в России. Фармаконадзор.	Федеральный и территориальные перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Формулярные перечни стационаров. Протоколы ведения больных. Стандарты фармакотерапии в педиатрии. Формуляр аналоговой замены.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
		НЛР: классификация ВОЗ, характеристика основных типов. Оценка риска развития НЛР, профилактика, диагностика, коррекция. Фармаконадзор, практическое значение мониторинга НЛР. Карта экстренного извещения, правила заполнения.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
5	Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при нарушении сосудистого тонуса у детей (антигипертензивные, антигипотензивные).	КФ гипотензивных препаратов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ
		Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии у детей. Принципы коррекции гипотензивных состояний.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ



6	Клиническая фармакология антиаритмиков и лекарственных средств, применяемых при лечении недостаточности кровообращения у детей.	КФ диуретиков. КФ кардиотонических средств. Рациональная фармакотерапия ХСН у детей.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		КФ антиаритмических препаратов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д
7	Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и глюкокортикостероидов.	КФ нестероидных противовоспалительных ЛС.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		КФ глюкокортикостероидов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, РИ
8	Клинико-фармакологические подходы к выбору лекарственных препаратов при бронхообструктивном синдроме.	Понятие о базисной терапии бронхиальной астмы у детей. КФ мембраностабилизаторов, антилейкотриеновых препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		КФ бронхолитиков, применение при бронхообструкции у детей.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
9	Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств.	КФ пенициллинов, цефалоспоринов, карбопенемов, аминогликозидов, макролидов	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		КФ тетрациклинов, гликопептидов, линезолида, фторхинолонов, ко-тримаксозола, нитроимидазолов, циклических липопептидов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
10	Клиническая фармакология противовирусных и иммуностропных лекарственных средств.	КФ противовирусных препаратов, клинико-фармакологические подходы к терапии различных вирусных инфекций у детей.	2 ч	КПЗ, РИ, УИРС, ИБ
		КФ иммуномодуляторов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ



11	Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения у детей.	КФ антисекреторных препаратов и гастропротекторов.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		Лечение хеликобактер-ассоциированных заболеваний: принципы и схемы эрадикационной терапии у детей.	2 ч	КПЗ, Кл.С, Д, РИ
		КФ прокинетиков и ферментных препаратов.	1 ч	КПЗ, Кл.С, Д, РИ
12	Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз.	КФ антитромбоцитарных препаратов. КФ антикоагулянтов прямого и непрямого действия.	2 ч	КПЗ, УИРС, ИБ, Кл.С, Д, РИ
		КФ фибринолитиков. КФ гемостатических средств.	2 ч	КПЗ, Кл.С, Д, РИ
		Итоговое занятие, собеседование, защита УИРС, зачет.	2 ч	Т, ЗИБ
	Итого		51 ч	

* Список сокращений: КПЗ – клиническое практическое занятие, Т – тестирование, Пр – оценка практических навыков, ЗС – решение ситуационных задач, Б – беседа, КлС - анализ клинических случаев, Д – подготовка доклада, РИ – ролевая учебная игра, УИРС – учебно-исследовательская работа студента, ЗИБ – защита истории болезни.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 6 -</p>
--	---	---	--------------

ТЕМА: «Предмет клиническая фармакология, разделы, основные термины и понятия».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

Изучить понятие «клиническая фармакология», знать основные разделы и термины.

Часть 1: Введение. Значение клинической фармакологии в рациональном выборе лекарственных средств. Основные принципы рациональной фармакотерапии. Принцип выбора рациональной фармакотерапии в работе врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению.

Продолжительность: 2 академических часа.

Клиническая фармакология (КФ) – наука, изучающая принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии, способы определения клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств (ЛС).

Клиническая фармакология может быть определена как наука, изучающая:

1. взаимодействие лекарственного средства с организмом здорового и больного человека.
2. принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии
3. способы определения клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств (ЛС).

Предметом клинической фармакологии является лекарство в условиях клинической практики.

Задачи КФ:

- Организация и проведение клинических испытаний новых и старых ЛС.
- Разработка методов эффективной и безопасной фармакотерапии.
- Организация информационно-консультативной работы в лечебно-профилактических учреждениях, аптеках и среди населения; обучение студентов, врачей и провизоров.

Актуальность изучения клинической фармакологии для практической деятельности врача общей практики

Необходимость знания основ КФ обусловлена неуклонным увеличением количества новых ЛС, выпускаемых мировой фармацевтической промышленностью. Известно, что в настоящее время общее число препаратов в разных странах мира превышает более 20 тыс. наименований. Важно признание того, что выбор ЛС и его безопасное и эффективное применение зависит от информации, которую можно получить только при систематическом изучении препарата в клинических условиях. К сожалению, в настоящее время зачастую необоснованно и бесконтрольно назначают ЛС, что приводит к развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений, снижающих эффективность лечения. Именно поэтому каждый медицинский работник должен владеть достаточными знаниями КФ.

Название лекарственного средства и лекарственная форма

Лекарственное средство - любое вещество, которое после введения в живой организм изменяет его функционирование (ВОЗ, 1969). Индивидуальное химическое вещество (активный ингредиент препарата) может содержать множество других субстанций, которые обеспечивают стабильность лекарственной формы, назначаемой больному. Федеральный закон N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 7 -</p>
--	---	---	--------------

хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

Названия (номенклатура) ЛС могут быть трёх видов.

- Полное химическое название: обычно не употребляют во врачебной практике и используют в специальных справочных изданиях, аннотациях к препаратам.
- Непатентованное (международное) название (МНН): единое, официально принятое в фармакопеех разных стран (например, пропранолол, верапамил, изосорбида динитрат и др).
- Патентованное (коммерческое) название: присваивают фармацевтические фирмы; служит их коммерческой собственностью, торговой маркой (для верапамила - финоптин[▲], изоптин[▲] и др.; для изосорбида динитрата - изокет[▲] и др).

Непатентованные наименования ЛС должны отвечать трём главным требованиям: иметь чёткое звучание и написание, выраженное отличие от других, уже существующих нефирменных или фирменных названий, и быть близкими к наименованиям препаратов, сходных по строению или механизму действия, т.е. принадлежащих к той же группе. Например, часто используют общую конечную часть названия: «олол» - для β-адреноблокаторов (пропранолол, ацебутолол, надолол и др.); «статины» - для одной из групп гипо-липидемических средств (ловастатин, правастатин, симвастатин; в последнее время эту группу препаратов стали упрощённо называть «статинами», что принято даже в научной клинико-фармакологической литературе). Создание патентованных названий преследует другую цель: максимально выделить (отделить) препарат от подобных непатентованных средств, выпускаемых другими фирмами. Нередко в такое название вводят определённую часть, указывающую на принадлежность препарата к конкретной фирме (например, в конце названия - «кет», «мак» и др.). В последнее время в название часто вводят слова, цифры или окончания, указывающие на особенности ЛФ:

- «спрей» - ингаляционная форма;
- «лонг» или «SR» - для препаратов пролонгированного действия и др.;
- цифры, указывающие на дозу (в миллиграммах), - изоптин* 80, изоптин* 240 или изокет* 20, изокет* 60, изокет* 120;
- для выделения дозы одного и того же ЛС в таблетках или драже (большая доза - «форте», малая доза - «мите»).

Лекарственные формы

ЛФ - состояние, придаваемое лекарственному веществу и делающее его удобным для практического применения, при котором достигается необходимый лечебный или профилактический эффект. Другими словами, ЛФ - способ выпуска ЛС.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

1. Определение предмета КФ, содержание основных разделов и понятий.
2. Определение понятий действующее вещество, лекарственное средство, лекарственный препарат, лекарственная форма.
3. Принципы названий лекарственных средств.
4. Понятие качество жизни, методологию оценки влияния ЛС на качество жизни.
5. Правовые основы об обращении ЛС в России, документы, регулирующие применение ЛС в клинической практике. Понятие о ПЖНВЛП.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОК – 1,2; ОПК - 1,2,3,4,5,6,8,9
ПК- 8,9,1721,22



СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте минздрава РФ <https://www.rosminzdrav.ru/> с терминологией, ознакомлении с законом об обращении ЛС, перечнем ЖНВЛП

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Приведите примеры МНН и соответствующих им торговых названий (референтных и генерических).
2. Приведите примеры возможных клинических ситуаций, при которых необходима консультация клинического фармаколога.
3. Приведите пример опросника качества жизни пациента.
4. Выберите препараты из ПЖНВЛП по своей будущей специальности.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Областью изучения клинической фармакологии являются:
 - А) **Фармакокинетика и фармакодинамика у здорового и больного человека.**
 - В) Фармакокинетика и фармакодинамика у больного человека.
 - С) Фармакокинетика и фармакодинамика у интактных животных и в условиях экспериментальных моделей заболевания.
 - Д) Клинические испытания лекарственных средств.
2. Лекарственная форма это:
 - А) **Придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.**
 - В) Лекарственное средство в виде определённой лекарственной формы.
 - С) Фармакологическое средство, разрешённое соответствующим органом страны в установленном порядке для применения с целью лечения, профилактики и диагностики заболеваний у человека или животного.
3. К какому виду фармакотерапии относится назначение антибактериальных препаратов у пациентов с инфекционными заболеваниями:
 - А) **Этиотропная.**
 - В) Патогенетическая.
 - С) Симптоматическая.
 - Д) Заместительная.
 - Е) Профилактическая.
 - Ф) Фитотерапия.
 - Г) Гомеопатическая терапия.

Часть 2: Разделы клинической фармакологии. Фармакоэкономика. Фармакоэпидемиология. Клиническая фармакогенетика. Источники клинико-фармакологической информации.

Продолжительность: 2 академических часа.

Основные разделы клинической фармакологии.

Фармакодинамика – исследование изолированного и сочетанного (с другими препаратами) действия ЛС на организм здорового и больного человека;

Фармакокинетика – исследование всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 9 -</p>
--	---	---	--------------

Фармакоэпидемиология – наука, изучающая использование и эффекты лекарств на большом числе людей. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии и таким образом может трактоваться как наука, объединяющая эти дисциплины.

Фармакоэпидемиология изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей для рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС. Интерес к фармакоэпидемиологическим методам исследования был связан с определенными ограничениями в технологии проведения рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ЛС.

Задачи фармакоэпидемиологических исследований:

1. Уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований;
2. Выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
3. Оценка частоты и риска развития выявленных эффектов в популяции;
4. Изучение существующих моделей использования ЛС.

Фармакоэпидемиологические методы по дизайну, как правило, являются не экспериментальными. По источнику получаемой информации они могут быть описательными и аналитическими, по отношению ко времени- проспективными, ретроспективными и одномоментными.

Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС. Однако описание случая служит источником научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших исследований. Исследование серии случаев- сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Серия одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи явления с приемом ЛС.

Аналитические исследования в отличие от описательных предусматривают контрольную группу, что позволяет выявить и количественно оценивать связь между применением ЛС и определенными социально значимыми параметрами (заболеваемость, смертность и т.д.). Исследование использования ЛС оценивают количественные и качественные аспекты применения ЛС с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий. К качественным исследованиям использования ЛС относят обзор использования ЛС и программу оценки использования ЛС.

Обзор использования ЛС - предназначен для анализа обоснованности и адекватности применения ЛС. Критериями оценки в обзоре использования ЛС являются показания к назначению, рациональность выбора и режима их применения, необходимость наличия эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности.

Программа использования ЛС - Долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: сбор, анализ и интерпретация данных об использовании ЛС, разработка комплексной программы по рационализации использования ЛС, контроль эффективности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных об использовании ЛС.

Относительно новый раздел клинической фармакологии — фармакогенетика, предметом которой является определение генетических основ реакций организма на лекарственные вещества. **Фармакогенетика** (др.-греч. φάρμακον — лекарство и генетика) — раздел медицинской генетики, изучающий наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств и позволяющий предсказывать степень проявления возможных побочных эффектов действия лекарства в случае каждого пациента. Побочные эффекты, вызванные большинством препаратов, имеют прямые корреляции с известными

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 10 -</p>
--	---	---	---------------

полиморфизмами в генах, кодирующих ключевые метаболические белки, поэтому на данный момент фармакогенетика вызывает большой интерес в клинической практике. Наряду с термином фармакогенетика, сейчас часто используется термин фармакогеномика. Данные области науки изучают одно и то же, но в качестве данных фармакогеномика использует последовательность полного генома человека, а фармакогенетика — все возможные последовательности¹

В медицине не бывает абсолютно эффективных и абсолютно безопасных вмешательств. При наличии нескольких подходов к лечению с равновеликим соотношением пользы и вреда необходимо проводить экономическую оценку каждого из альтернативных методов. В применении к лекарственным средствам экономический анализ получил название «фармакоэкономика». Оптимизация расходования средств на здравоохранение является глобальной проблемой. По данным ВОЗ, ни в одной стране мира нет достаточных финансовых ресурсов для покрытия потребностей национального здравоохранения. В условиях повышающейся стоимости медикаментозного лечения и больному, и обществу важно знать, насколько оправданы расходы на лечение тем или другим лекарственным средством. Экономические расчеты эффективности затрат в медицине производятся не с целью экономии средств в общепринятом понимании, а представляют собой способ оптимизации процесса распределения финансовых резервов путем экономического анализа результатов специально спланированных контролируемых клинических исследований, в которых определяется клиническая ценность лекарств или устанавливается наиболее эффективный из альтернативных способов лечения. При выполнении фармакоэкономических расчетов необходимо принимать во внимание все затраты за определенный промежуток времени, так как применение какого-либо на первый взгляд дорогого лекарственного средства или метода обследования может по прошествии времени дать экономию по другим статьям: уменьшение койко-дней со снижением расходов на содержание пациентов в стационаре, уменьшение частоты и тяжести «дорогостоящих» осложнений (например, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, сепсиса), снижение обращений к врачу в поликлинике. Затраты на оказание медпомощи разделяются на прямые и косвенные. **Прямые затраты** определяются как непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи. Их можно разделить на медицинские и немедицинские.

Прямые медицинские затраты включают все издержки, понесенные системой здравоохранения:

- расходы на содержание пациента в стационаре или стоимость оказываемых ему услуг на дому;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (оплата рабочего времени медицинского персонала);
- стоимость лекарств и обследований;
- стоимость медицинских процедур (хирургических операций, реабилитационных процедур);
- стоимость транспортировки больного;
- коммунальные затраты (оплата электроэнергии, отопления, площадей и др.).

Косвенные (непрямые) затраты на оказание медицинской помощи включают экономические потери вследствие отсутствия пациента на рабочем месте или его выходом на инвалидность, экономические потери от снижения производительности на работе или преждевременного наступления смерти. Косвенные расходы увеличиваются при таких заболеваниях у молодых людей как бронхиальная астма, мигрень, депрессия, а также при необходимости постоянного ухода за пациентом со стороны родственников (старческое

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 11 -</p>
--	---	---	---------------

слабоумие, последствия инсульта). Чаще всего основные прямые затраты на лечение связаны с госпитализацией, а при амбулаторном лечении с компенсацией на оплату лекарств.

В настоящее время используют следующие основные методы фармакоэкономического анализа: 1) «стоимость болезни» (cost of illness); 2) «минимизация затрат» (cost-minimization analysis); 3) «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis); 3) «затраты-полезность» (cost-utility analysis); 4) «затраты-выгода» (cost-benefit analysis);

Анализ стоимости *болезни* основывается на учете затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания. Проведение этого анализа целесообразно в рамках отдельного медицинского учреждения, где используется определенная технология лечения. Анализ не позволяет оценивать альтернативных методов лечения.

Анализ минимизации затрат. Это самая простая форма анализа. Сравнивается оценка затрат при использовании альтернативных методов лечения, обеспечивающих одинаковые результаты, доказанные в клинических исследованиях. Обычно учитывают только прямые медицинские расходы. Но следует иметь в виду, что достаточно редко встречаются альтернативные технологии, обладающие идентичными клиническими эффектами.

Анализ минимизации затрат часто используют для оценки конкурирующих лекарственных средств, принадлежащих к одной группе либо имеющих одинаковое фармакологически активное вещество. Напр., можно сравнивать затраты на лечение артериальной гипертензии различными ингибиторами АПФ, а в группе ингибиторов АПФ можно определить минимальные затраты при лечении эналаприлом, который производят различные фармацевтические фирмы. При решении подобных задач следует иметь в виду, что

- 1) контролируемые клинические испытания, на результатах которых мы основываемся при фармакоэкономических расчетах, проводятся с применением оригинальных лекарственных средств, а не генерических;
- 2) документированные данные по биоэквивалентности сравниваемых препаратов должны подтверждаться их сопоставимой клинической эффективностью;
- 3) зачастую наилучшим соотношением качество/цена обладают генерические лекарственные средства, но произведенные в странах согласно требований GMP (например, немецкий препарат – берлиприл).

Анализ затраты-эффективность. Это одно из наиболее часто применимых экономических исследований, позволяющее соотнести расходы и эффективность лечебных мероприятий. Данный анализ используется в том случае, если двумя или более медицинскими технологиями преследуется одна и та же лечебная цель. Основной задачей анализа «затраты-эффективность» является выяснение, какие дополнительные преимущества будут получены при использовании нового метода и каковы дополнительные расходы будут при его применении, оправдывают ли дополнительные преимущества нового альтернативного метода дополнительные затраты.

Задача расчетов при стоимостном анализе эффективности – получение соотношения «затраты-эффективность», выраженного в форме дополнительной денежной суммы, которую необходимо потратить для получения дополнительного преимущества, выраженного обычно в одной спасенной жизни в год (года продления жизни для пациента). Соотношение «затраты-эффективность» вычисляется по формуле:

(Общая стоимость 2 – Общая стоимость 1) / (Эффективность 2 – Эффективность 1),

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 12 -</p>
--	---	---	---------------

где общая стоимость – сумма всех затрат на проведение 1-го и 2-го вмешательств соответственно, эффективность – результаты 1-го и 2-го вмешательств соответственно (выражена в продолжительности жизни в годах).

Если в результате проведения расчетов «стоимость-эффективность» окажется, что один из исследованных методов не только более эффективен, но и более экономичен, то его определяют как «доминирующую альтернативу». Показатель «затраты-эффективность» имеет определенные ограничения, связанные с тем, что не учитывает такого критерия эффективности лечения как качество жизни. Оценка качества жизни особенно важна при лечении хронических заболеваний, при которых целью терапии является улучшение функций, а не выздоровление.

Качество жизни – совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни в динамике заболевания. Качество жизни является субъективной характеристикой, поскольку определяется самим пациентом.

По определению ВОЗ, качество жизни, связанное со здоровьем, – это сочетание физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни. Выделяют 3 аспекта качества жизни.

Физический – такие факторы как боль, способность к движению, выполнению ежедневных задач и т.д.

Психический – оценивает такие чувства как счастье, самоуважение, тревога, депрессия и др.

Социальный – определяется на основании взаимодействия с другими людьми в социальной и личностной сфере, включает такие понятия как дружба, любовь, степень одиночества и т.д.

Для оценки качества жизни больных существуют опросники. Они могут быть ориентированными как на больных с определенными видами патологии, так и общего характера. Все опросники включают: **1)** оценку функциональных возможностей пациента; **2)** оценку субъективного восприятия состояния здоровья; **3)** оценку основных симптомов заболевания.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

1. Предмет и задачи фармакоэпидемиологии, методы фармакоэпидемиологических исследований.
2. Фармакоэкономика, виды анализа, методика выбора ЛС с точки зрения фармакоэкономического анализа.
3. Усвоение студентом информации относительно генетических факторов пациента, влияющих на эффективность и безопасность ЛС;
4. Понимание основных принципов проведения фармакогенетического тестирования и использования этого метода в реальной клинической практике.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОК – 1,2; ОПК - 1,2,3,4,5,6,8,9
ПК- 8,9,1721,22

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Перечислите методы фармакоэпидемиологического анализа.
2. Дайте характеристику методам фармакоэкономического анализа.
3. Дайте определение понятию фармакогенетики и фармакогеномики.
4. Что представляют собой генетические факторы, влияющие на фармакологический ответ.
5. Что такое фармакогенетический тест и его практическое применение.



СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте минздрава РФ <https://www.rosminzdrav.ru/> с терминологией
работа на сайте по клинической фармакогенетике: <http://www.pharmgkb.org/>

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОГЕНЕТИКЕ.

1. Ознакомьтесь с ТКФС карведилола и сделайте предположение о генах, полиморфизм которых может повлиять на эффективность и безопасность его назначения.

Алгоритм решения.

- Гены ферментов метаболизма CYP2D6, CYP2C9
- MDR1 (кодирует гликопротеин – P)
- Гены, кодирующие альфа1-адренорецептор (ADRA1), альфа2- адренорецептор (ADRA2) и бета1-адренорецептор (ADRB1) .

2. Рассчитайте начальную дозу варфарина пациентке с тромбозом глубоких вен нижних конечностей 45 лет, 70 кг, 168 см носителю генотипа CYP2C9*1/*3, генотипа AA по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1; функция печени нормальная, не получает каких-либо других препаратов, исходно МНО 1, должный уровень 2,5;

Алгоритм решения.

- www.warfarindosing.org on-line калькулятор;
- 7,5 мг.

3. Пациент, 60 лет, наблюдается в поликлинике по поводу хронической сердечной недостаточности, развившейся вследствие дилатационной кардиомиопатии. На ЭКГ- постоянная форма фибрилляции предсердий. В анамнезе - тромбоз левого лучевой артерии. По назначению участкового терапевта больной получает эналаприл 20 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. Дополнительно для профилактики тромбоэмболических осложнений участковым терапевтом выписан рецепт на варфарин.

1. Существует ли необходимость проведения фармакогенетического тестирования в данном случае?

2. В каком именно фармакогенетическом тесте необходимо, чтобы провизор порекомендовал больному проконсультироваться с врачом?

3. Какая доза варфарина должна быть назначена врачом при выявлении у больного генотипа CYP2C9*1/*3, соответствующего «медленному метаболитору»?

Алгоритм решения:

1. Да, существует, так как для варфарина разработан фармакогенетический тест для персонализированного выбора его дозы.

2. Этот фармакогенетический тест представляет собой выявление с помощью ПЦР «медленных» аллелей гена CYP2C9 (CYP2C9*2 и CYP2C9*в). CYP2C9 - основного фермента биотрансформации варфарина.

3. При выявлении такого генотипа врач должен выбрать минимальную дозу варфарина - 2,5 мг/сут.

4. У пациента выявлена дубликация гена биотрансформации CYP2D6. Предположите эффективность трамадола в лечении болевого синдрома

Алгоритм решения.

- Из ТКФС находим информацию по метаболизму. Биотрансформация осуществляется в печени с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, в основном путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией.

- Делаем вывод, что обезболивающий эффект будет слабым.



ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. Ознакомьтесь с ТКФС ЛС, предложенного преподавателем, и сделайте предположение о генах, полиморфизм которых может повлиять на эффективность и безопасность его назначения.
2. Рассчитайте начальную дозу варфарина пациенту с учетом результатов фармакогенетического тестирования и других индивидуальных характеристик (по заданию преподавателя), используя on-line калькулятор.
3. Сделайте заключение по эффективности и безопасности ЛС при известных данных о полиморфизме генов. Примеры: Какие полиморфизмы генов необходимо определить для прогнозирования резистентности к клопидогрелу?
В какой дозе необходимо применять омепразол при выявлении у пациента генотипа CYP2C19*1/*17?
4. Приведите примеры, кому будет показано проведение фармакогенетического тестирования для индивидуализации фармакотерапии.
5. Больная 62 лет, с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения ФК II, постинфарктный кардосклероз, артериальная гипертензия 3 степени, очень высокого риска, мерцательная аритмия, пароксизмальная форма, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA, принимает по назначению участкового врача ацетилсалициловую кислоту 125 мг 1 раз в сутки, гидрохлоротиазид 25 мг 1 раз в сутки, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки. Больная обратилась в медицинский центр с жалобами на стойкое снижение настроения. В связи с клиническими проявлениями соматизированной депрессии поставлен вопрос о назначении антидепрессантов.
Имеются ли у больной показания для проведения фармакогенетического тестирования, если да, то какие?
Осуществите выбор антидепрессанта и его режима дозирования с учетом межлекарственного взаимодействия, принимая во внимание то, что у больной выявляется носительство генотипа CYP2D6*4/*4.
Разработайте программу оценки эффективности и безопасности проводимого медикаментозного лечения.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Основной целью фармакоэкономического анализа является:
 - A) Выбор наиболее дешевого вида терапии.
 - B) Выбор оптимального вида терапии в отношении стоимости и результата.**
 - C) Выбор наиболее эффективного вида терапии.
 - D) Получение максимальной прибыли от продажи лекарств.
2. К методам фармакоэкономического анализа не относятся:
 - A) Метод затраты-эффективность.
 - B) Метод затраты-прибыль.**
 - C) Метод затраты-полезность.
 - D) Метод затраты-выгода
3. Фармакогеномика отличается от фармакогенетики тем, что :
 - A. Изучает влияние носительства отдельных аллелей на фармакологический ответ больного.
 - B. Изучает влияние всего генома больного на фармакологический ответ.**
 - C. Для внедрения в практику требует ДНК-чипов.
 - D. Не требует изучения генотипа больного.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 15 -</p>
--	---	---	---------------

4. В основе генетических особенностей пациентов, влияющих на фармакологический ответ, чаще всего лежит:

- A. **Однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеров.**
- B. **Однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих молекулы-мишени.**
- C. Хромосомные aberrации.
- D. Хромосомные транслокации.

5. Клиническое значение для индивидуализации фармакотерапии имеют исследования генетического полиморфизма:

- A. **CYP2D6.**
- B. CYP3A4
- C. **CYP2C9**
- D. **CYP2C19**

6. Полиморфизм генов системы биотрансформации и транспортеров у больного можно определить методом :

- A. Иммуноферментного анализа.
- B. Иммунофлюоресцентного анализа.
- C. **ПЦР.**
- D. Высокоэффективной жидкостной хроматографии.

7. У носителей (гомозиготных или гетерозиготных) полиморфного маркера CYP2C9*3 активность изофермента цитохрома P450 2C9:

- A. Высокая
- B. Нормальная
- C. **Низкая**

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 16 -</p>
--	---	---	---------------

ТЕМА: «Фармакокинетические процессы: основные понятия и их практическое значение».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

научиться использовать сведения о фармакокинетике ЛС при выборе эффективной и безопасной фармакотерапии ребенку для профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека.

Часть 1: Механизмы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации ЛС. Математическая фармакокинетика: основные параметры, фармакокинетическая кривая, расчет нагрузочной и поддерживающей дозы.

Продолжительность: 2 академических часа.

Фармакокинетика изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения, всасывания, связи с белками, плазмы крови, распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма.

Выбор пути введения лекарств

Выбор пути введения лекарств зависит от способности растворяться в воде или липидах, их действующего вещества, локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания. По классификации академика АМН СССР В.М. Карасика все пути введения лекарственных средств можно разделить на 2 вида:

- а) без нарушения целостности кожных покровов - через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально и т.п.;
- б) с нарушением целостности кожных покровов - подкожно, внутримышечно, внутривенно, в полости плевры, брюшины, суставов, интралюмбально, в желудочки мозга и т.п.

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

1. Пассивная диффузия через "водные поры" по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизированных молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т.п. промежутки меньше, и через них могут фильтроваться молекулы с массой не более 150 дальтон (например, ионы).

2. Пассивная диффузия через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это – наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде.

Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от рН среды, в которой он находится. Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.

И наоборот, лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер - или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности.

Например, рН в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляет детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3-7 мес около 5; 8-9 мес - 4,5; к 3 годам - 1,5-2,5, как у взрослых. Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 17 -</p>
--	---	---	---------------

Кроме того, лекарства - слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые основания - щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

В плазме крови в физиологических условиях поддерживается рН 7,3-7,4. Однако при назначении лекарственных средств необходимо знать, что рН в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются. Например, рН женского молока 6,4-6,7; слюны - 5,4-6,7; мочи - 4,8 (утром) - 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых; клеток скелетных мышц 6,7-6,8; на поверхности кожи - 5,5; в очагах воспаления и некроза - кислая среда. При назначении препаратов это очень важно учитывать. Так, лекарство - слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство - слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой - уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

2. Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков. Так осуществляется перенос глюкозы в ткани или транспортом аминокислот через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

3. Активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии. У детей и людей пожилого возраста такой путь проникновения лекарств плохо развит. Работа данного активного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

4. Пиноцитоз - поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодальтон.

Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот (внутрь).

При приеме внутрь ксенобиотик, всасываясь, попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее он может подвергнуться биотрансформации (подробнее - см. ниже). После этого та доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию биоусвояемость (или биодоступность) лекарства. Следует подчеркнуть, что инактивация препарата может происходить и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2-2,5 л; ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности, в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется пресистемной элиминацией.

При сублингвальном и суббукальном введении разновидности приема через рот препарат не подвергается воздействию пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2-3 раза быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 18 -</p>
--	---	---	---------------

системный кровоток через верхнюю полую вену, минуя печень. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относится его назначение через прямую кишку - ректально. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, препарат после всасывания попадает в систему нижней полую вену и далее, минуя печень, в системный кровоток. Но существуют и отрицательные стороны этого способа введения: неудобство применения (особенно вне стационара); небольшая площадь всасывающей поверхности и порой непродолжительное время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (ребенку бывает трудно удержать препарат в кишке); раздражающее действие (иногда возникает проктит).

В случае назначения пролекарства - неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат, его вводят только внутрь. В некоторых случаях возможна активация пролекарства ферментными системами крови, почек и т. п. В этих случаях возможны и другие пути введения.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкости и аэрозоли. При назначении последних очень важен размер твердых частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок, размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 6 мкм - в респираторные бронхиолы, размером 2 мкм - в предальвеолярный проход и 1 мкм - в альвеолы. Всасывание происходит в основном доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступления эффекта.

Имеются и некоторые недостатки инъекций:

- больше опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой шириной терапевтического действия);

- существует опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном введении);

- в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании, шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы возможны кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введении); наконец, при инъекциях возможно инфицирование.

Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

В некоторых случаях (маленькие дети, низкое артериальное давление и т. п.) внутривенное введение затруднено. Для облегчения венопункции место инъекции за 10-15 мин до процедуры обрабатывают нитроглицериновой мазью - 0,4% (0,1 г/5 кг массы тела), а выше места венопункции устанавливают источник бестеплового света (трансиллюминация) для лучшей видимости вен.

Не рекомендуется вводить лекарственные средства в вены головы, так как при этом может произойти нарушение мозгового кровотока.

Что касается введения препаратов новорожденным в вену пуповины, следует помнить, что Аранциев (венозный) проток, через который ксенобиотик попадает в нижнюю полую вену и далее в системный кровоток, минуя печень, функционирует после рождения всего 10-15 мин (в очень редких случаях дольше - до 48 ч). При введении в более поздние сроки лекарство целиком попадает в печень и подвергается пресистемной элиминации.

Кроме осложнений, возможных при внутривенном введении, в этом случае существует опасность возникновения некроза печени.

Внутривенное введение должно быть болюсным медленным или лучше инфузионным (капельным). При введении высокоактивных препаратов и/или низких доз лекарств

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 19 -</p>
--	---	---	---------------

необходимы очень точный расчет дозы и учет величины "мертвого" объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами, кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов.

Таким образом, правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта.

Связывание с белками плазмы крови и распределение лекарственных средств

Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной. Лекарства связываются, главным образом, с альбуминами, в меньшей степени - с кислыми α -гликопротеидами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами). Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками его фракций. Особенно важно обращать внимание на связывание с белками плазмы крови, если оно превышает 70-80%, так как в некоторых случаях данный показатель может меняться. Например, связывание с белками может уменьшаться:

- при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании (уменьшается синтез или увеличивается потеря белка);
- при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или одновременном введении нескольких препаратов (одно лекарство вытесняет другое из связи с белком);
- у недоношенных новорожденных, новорожденных и пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка).

Уменьшение связанной фракции лекарства на 10-20% приводит к увеличению свободной фракции на 50-100%, что имеет особое значение при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона. Имеет значение не только процент связывания, но и степень сродства (аффинитета) ксенобиотика к белку.

Связывание с белками плазмы крови, несомненно, оказывает влияние на распределение лекарственных средств в организме. В ткани и клетки поступает только свободная фракция, именно она и оказывает фармакодинамическое действие. Однако на распределение влияют и другие факторы: степень сродства к рецептору, соотношение ионизированной и неионизированной фракции вещества, наличие лигандинов (эндогенных веществ, связывающих лекарства в клетках), относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, скорость суточной обменяемости внеклеточной жидкости, общее содержание воды в организме и т.п.

Распределение лекарственного средства с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем - объемом распределения. Это - условный объем жидкости, необходимый для равно мерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови. В большинстве руководств и справочников при характеристике лекарства приводятся величины удельного объема распределения (л/кг).

Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, лекарственный препарат находится преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости, если больше - лекарство распределено во всей водной фазе и в маловаскуляризованных тканях.

Если объем распределения более 1 л/кг, вещество преимущественно содержится в липидах, мышцах и других тканях. В этом случае применение гемосорбции при отравлении бесполезно.

Особому правилу подчиняется проникновение лекарств в мозг, через гематоэнцефалический барьер. Гематоэнцефалический барьер - динамически

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 20 -</p>
--	---	---	---------------

функционирующая мембрана между кровью и мозгом, регулируемая самим мозгом. Через данный барьер существуют следующие виды транспорта:

- для глюкозы, аминокислот обнаружены специальные носители, синтезирующиеся эндотелием;
- для инсулина, трансферрина - специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем интернализуются и освобождают эти вещества в интерстициальное пространство мозга;
- при соприкосновении белков плазмы крови с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов мозга происходит конформационное изменение белка и отщепление связанного с ним вещества.

Между клетками эндотелия капилляров гипофизарной и эпифизарной областей, срединного возвышения, хориоидального сплетения и асаа postrema существуют "водные поры", которые могут пропускать молекулы, имеющие массу до 30 000 дальтон.

О функции гематоэнцефалического барьера можно судить по наличию в крови специальных кислых белков. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т.п.) проницаемость гематоэнцефалического барьера повышена.

Элиминация лекарственных средств

Элиминация - удаление лекарственного вещества из организма путем как биотрансформации, так и экскреции. Различают пресистемную и системную элиминацию. Системная элиминация - удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток.

Биотрансформация лекарств может происходить в печени, стенке кишечника, почках и других органах. Различают два этапа биотрансформации, каждый из которых может иметь и самостоятельное значение.

I этап - несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций), идет перестройка молекул субстрата. Из лекарственных веществ путем окисления или, реже, восстановления образуются более полярные (а, значит, более гидрофильные) и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы Р-450 и Р-В5, а также НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный). Однако под влиянием этой системы из ряда ксенобиотиков могут образовываться высоко реакционно-способные вещества, в том числе эпоксиды и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их. Они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия). Эпоксиды азотсодержащие оксиды и другие реакционно-способные метаболиты могут связываться и повреждать мембраны клеток, нарушат синтез нуклеиновых кислот, а, значит, вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез.

2 этап - синтетический (анаболическая направленность реакций), образование конъюгатов с остатками различных кислот или других соединений. Образовавшиеся парные соединения фармакологически неактивны и высокополярны. Сульфатирование осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка; метилирование - к концу 1-го месяца жизни; глюкуронидация - к концу 2-го; соединение с цистеином и глутатионом - в 3 мес, с глицином - в 6 мес. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений в некоторых случаях может компенсироваться другим. Из-за незрелости ферментных систем печени в плазме крови новорожденных и грудных детей дольше остаются не подвергшиеся биотрансформации исходные жирорастворимые вещества, способные проникать в ткани и вызывать фармакологические эффекты. Вместе

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 21 -</p>
--	---	---	---------------

с тем, в печени детей этого возраста могут образовываться иные (иногда активные) метаболиты, необнаруживаемые у взрослых (например, теофиллин превращается в кофеин).

Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации в печени, угнетая ее (индометацин, циметидин, аминазин, левомецетин, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.) или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенилгидантоин (дифенин), бутадиион, амидопирин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордиазепоксид и др.). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол (анаприлин), морфин, верапамил) способны быстро инактивироваться, то при остром гепатите, когда скорость кровотока не снижена (и даже может возрасть), их биотрансформация не меняется.

Она уменьшается при цирротическом процессе, с обеднением кровотока. Когда препараты (карбамазепин, дифенилгидантоин (дифенин), варфарин, дигитоксин, аминазин, хинвдин) медленно трансформируются в печени, более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижался при гепатите.

Экскреция - удаление ксенобиотика из организма может быть осуществлено печенью, почками, кишечником, легкими, железа ми внешней секреции. Главное значение имеют печень и почки.

Печень экскретирует с желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. При этом большинство веществ обратно не всасываются и выводятся кишечником.

Однако глюкуроныды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся с желчью, могут гидролизироваться кишечными или бактериальными ферментами; при этом образуются липидорастворимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию, а затем вновь экскретируются с желчью. Так осуществляется энтерогепатическая циркуляция.

При печеночной недостаточности корректировка режима дозирования препаратов крайне сложна, поэтому на практике она производится эмпирически, основываясь на клинических эффектах. При невозможности модификации дозировки от препарата надо отказываться и искать ему замену.

Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции.

Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5-10 тыс, они не должны быть связаны с белками плазмы крови.

Секреция - процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови.

Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов и анионов происходит активно, а жирорастворимых веществ - пассивно. У детей младшего возраста (до 3 лет) эти процессы осуществляются медленнее, чем в более старшем возрасте. Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.

Фильтрация - основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови. В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 22 -</p>
--	---	---	---------------

При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина (С/кр). Клиренс - это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80-120 мл/мин.

Кроме того, для определения клиренса эндогенного креатинина на существуют специальные номограммы. Они составлены с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного.

Определив клиренс, врач пользуется соответствующими рекомендациями по дозированию и/или кратности назначения соответствующего препарата.

Конечно, для контроля за коррекцией доз и режимом введения наиболее информативно определение уровня лекарств в плазме крови при известных терапевтических и токсических концентрациях вещества, но сделать это бывает не всегда возможно.

Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью коэффициента элиминации. Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).

Связь между объемом распределения и клиренсом вещества выражается периодом полуэлиминации ($t_{1/2}$). Период полуэлиминации вещества - это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Как показатель распределения или элиминации лекарств $t_{1/2}$ играет второстепенную роль. Точное представление о величине $t_{1/2}$ не всегда подсказывает тактику введения препарата больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей новой концентрации, так и возникновением уровня препарата, значительно меньшего, чем терапевтический уровень.

Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4-5 $t_{1/2}$ в плазме крови создается его равновесная концентрация. Поэтому после начала лечения в ответ на продолжающиеся жалобы больного надо начинать реагировать через 4-5 $t_{1/2}$, т.е. надо увеличивать дозу или менять препарат. Именно через этот период можно оценивать результат терапии после отмены препарата. Наконец, исчезновение большинства нежелательных эффектов (кроме аллергических) происходит тоже в это время.

Знание и строгий учет всех вышеперечисленных фармакокинетических параметров лекарств обеспечивает сохранение их концентрации в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Это имеет особо важное значение для препаратов с малой шириной терапевтического действия.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Основные фармакокинетические процессы и их механизмы.
2. Основные фармакокинетические параметры и их клиническое значение.
3. Принципы расчета и выбора доз лекарственных средств, факторы, влияющие на выведение лекарственных средств.
4. Методы определения лекарственных средств в биологических жидкостях, принципы организации деятельности лаборатории клинической фармакокинетики в многопрофильном стационаре.
5. Особенности фармакокинетики при применении ЛП с модифицированным высвобождением, принципы выбора ЛП с модифицированным высвобождением.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 23 -</p>
--	---	---	---------------

6. Представление о биоэквивалентности, ее значение для экспертизы генерических ЛС, принципы их выбора.
7. Методологию проведения терапевтического лекарственного мониторинга (показания, клиническое значение, интерпретация результатов).

После освоения темы студент должен уметь

1. Интерпретировать информацию о фармакокинетике лекарственных средств (из инструкции и ТКФС) для индивидуализированного выбора лекарственных препаратов и их режимов дозирования.
2. Рассчитывать нагрузочную и поддерживающую дозу ЛС, знать когда есть необходимость для расчетов.
3. Выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения, определять оптимальный режим дозирования для конкретного больного.
4. Определять необходимость использования данных терапевтического лекарственного мониторинга при применении лекарственных препаратов и корректировать дозы лекарственных препаратов с учетом полученных результатов.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11,21

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Дайте определение понятию фармакокинетики. Молекулярные механизмы транспорта веществ через биологические мембраны.
2. Перечислите основные этапы фармакокинетического процесса.
3. Укажите основные фазы метаболизма лекарственных средств и основные ферментные системы каждой фазы.
4. Дайте определение понятий: биодоступность, объём распределения, период полувыведения, клиренс лекарственного препарата.
5. Приведите формулы для расчета нагрузочной и поддерживающей доз, клиренса креатинина.
6. Дайте понятие терапевтического лекарственного мониторинга.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте «Интерактивная фармакокинетика» для наглядного изучения фармакокинетических процессов: <http://www.icp.org.nz/>

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ.

Терапевтическая концентрация дифенина в плазме крови 15 мг/л; $V_d = 0,6$ л/кг; $T_{1/2} = 16,5$ ч. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 70 кг. Распределите полученную дозу на 3 приёма. Форма выпуска препарата: таблетки по 117 мг.

Формулы решения.

- $MD = Cl \cdot C_{ss}$
- $T_{1/2} = 0,7 \times V_d / Cl$

1. Определите нагрузочную и поддерживающую дозы теофиллина пациенту с массой тела 50 кг для достижения и поддержания плазменной концентрации этого препарата 15

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 24 -</p>
--	---	---	---------------

мг/л. Примите, что объём распределения 0,5 л/кг, а клиренс препарата составляет 0,04 л/ч/кг.

2. Терапевтическая концентрация амитриптилина в плазме крови 0,15 мг/л. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 70 кг. Примите, что $V_d = 15,5$ л/кг; $T_{1/2} = 17$ ч. Распределите рассчитанную дозу на 3 приёма. Форма выпуска препарата: таблетки по 10, 25 и 50 мг.
3. Терапевтическая концентрация карбамазепина в плазме крови 8 мг/л. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 70 кг. Примите, что $V_d = 1,2$ л/кг; $T_{1/2} = 14,5$ ч. Распределите рассчитанную дозу на 3 приёма. Форма выпуска препарата: таблетки по 200 мг.
4. Терапевтическая концентрация хлорталидона в плазме крови 0,8 мг/л. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 70 кг. Примите, что $V_d = 4,2$ л/кг; $T_{1/2} = 45$ ч. Форма выпуска препарата: таблетки по 50 мг.
5. Терапевтическая концентрация клонидина в плазме крови 1,2 нг/мл. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 80 кг. Примите, что $V_d = 3,45$ л/кг; $T_{1/2} = 14$ ч. Распределите рассчитанную дозу на 2 приёма. Форма выпуска препарата: таблетки по 0,075 и 0,15 мг.
6. Терапевтическая концентрация дизопирамида в плазме крови 3 мг/л. Определите нагрузочную и суточную поддерживающую дозы препарата у больного массой тела 80 кг. Примите, что $V_d = 1$ л/кг; $T_{1/2} = 7$ ч. Распределите рассчитанную дозу на 3 приёма. Форма выпуска препарата: таблетки по 100 мг.
7. Терапевтическая концентрация фамотидина в плазме крови 40 нг/мл. Определите суточную поддерживающую дозу препарата у больного массой тела 80 кг. Примите, что $V_d = 1,3$ л/кг; $T_{1/2} = 3,3$ ч. Форма выпуска препарата: капсулы по 20 мг.
8. Терапевтическая концентрация новокаинамида в плазме крови 6 мг/л. Определите нагрузочную дозу препарата у больного массой тела 70 кг. Примите, что $V_d = 2,2$ л/кг; $T_{1/2} = 3,6$ ч. Форма выпуска препарата: 10% раствор в ампулах по 10 мл.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Биодоступность ЛС это:
 - А) Доля препарата, попавшая в кровоток при внесосудистом введении, к его количеству после внутривенного введения.
 - В) Часть дозы ЛС, поступившая в системный кровоток из места введения.**
 - С) Доля испытуемого генерического препарата, попавшая в кровоток из места введения по отношению к оригинальному препарату сравнения.
2. Кинетикой первого порядка называется:
 - А) Зависимость скорости выведения лекарственного средства от концентрации в плазме крови – чем больше концентрация, тем выше скорость выведения препарата.**
 - В) Выведение лекарственного средства с постоянной скоростью.
 - С) Зависимость скорости выведения лекарственного средства от концентрации в плазме крови – чем меньше концентрация, тем выше скорость выведения препарата.



- D) Поддержание постоянной концентрации препарата в плазме крови.
3. Нагрузочная доза препарата (LD) необходима:
- B) Для сохранения максимально допустимой концентрации в плазме крови.
- C) Для постепенного достижения равновесной концентрации препарата.
- D) Для уменьшения риска развития побочных эффектов препарата.
- E) **Для быстрого достижения равновесной концентрации препарата.**
4. Клиренс – это:
- B. Параметр, характеризующий скорость введения лекарственного вещества в организм.
- C. Часть дозы лекарственного препарата, достигшая системного кровотока после внесосудистого введения.
- D. **Объем плазмы или крови, полностью освобождающийся от лекарственного препарата в единицу времени.**
- E. Часть дозы лекарственного препарата, выводящаяся из организма в единицу времени.
5. Вопросы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных препаратов изучает
- а) фармакодинамика
- б) фармакокинетика**
- в) хронофармакология
- г) фармакопея
6. Что такое период полувыведения?
- а) время, за которое концентрация препарата в плазме крови уменьшается в два раза**
- б) время, за которое эффект препарата уменьшается в два раза
- в) время, за которое концентрация препарата в плазме крови повышается в два раза
- г) время, за которое эффект препарата повышается в два раза
- д) время, за которое объем распределения, уменьшается в два раза

Часть 2: Особенности фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных детей, беременных и лактирующих женщин. Выбор режима дозирования у больных с недостаточной функцией печени и почек.

Продолжительность: 2 академических часа.

В настоящее время установлено, что у 1/3 новорождённых наблюдаются побочные реакции на лечение будущих матерей, беременных. Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и чётко обоснованной.

До начала 40-х годов прошлого столетия предполагали, что врождённые пороки развития являются наследственной патологией. В 1941 г. Норман Грегг доказал, что при заболевании матери в I триместре беременности краснухой у новорождённого выявляются различные пороки. Этот факт сделал очевидным влияние факторов внешней среды на развитие эмбриона. После того как в 1961 г. W. Lenz установил связь между приёмом седативного препарата *талидомид* во время беременности с возникновением пороков развития конечностей у плода, стала очевидной возможность проникновения лекарственных препаратов через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 26 -</p>
--	---	---	---------------

особым контролем этических комитетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. При этом беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Так, в ст. 40 ч. 7 закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на беременных женщинах. Известно, что талидомидовая трагедия не затронула США, где эксперт администрации по контролю пищевых продуктов (FDA) Фрэнсис О. Келси посчитала недостаточными результаты доклинических исследований, в которых изучалось влияние препарата на нервную систему в результате чего в США не были зарегистрированы врождённые пороки индуцированные талидомидом.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, социальные фармацевтические средства типа табака и алкоголя или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т. п.) принимают во время беременности более 90 % женщин. Эти сведения подтверждаются исследованиями, проводимыми в отдельных странах. Согласно результатам опроса 5 564 бразильских женщин, 4 614 (83,8 %) из них принимали в период беременности лекарства. В США 62 % женщин получают в течение беременности, по крайней мере, 1 лекарственный препарат, 25 % применяют опиаты и 13 % – психотропные средства. Около 15 % женщин принимают лекарственные средства в первые 6 месяцев беременности, 75 % из них – от 3 до 10 препаратов. Лекарственные средства назначают беременным в 38 % случаев обращений к врачу.

Наиболее часто во время беременности выписывают специально разработанные для беременных женщин витамины, за ними следуют поливитамины, антимикробные средства, анальгетики, дерматологические препараты и противоастматические средства. Согласно данным исследования National Disease and Therapeutic Index™ Survey, проведённого в США в 1994 г., третье место среди всех назначений женщинам в возрасте 15–44 лет, независимо от статуса беременности, занимали психотропные средства, шестое – контрацептивы. Первые входили в число 20, а последние – 10 препаратов, наиболее часто назначаемых женщинам, беременность которых закончилась спонтанным или индуцированным абортom. Анализ 34 334 рецептов, выписанных беременным в Дании, показал, что 26,6 % назначенных лекарственных средств относились к категории потенциально опасных, а 28,7 % – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определён.

В течение беременности выделяют *три критических периода*, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств:

I критический период (2-я неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона) – велика опасность как тератогенных эффектов лекарственных средств, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем.

II критический период (3–8-я недели беременности – период органогенеза) – токсическое и тератогенное действие лекарственных средств с возможным развитием пороков, а также гибели плода.

III критический период (18–22-я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферической нервной системы, гемопоза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов. Высокую частоту развития побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 27 -</p>
--	---	---	---------------

особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременных в последнем триместре:

- Гипоальбуминемия, наблюдаемая у беременных, приводит к повышению свободной активной фракции препаратов в крови. Однако пиковые концентрации большинства лекарственных средств снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л), которое влияет и на распределение лекарственных средств.
- Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза, скорость клубочковой фильтрации – на 70 %, поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Наблюдается тенденция к увеличению рН (> 7,0), что приводит к нарушению степени ионизации ЛС и их реабсорбции в почечных канальцах.
- Метаболизм лекарственных препаратов изменяется в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. Так, в середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем прогестерона и его метаболитов. Напротив, в поздних её стадиях возможна активация системы микросомального окисления в печени вследствие повышения уровня 6- β -гидрокортизола. Особенно высокие уровни последнего наблюдаются при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может быть неизменённым, усиленным или ослабленным.
- Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объёма желудочной секреции приводят к замедлению всасывания лекарственных средств при приёме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции лекарственных средств при подкожном введении.
- Во время беременности наблюдаются выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: сосудистого сопротивления, объёма циркулирующей плазмы и сердечного выброса. Под влиянием прогестерона расширяются артериолы. Кроме того, снижению сосудистого сопротивления способствует появление дополнительного «круга кровообращения» с низким сопротивлением – плацентарного. Происходит увеличение объёма циркулирующей крови, обусловленное возрастанием объёмов плазмы и эритроцитарной массы. Повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Всё это оказывает существенное влияние на распределение лекарственных средств. Кроме того, значительное увеличение сердечного выброса (на 30–50 %) может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови.

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в большинстве стран применяют классификации *категорий риска* при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC). На основании рекомендаций FDA (Federal Drug Administration) выделяют следующие категории лекарственных препаратов в зависимости от тератогенности:

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 28 -</p>
--	---	---	---------------

- **категория А:** лекарственные средства, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, поливитамины, трийодтиронин);
- **категория В:** экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу (инсулин, аспирин, метронидазол);
- **категория С:** в исследованиях на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата, контролируемых испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено (изониазид, фторхинолоны, гентамицин, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты);
- **категория D:** применение препаратов сопряжено с определённым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксициклин, канамицин, диклофенак);
- **категория Х:** доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их приём противопоказан до и во время беременности (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин).

Большие дозы тетрациклина, особенно на поздних сроках беременности при парентеральном введении могут вызвать острую жёлтую дистрофию печени плода. Применение даже небольших доз тетрациклина в поздние сроки беременности может вызвать окрашивание в жёлтый цвет зубов ребёнка, их гипоплазию, а также замедление развития костного скелета. Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови плода составляет 50 % от содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в т. ч. и ототоксическое) действие, вызывая различные нарушения в строении костей скелета. В последнем триместре беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняя билирубин, что может стать причиной желтухи. Ко-тримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребёнка.

Ненаркотические анальгетики

Во время беременности при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают *парацетамол* и малые дозы *ацетилсалициловой кислоты*. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения простагландинов возможны осложнения в виде переносимой беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием лёгочной гипертензии (особенно часто на применение индометацина и вольтарена).

Нейролептик *аминазин*, применяемый в ряде случаев для лечения токсикоза беременных, проникает через плацентарный барьер и может вызвать гепатотоксическое действие, а также ретинопатию.

Антигипертензивные средства

Назначение *пропранолола* при беременности может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию и плаценты, и плода. Препарат проходит через плаценту в неизменном виде и может привести к гипоксии плода, вызвать гипогликемию, гипербилирубинемия и брадикардию, а также снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. После родов у новорождённого возможно угнетение дыхания.

Введение *сульфата магния*, в т. ч. и внутримышечно, беременной перед родами может привести к снижению тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 29 -</p>
--	---	---	---------------

новорождённого. Применение тиазидных диуретиков может стать причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса.

Применение *ингибиторов АПФ* у беременных вызывает различные нарушения у плода: почечную недостаточность, неонатальную гипотонию, открытый артериальный проток, респираторный дистресс синдром, гипоплазию лёгких, внутриутробную смерть, что связывают с воздействием ингибиторов АПФ на почки. Возможно также нарушение ossификации скуловой кости у ребёнка.

Применение антагониста кальция *нифедипина* вызывает незначительные побочные эффекты в виде тахикардии, головных болей, приливов.

Гормональные препараты

У девочек, родившихся у матерей, которые на 8–17 неделе беременности принимали *диэтилстильбэстерол*, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников.

Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 месяца беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков.

Тератогенное действие *гормональных контрацептивов* описано как синдром VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное формирование конечностей).

Тератогенное действие *адренокортикотропного гормона* проявляется в расщеплении твёрдого нёба.

Глюкокортикостероиды у беременных необходимо применять с осторожностью из-за возможности развития гипоплазии надпочечников.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства

Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов, при кесаревом сечении.

Морфин, барбитураты также быстро проникают через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорождённого. При бессоннице беременным можно назначать *транквилизаторы*, однако в последние недели беременности их необходимо отменять, так как они могут вызвать угнетение дыхания у новорождённых.

Приём препаратов группы **тиреостатиков**, особенно с 4-го месяца беременности, когда начинает функционировать собственная щитовидная железа плода, может привести к развитию врождённого гипотиреоза.

Антикоагулянты

Гепарин не проникает через плаценту и при необходимости может быть использован у беременных. *Непрямые антикоагулянты* проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода, даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В первом триместре беременности непрямые антикоагулянты оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития конечностей). Расстройства гемостаза у новорождённых, обусловленные приёмом беременными женщинами *аспирина*, проявляются птехиальными высыпаниями, гематурией, субконъюнктивальными кровоизлияниями. В связи с этим у беременных женщин для купирования болей рекомендуется применять *парацетамол*.



Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушению развития плода. Недостаток витамина В2 вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твёрдого нёба, витамина А – расщепление твёрдого нёба и анэнцефалию (в то время как приём больших доз витамина А оказывает тератогенное действие), фолиевой кислоты – пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина С (так же как и его избыток) – прерывание беременности, кроме того гиповитаминоз С у беременных обуславливает резкое повышение проницаемости капилляров, ухудшает тканевое дыхание. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития эмбриона и часто к его гибели. У родившихся детей наблюдаются аномалии мозга, глаз и скелетных костей.

Лекарства и кормление грудью

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком и соответственно могут оказывать влияние на новорождённого ребёнка. Факторами, оказывающими влияние на проникновение лекарственных веществ в грудное молоко, являются кровоток в молочных железах, метаболизм лекарственных веществ, их молекулярная масса, степень ионизации, растворимость в воде и жирах, степень связывания с белками молока и плазмы, различие рН материнской плазмы и молока. Концентрация лекарственного препарата в плазме ребёнка, кроме того, зависит от времени, частоты, продолжительности кормления, объёма потреблённого молока, способности организма ребёнка метаболизировать препарат. При этом незрелость ферментативных систем у ребёнка приводит к тому, что период полувыведения лекарственных средств из организма новорождённого может быть значительно больше чем у матери.

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят *ципрофлоксацин* (артропатии), *хлорамфеникол* (подавление костного мозга), *радиоактивный йод* (деструкция щитовидной железы), *препараты золота* (сыпь, нефрит, гепатит), *циклофосфамид* (нейтропения), *йодсодержащие препараты и амиодарон* (поражение щитовидной железы), *андрогены, эрготомин* (рвота, диарея), *слабительные препараты* (диарея).

Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (*бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы*), поэтому их применять у лактирующих женщин также не следует

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у беременных и лактирующих.
2. Принципы расчета и выбора доз лекарственных средств у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.
3. Особенности фармакотерапии у детей, расчет доз препаратов у детей.

После освоения темы студент должен уметь

1. Интерпретировать информацию о фармакокинетики лекарственных средств (из инструкции и ТКФС) для индивидуализированного выбора лекарственных препаратов и их режимов дозирования у беременных и детей.
2. Рассчитывать нагрузочную и поддерживающую дозу ЛС у новорожденного, знать когда есть необходимость для расчетов.
3. Рассчитывать нагрузочную и поддерживающую дозу ЛС у ребенка.
4. Рассчитывать дозы лекарственных средств для пациентов с хронической почечной недостаточностью, нарушениями функции печени.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 31 -</p>
--	---	---	---------------

5. Определять возможность сохранения грудного вскармливания при проведении фармакотерапии матери.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11,21

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у беременных.
2. Перечислите факторы, определяющие поступление ЛС в материнское молоко.
3. Укажите особенности фармакокинетики и фармакодинамики новорожденного.
4. Приведите формулы для расчета поддерживающей дозы у детей.
5. Приведите формулы для расчета клиренса креатинина, нагрузочной и поддерживающей доз у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте Северо-западного медицинского центра безопасности лекарств при беременности и лактации <http://www.babyrisk.ru/>

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ.

1. Женщина с массой тела 67 кг, принимающая 100 мг/сут препарата X, кормит грудью ребёнка массой тела 6,7 кг. Для матери $C_{p_{ss}} = 1$ мг/л.

- 1) Определите, какую дозу препарата получает ребёнок?
- 2) Совместимо ли это лечение с кормлением грудью?

Примите, что для препарата X $M/P = 1$. Ребёнок ежедневно потребляет молока 150 мл/кг.

Ответ.

- 1) Рассчитаем дозу ребёнка: $C_{p_{ss}} \text{ матери} \times M/P \times V_{\text{молока}} = 1 \times 1 \times (0,15 \times 6,7) = 1$ мг/сут.
- 2) Этот показатель составляет 1/100 материнской дозы, однако масса ребёнка равна 1/10 массы матери. Следовательно, доза ребёнка, скорректированная по его массе, составляет 1/10 материнской дозы. Это как раз на границе того уровня (10%), который принято считать безопасным.

2. Рассчитать поддерживающую дозу метилпреднизолона при декомпенсированном циррозе печени, если средняя поддерживающая доза метилпреднизолона при нормальной функции печени 8 мг/сут.

Необходимо рассчитать поддерживающую дозу метилпреднизолона для пациента 45 лет, страдающего аутоиммунным циррозом печени и гемолитической анемией. У пациента при осмотре сознание ясное, кожные покровы желтушны, умеренный асцит. При обследовании выявлено: гемоглобин 91 г/л, гематокрит 30% , билирубин 60 мкмоль/л, альбумин 31 г/л, протромбиновое время 48%

Шкала для оценки нарушения функции печени Чайлда- Пью



Баллы			
Признак	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л	< 34	34-51	> 51
Альбумин, г/л	> 35	35-28	< 28
Протромбиновое время, %	> 60	60-40	< 40
Асцит	Нет	умеренный	тяжелый
Энцефалопатия	Нет	умеренный	тяжелый

Определяем функцию печени по шкале Чайлда- Пью:

энцефалопатии нет (ясное сознание) – 1 балл;

умеренный асцит – 2 балла;

билирубин 60 мкмоль/л – 3 балла

альбумин 31 г/л – 2 балла;

протромбиновое время 48% - 2 балла;

всего 10 баллов, что соответствует классу С (декомпенсированный цирроз)

Коррекция дозы ЛС, метаболизирующихся в печени, осуществляется следующим образом:

Класс А (5-6 баллов)- компенсированный цирроз → коррекции дозы не требуется;

класс В (7-8 баллов) - компенсированный цирроз → снизить дозу ЛС на 25%;

класс С (10-15 баллов) -декомпенсированный цирроз→ снизить дозу ЛС на 50% (для ЛС без «эффекта первого прохождения») и на 75% (для ЛС с «эффектом первого прохождения»)

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ.

1. Рассчитайте необходимую разовую дозу бензилпенициллина у мужчины 50 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 190 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 90% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 1 000 000 ЕД. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.

2. Рассчитайте необходимую разовую дозу цефотаксима у женщины 50 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 200 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 90% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 1 г. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.

3. Рассчитайте необходимую разовую дозу цефепима у мужчины 60 лет массой тела 80 кг (сывороточный креатинин 150 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 90% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 2 г. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.

4. Рассчитайте необходимую разовую дозу имипенема у женщины 60 лет массой тела 80 кг (сывороточный креатинин 150 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 90% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 1 г. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.



5. Рассчитайте необходимую разовую дозу бисопролола у женщины 50 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 180 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 60% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 5 мг. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.
6. Рассчитайте необходимую разовую дозу атенолола у женщины 60 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 170 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 60% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 50 мг. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.
7. Рассчитайте необходимую разовую дозу ранитидина у мужчины 70 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 160 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 70% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 150 мг. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.
8. Рассчитайте необходимую разовую дозу фамотидина у женщины 70 лет массой тела 70 кг (сывороточный креатинин 140 мкмоль/л), учитывая, что препарат на 70% выводится почками, а доза при нормальной функции почек составляет 40 мг. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.
9. Рассчитайте поддерживающую дозу дигоксина у 70-ти летнего мужчины массой тела 70кг с уровнем сывороточного креатинина 130 мкмоль/л для поддержания концентрации дигоксина 1 мкг/л. Учтите, что весь дигоксин выводится через почки, а доза при нормальной функции почек составляет 0,25 мг/сут. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.
10. Какая доза квинаприла необходима 80-ти летней женщине с массой тела 60 кг при концентрации сывороточного креатинина 100 мкмоль/л? Учтите, что через почки выводится 80% активного метаболита, а доза при нормальной функции почек составляет 20 мг/сут. Клиренс креатинина в норме равен 100 мл/мин.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. К категории А токсичности лекарств при беременности относятся:
- A) **Лекарства, которые не показали наличие риска в контрольных испытаниях на животных и женщинах.**
- B) Испытания на животных не выявили риска, но испытаний на беременных женщинах не проводилось.
- C) Обнаружены доказательства наличия риска для человека, но польза от применения превосходит риск.
- D) Очень опасны, применение противопоказано.
2. Выберите формулу для расчета поддерживающей дозы при нарушении функции почек, если препарат с частичной почечной элиминацией:
- A) $DR_{\text{пач}}/DRN=(1+fu)-fu \times Cl_{\text{српач}}/Cl_{\text{ср N}}$
- B) **$DR_{\text{пач}}/DRN=(1-fu)+fu \times Cl_{\text{српач}}/Cl_{\text{ср N}}$**
- C) $DR_{\text{пач}}/DRN= Cl_{\text{српач}}/Cl_{\text{ср N}}$
- D) $DR_{\text{пач}}/DRN=(1-fu) \times fu + Cl_{\text{српач}}/Cl_{\text{ср N}}$



3. Препараты высокого риска, требующие прерывания беременности:
- Е) Цитостатики.
 - Г) Аминопенициллины.
 - Г) НПВС.
 - Н) Сульфаниламиды.
4. Для расчета педиатрических доз возможно использование следующей формулы:
- А) **Доза ребенка = доза взрослого x масса тела $^{0,7}/70$.**
 - В) Доза ребенка = доза взрослого + масса тела $^{0,7}/70$.
 - С) Доза ребенка = доза взрослого + 7 x масса тела /70.
5. Выберите категорию токсичности лекарственных препаратов при беременности для очень опасных лекарств, применение которых требует прерывания беременности:
- А) С.
 - В) Х.
 - С) А.
 - Д) В.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 35 -</p>
--	---	---	---------------

ТЕМА: «Фармакодинамика: основные понятия, практическое значение».

Часть 1: Молекулы мишени лекарственных средств. Антагонисты, агонисты, частичные агонисты. Механизмы действия лекарственных средств. Виды фармакологического ответа.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Различают следующие основные виды лекарственного лечения.

Этиотропная терапия (от греч. *aetia* - причина, *tropo* - направляю) направлена на устранение или ослабление действия причинного фактора болезни (например, при инфекционных болезнях и отравлениях).

К ЛС этиотропного действия относят антимикробные препараты (дезинфицирующие, антисептические, химиотерапевтические), лечебные сыворотки, содержащие антитела к антигенам бактерий определённого вида, а также различные антитоксины, вступающие в прочную связь с токсическими веществами. Этот вид лечения наиболее эффективен.

Патогенетическая терапия (от греч. *pathos* - болезнь, *genesis* - происхождение) направлена на устранение или ослабление молекулярных и других механизмов развития болезни. С её помощью осуществляют лечение большинства немикробных заболеваний. К ЛС патогенетического действия относят большинство фармакотерапевтических средств. Например, сердечные гликозиды могут устранить слабость сердечной мышцы, но они не способны ликвидировать пороки клапанного аппарата сердца, которые служат причиной развития сердечной недостаточности (СН). Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено уменьшением синтеза простагландинов, которые вызывают развитие отёка и покраснения тканей, а также чувство боли при воспалении.

К средствам патогенетической терапии относят довольно большую группу лекарственных препаратов заместительного действия (ферментные препараты, соляная кислота, гормональные и витаминные средства, различные препараты минерального происхождения), восполняющих недостаток эндогенных веществ.

Средства **заместительной терапии**, не влияя на причины болезни, могут обеспечить нормальное существование организма. Например, препараты инсулина при СД не устраняют причину изменений (отсутствие или недостаточное образование инсулина), но при условии постоянного введения в организм в течение всей жизни обеспечивают нормальный обмен углеводов.

Симптоматическая терапия направлена на устранение или ослабление отдельных симптомов заболевания (например, применение обезболивающих средств при головной боли, употребление слабительных при запорах или вяжущих средств при диарее).

Лекарственные препараты, устраняющие отдельные признаки болезни, называют симптоматическими средствами. Их лечебное действие основано лишь на ослаблении какого-либо симптома болезни, при этом основной механизм её развития сохраняется. Именно поэтому лечебная ценность симптоматических лекарственных препаратов хотя и несомненна, но не столь существенна.

Профилактическую терапию проводят для предупреждения заболевания (вакцины, сыворотки, противовирусные средства, антисептики, дезин-

ФД - раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия ЛС (сущность процессов взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными специфическими и неспецифическими рецепторами) и фармакологические эффекты (их

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 36 -</p>
--	---	---	---------------

содержание и изменения в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии).

Выбор лекарственного препарата для лечения конкретного заболевания или синдрома основан не только на понимании его механизма действия, но и на знании особенностей фармакологических эффектов ЛС при патологических состояниях, свойственных разным возрастным группам больных.

Механизм действия лекарственных средств

Подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие посредством изменения деятельности физиологических систем организма. Под влиянием лекарственных веществ в организме, как правило, изменяется скорость течения различных естественных процессов. Торможение или возбуждение приводит соответственно к угнетению или усилению соответствующих функций органов и тканей. В результате изменяется течение патологических процессов, послуживших причиной развития заболевания, нормализуются нарушенные функции, происходит регресс симптомов.

Выделяют следующие механизмы действия ЛС:

- действие на специфические рецепторы;
- влияние на активность ферментов;
- физико-химическое действие на мембраны клеток;
- прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

Действие лекарственных средств на специфические рецепторы

Рецепторы клеток - макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определённым химическим соединениям. Взаимодействие ЛС с рецепторами вызывает биохимические и физиологические изменения в клетках и организме в целом, что приводит к развитию того или иного фармакологического эффекта.

В зависимости от действия на рецепторы вещества разделяют на:

- агонисты - вещества, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов;
- антагонисты - вещества, препятствующие действию специфических агонистов или блокирующие рецепторы;
- вещества, обладающие одновременно свойствами агониста и антагониста (результатирующий эффект зависит от исходной функциональной активности рецепторов).

Антагонизм к рецепторам может быть:

- конкурентным, если ЛС конкурирует с агонистами за одни и те же специфические рецепторы, при этом блокаду рецептора, вызванную конкурентным антагонистом, можно устранить назначением больших доз агониста (препарата или естественного медиатора); неконкурентным, когда ЛС занимает другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору. Следует учитывать, что количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы и зависят от многих факторов (возраст, патологический процесс, повреждение тканей и др.), а также от влияния самих ЛС. Так, количество и (или) функциональная активность рецепторов могут уменьшаться при длительном использовании препаратов-агонистов, что сопровождается постепенным ослаблением фармакологического эффекта (толерантностью). Возможно увеличение количества и (или) усиление функциональной активности рецепторов под воздействием препарата-антагониста. Клинически это может манифестировать развитием синдрома отмены после резкого прекращения введения препарата.

Влияние лекарственных средств на активность ферментов

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 37 -</p>
--	---	---	---------------

Некоторые ЛС усиливают или угнетают активность специфических ферментов (внутриклеточных или внеклеточных). Ведущую роль в обеспечении функций клеток играет универсальная аденилатциклазная система клеток, и действие многих ЛС связано с активностью ферментов аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих концентрацию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

ЛС могут стимулировать или ингибировать ферменты, взаимодействовать с ними в разной степени, обратимо или необратимо, что влияет на выраженность и продолжительность фармакологического эффекта.

Физико-химическое действие лекарственных средств на мембраны клеток

Физико-химическое действие на мембраны клеток состоит в изменении трансмембранного электрического потенциала в результате влияния на транспорт ионов через мембрану клеток. Это имеет значение для деятельности клеток нервной и мышечной систем: нарушается проведение нервных импульсов через синапсы, подавляется электрическая активность клеток.

Таким образом действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза и местные анестетики.

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие лекарственных средств

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими внутриклеточными молекулами или структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток.

Подобное действие оказывают антибактериальные препараты, противовирусные и цитостатические средства.

Действие ЛС может быть не связано с изменением функций клеток (например, нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами или действие масляных слабительных).

Избирательность действия лекарственных средств

Избирательность действия ЛС достигается посредством различного распределения и накопления препаратов в органах, тканях, клетках и селективности их механизма действия.

Селективность - способность оказывать определённый желаемый эффект и не вызывать другие нежелательные влияния благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов. Например, β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол), антагонисты серотониновых рецепторов (кетансерин) действуют на определённый подтип соответствующих рецепторов, но селективность таких препаратов чаще всего относительна и при увеличении дозы тех же β -адреноблокаторов может отчасти утрачиваться. Другой подход к обеспечению относительной селективности действия препарата - избирательное введение соответствующей ЛФ в место желаемого действия (например, внутрикоронарное введение нитроглицерина больным с ИБС).

Нет ЛС, абсолютно избирательно действующих на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс. Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно эффективнее.

ЛС с низкой избирательностью действия влияют на многие ткани, органы и системы, вызывая множество побочных реакций. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия и может вызывать ряд желательных либо нежелательных реакций.

Например, морфин, обладающий выраженной анальгетической активностью, относят к группе наркотических анальгетиков. Вместе с тем он угнетает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, оказывает седативное действие, вызывает рвоту, запор, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и др.



Противоопухолевые средства, воздействуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника, провоцируя тяжёлые нежелательные реакции.

Чем выше избирательность действия ЛС, тем его лучше переносят больные и тем меньшее число нежелательных реакций оно вызывает.

Примером могут служить блокаторы H_2 -рецепторов третьего поколения, блокаторы M_1 -холинорецепторов, ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы.

Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем она выше, тем менее избирателен препарат.

Так, селективные β_1 -адреноблокаторы преимущественно влияют на миокард, но при увеличении дозы они оказывают действие и на β_2 -адренорецепторы, расположенные в бронхах, сосудах, поджелудочной железе и других органах, приводя к развитию нежелательных реакций (бронхоспазма, вазоконстрикции).

Селективность действия противовирусных препаратов, например ацикловира, также зависит от дозы: подавление вирусной ДНК-полимеразы происходит при концентрациях препарата в 3000 раз меньших, чем те, которые влияют на ДНК-полимеразу клеток человеческого организма, поэтому ацикловир в терапевтических дозах нетоксичен.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Определение фармакодинамики.
2. Определение антагонистов, агонистов, частичных агонистов, основные молекулы мишени лекарственных средств, виды фармакологических эффектов.
3. Принципы разработки программ контроля эффективности ЛС.
4. Представление об остром фармакологическом тесте.
5. Методы оценки влияния ЛС на качество жизни.
6. Методологию сбора фармакологического анамнеза.
7. Факторы, определяющие приверженность больного к лечению и ответственному самолечению.

После освоения темы студент должен уметь

1. Интерпретировать информацию о фармакодинамике ЛС (из инструкции и ТКФС) для индивидуализированного выбора лекарственных препаратов и их режимов дозирования.
2. Разработать программу контроля эффективности ЛС с учетом их фармакологических эффектов.
3. Оценить влияние ЛС на качество жизни.
4. Проводить острый лекарственный тест, интерпретировать его результаты.
5. Собирать и интерпретировать фармакологический и аллергологический анамнез.
6. Проводить мероприятия по повышению приверженности пациентов к медикаментозному лечению.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5,8; ПК-8,9,10,11,21

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Дайте определение понятия фармакодинамика.
2. Перечислите мишени, на которые действуют ЛС, типы связей, а также виды взаимодействия мишени с лигандом.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 39 -</p>
--	---	---	---------------

3. Охарактеризуйте виды рецепторов, дайте определение понятиям агонист, антагонист, частичный агонист, приведите примеры.
4. Перечислите виды фармакологического ответа, приведите примеры.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Используя раздел «Фармакологическое действие» типовой клинико-фармакологической статьи (ТКФС), определите механизм действия выбранного препарата и разработайте принципы выбора ЛС внутри группы по индивидуальному заданию для УИРС.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОДИНАМИКЕ.

1. Приведите примеры ЛС – агонистов, антагонистов и частичных агонистов бета-адренорецепторов.

Алгоритм решения.

1. Агонист - Сальбутамол
2. Антагонист – Пропранолол
3. Частичный агонист – Окспренолол.

2. Приведите примеры всех возможных механизмов действия бронхолитических средств:

Алгоритм решения.

- стимуляция β_2 -адренорецепторов гладких мышц бронхов;
- блокада М-холинорецепторов гладких мышц бронхов;
- непосредственное спазмолитическое действие на гладкие мышцы бронхов.

3. Перечислите терапевтически значимые фармакологические эффекты альфа-адреноблокаторов:

Алгоритм решения.

расширение артериол;
расслабление прекапиллярных сфинктеров;
понижение тонуса гладких мышц предстательной железы и сфинктера мочевого пузыря.

4. Пациент 53 г., мужчина, с диагнозом: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. ХСН II ФК по NYHA. Получает в ежедневной терапии Периндоприл 10 мг 1 раз в сутки, Метопролол 50 мг 2 раза в день, Аторвостатин 10 мг 1 раз в сутки, Ацетилсалициловую кислоту 125 мг/сут. Обратился к терапевту с жалобами на ночные кошмары и чувство разбитости после пробуждения, а также периодически возникающие приступы сухого кашля. Оцените факторы, ухудшающие качество жизни, проведите возможную коррекцию факторов, связанных с медикаментозной терапией.

Алгоритм решения.

1. Нарушения сна и ночные кошмары возможно связаны с приемом липофильного метопролола, заменить на гидрофильный атенолол;
2. Заменить ингибитор АПФ периндоприл на антагонист ангиотензиновых рецепторов, например, лозартан, который сопоставим по эффективности, но не вызывает сухого кашля.

ПРИМЕРЫ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОДИНАМИКЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛС.

1. Разработайте программу контроля эффективности применения ЛС, предложенного преподавателем, используя раздел «Фармакологическое действие» ТКФС.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 40 -</p>
--	---	---	---------------

2. Предложите все возможные механизмы антисекреторного воздействия ЛС на соляную кислоту желудочного сока.
3. Приведите примеры агонистов, антагонистов, частичных агонистов опиоидных рецепторов.
4. Перечислите факторы, влияющие на качество жизни пациента по заданию УИРС.
5. При сборе фармакологического анамнеза у пациента была выявлена системная аллергическая реакция на Бисептол, перечислите какие фармакологические группы противопоказаны этому пациенту в терапии артериальной гипертензии.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. Агонисты рецепторов это:
 - В) Вещества, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов.**
 - С) Вещества, препятствующие действию специфических стимуляторов, или блокирующие рецептор.
 - Д) Вещества, которые вызывают развитие неспецифического эффекта.
 - Е) Вещества, которые изменяют величину эффекта, вызванного другими препаратами.
2. Антагонизм не является конкурентным, если:
 - А) Вещества конкурируют с агонистами за одни и те же специфические рецепторы.
 - В) Вещества препятствуют действию специфических стимуляторов или блокируют рецептор.
 - С) Вещества имеют отличные от агонистов места связывания с рецепторами.**
 - Д) Вещества вызывают эффекты, которые конкурируют с эффектами других препаратов.
3. Установите соответствие терминов и их определений:
 - А. Идиосинкразия.
 - В. Тахифилаксия.
 - С. Толерантность
 1. Быстрое снижение терапевтического эффекта, наблюдающееся при повторном применении ЛС. (В)
 2. Генетически обусловленная извращенная реакция на определенное ЛС, проявляющееся повышенной чувствительностью или длительным эффектом. (А)
 3. Снижение терапевтического эффекта, отмеченное при многократном повторном применении ЛС. (С)
4. Выберите группы препаратов, взаимодействующие с G-протеиновыми рецепторами:
 - А) инсулин.
 - В) адреномиметики.**
 - С) Местные анестетики.
 - Д) глюкокортикоиды.

Часть 2: Виды взаимодействия лекарственных средств: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 41 -</p>
--	---	---	---------------

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Под взаимодействием ЛС понимают изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС, а также ксенобиотиками, пищей, алкоголем, при курении. Клиническое значение имеют взаимодействия ЛС, изменяющие эффективность и безопасность фармакотерапии.

Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе *рационального комбинирования* ЛС. Примеры рациональных комбинаций ЛС приведены в табл. 5-1.

Взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о *нерациональных комбинациях* ЛС. Например, практически все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии и ХСН.

В основе *потенциально опасных комбинаций* ЛС лежит взаимодействие ЛС, приводящее к снижению безопасности фармакотерапии. Потенциально опасные комбинации ЛС составляют серьёзную клиническую проблему. По данным разных авторов, от 17-23% назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны. Лишь у 6-8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются побочные эффекты. В то же время, по статистическим данным только в США от побочных эффектов ЛС ежегодно умирают 160 000 больных. Причиной смерти трети из них оказывается взаимодействие ЛС, как правило, связанное с применением потенциально опасных комбинаций ЛС. Кроме того, побочные эффекты, возникающие при применении потенциально опасных комбинаций, также представляют собой и серьёзную экономическую проблему, так как расходы на их лечение составляют половину от затрат на терапию всех лекарственных осложнений.

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В зависимости от механизма, различают фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия ЛС.

- Фармакокинетическое взаимодействие - влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. В результате фармакокинетического взаимодействия изменяется концентрация ЛС в плазме крови, а следовательно, и его взаимодействие со специфическими молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и др.).

Примеры рациональных комбинаций лекарственных средств



Комбинация	Результат взаимодействия	Примечание
Комбинации ЛС, повышающие эффективность фармакотерапии		
Ампициллин + оксациллин	Расширение антибактериального спектра действия	Зарегистрирован комбинированный препарат ампиокс*, в состав которого входит ампициллин и оксациллин
Ингибитор АПФ + тiazидный диуретик	Повышение эффективности антигипертензивной терапии	Зарегистрирован комбинированный препарат каптодил*, в состав которого входит каптоприл и гидрохлортиазид
β-Адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов	Повышение эффективности антигипертензивной и ангинальной терапии	—
Ненаркотический анальгетик + прокинетики	Усиление и ускорение наступления анальгетического эффекта	Комбинацию ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида рекомендуют при приступах мигрени
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Усиление всасывания железа и повышение эффективности терапии железодефицитной анемии	Зарегистрирован комбинированный препарат ферроплекс*, в состав которого входит железа сульфат и аскорбиновая кислота
Комбинации ЛС, повышающие безопасность фармакотерапии		
Тiazидный диуретик + калийсберегающий диуретик	Предотвращение развития гипокалиемии	Разработан комбинированный препарат модурик*, в состав которого входит гидрохлортиазид и амилорид*
НПВС + синтетический аналог простагландина E	Снижение риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка	Зарегистрирован комбинированный препарат артротек*, в состав которого входит диклофенак и мизопростол
Леводопа + ингибитор ДОФА-декарбоксилазы	Уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов, связанных с образованием дофамина в периферических тканях (ортоσταгическая гипотензия, нарушения ритма работы сердца и др.)	Зарегистрирован комбинированный препарат наком*, в состав которого входит леводопа и карбидопа
β-Адреномиметик в виде ингаляций + верапамил	Уменьшение выраженности тахикардии	—
Цитостатик + противорвотное средство	Уменьшение тошноты и рвоты	Трописетрон позволяет улучшить переносимость химиотерапии

• **Фармакодинамическое взаимодействие** - влияние одного ЛС на процесс генерации и реализации фармакологического эффекта другого, при этом концентрация ЛС в плазме может не изменяться. Чаще всего при фармакодинамическом взаимодействии одно ЛС вмешивается в механизм действия другого.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить при их всасывании, распределении, метаболизме и выведении продуктов метаболизма.

Взаимодействие лекарственных средств при всасывании

Изменение всасывания через ЖКТ одних ЛС под действием других может происходить по различным механизмам. Основными механизмами, считают:

- образование хелатных и комплексных соединений;
- изменение pH желудочного или кишечного содержимого;
- влияние на нормальную микрофлору кишечника;
- повреждение слизистой оболочки кишечника или влияние на её функции;
- изменение моторики ЖКТ;
- влияние на гликопротеин Р.

Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания ЛС из ЖКТ. Как правило, взаимодействие ЛС при всасывании развивается при их одновременном приёме, или если интервал между приёмами ЛС составляет менее 2 ч. Если интервал между приёмами ЛС составляет более 4 ч, то взаимодействие на уровне всасывания практически невозможно. Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким периодом полувыведения (менее 12 ч) и для препаратов, фармакологический эффект которых развивается только при быстром достижении максимальной терапевтической концентрации. Это связано с тем, что даже незначительное уменьшение интенсивности всасывания подобных ЛС приводит к достижению лишь субтерапевтических концентраций, а следовательно, к снижению эффективности фармакотерапии. Это относится прежде всего к снотворным и ненаркотическим анальгетикам. В то же время изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС с длинным периодом

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 43 -</p>
--	---	---	---------------

полувыведения (не менее 12 ч). Ниже приведены наиболее значимые механизмы взаимодействия ЛС при всасывании.

Образование комплексных и хелатных соединений

Суть этого механизма заключается в том, что при взаимодействии ЛС в ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Так, активированный уголь и антациды значительно угнетают всасывание практически всех ЛС. Поэтому назначение активированного угля - неотъемлемый компонент терапии отравлений лекарственными препаратами (барбитуратами, бензодиазепинами и др.). Известно, что совместное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и др.) с антацидами и гастропротектором сукральфатом приводит к неэффективности антибактериальной терапии. Это происходит вследствие образования в ЖКТ невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием, кальцием, сукральфатом. Тетрациклин образует в ЖКТ невсасывающиеся хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком, магнием, солями висмута, железа и других металлов, со всеми двух- и трёхвалентными катионами. Поэтому интенсивность всасывания тетрациклина снижается при его совместном применении с антацидами, препаратами висмута, а также с богатыми кальцием продуктами питания (молоко и молочные продукты), а вследствие этого терапия данным антибиотиком становится менее эффективной. В то же время образование невсасывающихся хелатных соединений тетрациклина с железом приводит как к снижению эффективности антибактериальной терапии, так и к неэффективности терапии препаратами железа. Ионообменные смолы, применяющиеся для лечения гиперлипидемий (колестирамин), могут образовывать невсасывающиеся комплексы, а следовательно, снижать всасывание самых разнообразных ЛС (антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов), в результате чего их концентрация в крови может существенно снизиться. Подобного рода взаимодействий ЛС при всасывании можно избежать, если между приёмом ЛС сделать промежуток не менее 4 ч.

Изменение pH желудочного содержимого

Липофильные неионизированные ЛС лучше всасываются в ЖКТ, чем гидрофильные ионизированные. Большинство ЛС - слабые кислоты или слабые основания, поэтому увеличение pH желудочного содержимого приводит к повышению ионизации ЛС - слабых кислот, и снижению ионизации ЛС - слабых оснований. В этих условиях всасывание первых угнетается, а вторых - усиливается. Следовательно, ЛС (антациды, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса), изменяющие pH желудочного содержимого, влияют на всасывание применяемых совместно с ними других лекарственных препаратов. Так, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС - производные азола (слабые кислоты) практически не всасываются, а следовательно, и неэффективны, если пациент применяет их вместе с блокаторами H₂-рецепторов гистамина или ингибиторами протонного насоса. По этому же механизму снижается эффективность и других ЛС - слабых кислот (непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, сульфаниламидов, нитрофуранов) при их совместном применении с антацидами. Так, совместное применение антацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к практически полному устранению снотворного эффекта последних. В противоположность этому, увеличение pH желудочного содержимого при приёме антацидов повышает всасывание перорального сахароснижающего препарата глибутида (слабое основание) примерно на 25%, что увеличивает вероятность развития гипогликемии. ЛС в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее, когда pH желудочного содержимого увеличивается,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 44 -</p>
--	---	---	---------------

так как растворение оболочки в такой среде наступает быстрее, до того, как ЛС достигает тонкой кишки. Подобного рода взаимодействий ЛС при всасывании можно избежать, если назначать ЛС с интервалом не менее 4 ч.

Изменение состояние нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены и др.). Антибактериальные ЛС, особенно широкого спектра действия, подавляя нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание лекарственных препаратов. Так известно, что *Eubacterium lentum* (представитель нормальной микрофлоры кишечника) метаболизирует до неактивных продуктов около 10% принятого внутрь дигоксина. Совместное применение дигоксина с эритромицином приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что может привести к развитию побочных эффектов вплоть до гликозидной интоксикации. Другой пример - снижение эффективности оральных контрацептивов при их совместном применении с антибиотиками широкого спектра действия. Хорошо известно, что содержащийся в оральных контрацептивах этинилэстрадиол подвергается энтерогепатической рециркуляции: после всасывания, этинилэстрадиол метаболизируется (конъюгируется) в печени, затем конъюгаты с жёлчью попадают в кишечник, где под действием ферментов нормальной микрофлоры гидролизуются до этинилэстрадиола, который вновь всасывается. При применении антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих нормальную микрофлору, энтерогепатическая рециркуляция этинилэстрадиола нарушается, вследствие этого снижается и контрацептивная эффективность содержащих его ЛС.

Повреждение слизистой оболочки кишечника

Цитостатики, назначаемые как компонент химиотерапии при злокачественных опухолях, могут повреждать слизистую оболочку кишечника, что замедляет всасывание ЛС. Циклофосфамид, винкристин, прокарбазин могут угнетать всасывание дигоксина, снижая его эффективность. Для избегания данного феномена следует назначать дигоксин в форме капсул. Повреждения слизистой оболочки кишечника - основная причина нарушения всасывания железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты при их совместном применении с неомицином и антибактериальными препаратами из группы полимиксина или тетрациклина.

Изменение моторики желудочно-кишечного тракта

Изменение моторики ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Быстрая эвакуация содержимого желудка под действием прокинетиков (метоклопрамид, домперидон) ускоряет всасывание некоторых ЛС (этанолола, парацетамола, тетрациклина, диазепамы, циклоспорина, пропранолола, солей лития и др.), поскольку они быстрее достигают тонкого кишечника. Концентрация циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30%, когда его принимают вместе с прокинетиком метоклопрамидом, так как метоклопрамид ускоряет опорожнение желудка. Применение подобной комбинации может привести к быстрому развитию побочных эффектов циклоспорина (нефротоксичность, гепатотоксичность и гематотоксичность). Рационально совместное применение метоклопрамида с ненаркотическими анальгетиками. Метоклопрамид ускоряет попадание ненаркотических анальгетиков в тонкую кишку, где они интенсивно всасываются. В результате быстро достигается максимальная концентрация в плазме крови, ускоряется наступление и увеличивается выраженность анальгетического эффекта.

При одновременном применении медленно всасывающихся ЛС (дигоксин, циметидин и др.) и прокинетиков эффект обратный. Например, биодоступность медленно

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 45 -</p>
--	---	---	---------------

растворяющегося дигоксина снижается на 20%, если его принимают одновременно с метоклопрамидом. Ускорение перистальтики ЖКТ и уменьшение времени прохождения по нему лекарственных препаратов замедляет всасывание и снижает биодоступность ЛС. Моторику ЖКТ могут усиливать эритромицин, слабительные ЛС. Противоположное действие (удлинение времени прохождения ЛС по ЖКТ) оказывают антихолинергические ЛС, наркотические анальгетики, блокаторы H_1 -рецепторов гистамина, фенотиазиновые антипсихотические препараты. Ослабление моторики ЖКТ ускоряет всасывание и увеличивает биодоступность ЛС (сердечные гликозиды, препараты железа), повышая риск развития побочных эффектов. Например, при совместном приёме ослабляющих моторику ЖКТ препаратов с ацетилсалициловой кислотой увеличивается время контакта последней со слизистой оболочкой желудка и возрастает риск изъязвления (ульцерогенного эффекта).

Влияние на активность гликопротеина Р

Гликопротеин Р «выбрасывает» из энтероцитов в просвет кишечника всасывающиеся ЛС. У гликопротеина Р есть ЛС - субстраты, ингибиторы и индукторы (прил. 1.1). Совместное применение ингибиторов гликопротеина Р с его субстратами приводит к более полному всасыванию и увеличению концентрации последних в крови, в результате чего повышается риск развития побочных эффектов. Так, хинидин и верапамил (мощные ингибиторы гликопротеина Р) повышают концентрацию дигоксина (субстрат) в крови при совместном их приёме, что увеличивает риск развития побочных эффектов дигоксина, вплоть до дигиталисной интоксикации. С другой стороны, применение субстратов гликопротеина Р совместно с его индукторами снижает биодоступность и концентрацию субстратов в плазме крови, обуславливая их низкую эффективность. Например, препараты зверобоя снижают концентрацию дигоксина в плазме крови.

Взаимодействие лекарственных средств при распределении

После всасывания ЛС током крови разносятся по органам и тканям организма, где локализованы их фармакологические мишени. Распределение ЛС зависит от состояния гемодинамики в органах и тканях. Так, при уменьшении сердечного выброса у больных с ХСН снижается почечная перфузия, и петлевые диуретики оказывают недостаточное мочегонное действие, так как не достигают точки своего приложения (восходящего колена петли Генле). Если с помощью ЛС с положительным инотропным эффектом (сердечные гликозиды, добутамин и др.) увеличить сердечный выброс и почечную перфузию, то мочегонный эффект петлевых диуретиков возрастёт.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС на уровне связи с белками крови. Целый ряд ЛС характеризуются высоким сродством к белкам плазмы крови. При этом слабые кислоты связываются с альбумином, а слабые основания - с α -1-кислым гликопротеином. Связь с белками разрывается в том случае, если в крови оказывается ЛС с более высоким к ним сродством. Такое ЛС вытесняет из связи с белком своего конкурента. Этот часто встречающийся механизм взаимодействия ЛС обуславливает увеличение свободной или активной фракции того ЛС, которое хуже связывается с белками, усиливая его фармакологическое действие (в том числе и побочные эффекты). Данный механизм взаимодействия приобретает клиническое значение, если ЛС имеет небольшой объём распределения (менее 35 л) и связывается с белками крови более чем на 90%. Если ЛС связывается с белками крови менее чем на 90%, то его вытеснение из связи с белками не приведёт к значимому изменению концентрации свободной фракции в крови. Если ЛС имеет большой объём распределения (более 35 л), то повышение концентрации его активной фракции нивелируется «уходом» в ткани. Следует отметить, что это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку ЛС быстро метаболизируются

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 46 -</p>
--	---	---	---------------

и выводятся. Примеры ЛС, обладающих очень высоким сродством к белкам плазмы и имеющих небольшой объём распределения: фенитоин (связывается с белком на 90%, объём распределения 35 л), толбутамид (связывается с белком на 96%, объём распределения 10 л) и варфарин (связывается с белком на 99%, объём распределения 9 л). Данные ЛС вытесняются из связи с белками крови сульфаниламидами, ацетилсалициловой кислотой и фенилбутазоном. Увеличение концентрации вытесненных ЛС в крови может привести к побочным эффектам. Так, салицилаты, фенилбутазон и клофибрат увеличивают частоту внутренних кровотечений, вытесняя из связи с белком непрямые антикоагулянты [варфарин, аценокумарол (синкумар*), фениндион (фенилин*)].

ЛС - ингибиторы гликопротеина Р увеличивают проникновение его субстратов через гистогематические барьеры и, в частности, через ГЭБ. Например, хинидин (ингибитор гликопротеина Р) способствует проникновению через ГЭБ антидиарейного ЛС лоперамида, способного вызвать морфиноподобные побочные эффекты (сухость во рту, миоз, угнетение дыхания). Домперидон проникает через ГЭБ, вызывая экстрапирамидные расстройства, при его совместном применении с циклоспорином (ингибитор гликопротеина Р).

Взаимодействие лекарственных средств при биотрансформации

Известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других лекарственных препаратов. При этом они способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять её (ингибирование) (прил. 1.3).

Индукция фермента биотрансформации - абсолютное увеличение его количества и(или) активности вследствие воздействия определённого химического агента и, в частности, ЛС. Это сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулума, в котором локализовано большинство ферментов метаболизма. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза и др.). ЛС, индуцирующие ферменты, не имеют очевидного структурного сходства, но характеризуются некоторыми общими признаками:

- склонны растворяться в жирах (липофильны);
- служат субстратами ферментов (которые они индуцируют);
- у них, как правило, длительный период полувыведения. Различные субстраты способны индуцировать изоферменты цитохрома Р-450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, интенсивность индукции ферментов биотрансформации может существенно отличаться у разных людей (например, один и тот же субстрат повышает активность ферментов биотрансформации ЛС у различных индивидуумов в 15-100 раз).

Основные механизмы индукции ферментов биотрансформации:

- Молекулы индуктора непосредственно воздействуют на регуляторную область гена, что приводит к индукции фермента биотрансформации ЛС. Этот механизм наиболее характерен для аутоиндукции - увеличения активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик под действием самого ксенобиотика. Аутоиндукцию рассматривают как адаптивный механизм, выработанный в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков, в том числе растительного происхождения. Так аутоиндукцией по отношению к цитохромам подсемейства ПIV обладает фитонцид чеснока диалил сульфид. Типичные аутоиндукторы среди лекарственных препаратов - барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома Р-450 3A4, 2C9, подсемейства ПIV).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 47 -</p>
--	---	---	---------------

- Молекулы фермента биотрансформации ЛС стабилизируются вследствие образования комплекса с некоторыми ксенобиотиками (этанол, ацетон). Например, этанол индуцирует изофермент цитохрома P-450 2E1 на всех этапах его образования от транскрипции до трансляции. Полагают, что стабилизирующий эффект этанола связан с его способностью активировать систему фосфорилирования в гепатоците через цАМФ. С тем же механизмом связывают индукцию изофермента цитохрома P-450 2E1, развивающуюся при голодании и сахарном диабете. В данном случае в качестве индукторов изофермента цитохрома P-450 2E1 выступают кетоновые тела.

- Активность изоферментов цитохрома P-450 1A1, 3A4, 2B6 возрастает при взаимодействии молекулы индуктора со специфическими рецепторами, относящимися к классу белков - регуляторов транскрипции.

Индукция ведёт к ускорению биотрансформации ЛС - субстратов соответствующих ферментов и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Среди индукторов ферментов биотрансформации ЛС наиболее широко в клинической практике применяют рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). В отличие от барбитуратов, для развития индуцирующего эффекта которых требуется несколько недель, рифампицин действует быстро (индукцию ферментов биотрансформации при его назначении можно обнаружить уже через 2-4 дня), а своего максимума эффект достигает через 6-10 дней. Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фениндиона), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования данных ЛС (увеличение дозы).

Следует подчеркнуть, что при отмене индуктора ферментов биотрансформации ЛС, следует уменьшить дозировку сочетаемого ЛС, так как происходит увеличение его концентрации в крови. Пример такого взаимодействия - комбинирование антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Причиной кровотечений при лечении непрямых антикоагулянтами в 14% случаев становится отмена ЛС, индуцирующих ферменты биотрансформации.

Ингибирование ферментов биотрансформации ЛС - угнетение активности ферментов метаболизма под действием ЛС и ксенобиотиков.

Основные механизмы ингибирования ферментов биотрансформации ЛС:

- связывание с регуляторной областью гена, регулирующего синтез определённого изофермента цитохрома P-450 (циметидин, флуоксетин, омепразол, фторхинолоны, макролиды, сульфаниламиды и др.);
- метаболическая конкуренция заключается в том, что некоторые препараты с высокой аффинностью (сродством) к определённым изоферментам цитохрома P-450 (верапамил, нифедипин, исради-пин, хинидин), ингибируют биотрансформацию ЛС с более низкой;
- прямая инаktivация изоферментов цитохрома P-450 и угнетение взаимодействия цитохрома P-450 с НАДФ-Н-цитохром P-450 редуктазой (фумарокумарины сока грейпфрута и лайма).

Снижение активности ферментов биотрансформации ЛС под действием соответствующих ингибиторов ведёт к повышению концентрации в крови ЛС (субстратов ферментов) и удлинению их периода полувыведения, что служит причиной развития побочных эффектов. Некоторые ингибиторы влияют сразу на несколько изоформ ферментов

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 48 -</p>
--	---	---	---------------

биотрансформации. Для угнетения сразу нескольких изоформ ферментов могут требоваться большие концентрации ингибитора.

Так, противогрибковый препарат флуконазол угнетает активность изофермента цитохрома P-450 2C9 в дозе 100 мг/сут, а при повышении дозы до 400 мг угнетается активность и изофермента цитохрома P-450 3A4. Кроме того, чем выше доза ингибитора, тем быстрее наступает его действие и тем ярче оно выражено. Ингибирование вообще развивается быстрее, чем индукция, обычно его можно зарегистрировать уже через 24 ч от момента назначения препарата. На скорость ингибирования активности фермента влияет также путь введения ЛС ингибитора: при внутривенном введении взаимодействие развивается быстрее.

Рассмотрим несколько клинически значимых примеров данного механизма взаимодействия.

- К ингибиторам изофермента цитохрома P-450 1A2 относятся фторхинолоны: цiproфлоксацин и, в меньшей степени, норфлоксацин. Совместное применение препаратов теофиллина с перечисленными фторхинолонами приводит к 4-5-кратному увеличению концентрации теофиллина в крови и к резкому усилению кардиотоксичности, поэтому не следует комбинировать теофиллин с цiproфлоксацином, эноксацином и норфлоксацином. Отсутствие ингибирующего действия других фторхинолонов на CYP1A2 объясняют наличием в их молекулах радикалов в положениях N1 и C7, которые не позволяют связываться с CYP1A2. Так, ломефлоксацин в положении C7 имеет 3-окси-4-метилпиперидиновую группу, поэтому не ингибирует CYP1A2 и его можно безопасно использовать совместно с препаратами теофиллина.

- Совместное применение непрямого антикоагулянта варфарина (субстрат изофермента цитохрома P-450 2C9) с сульфаниламидными препаратами (ингибиторы изофермента цитохрома P-450 2C9) приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению риска геморрагических осложнений. Поэтому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендуют строгий контроль международного нормализованного отношения (МНО) - по крайней мере, 1-2 раза в неделю.

- Антибиотики из группы макролидов ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4. Макролиды отличаются по способности ингибировать CYP3A4. В классификации, предложенной P. Periti и соавт. (1992), макролиды разделены по способности к ингибированию CYP3A4 на 3 группы:

1-я группа - сильные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин и тролеандомицин);

2-я группа - умеренные ингибиторы CYP3A4 (klarитромицин); 3-я группа - макролиды, не ингибирующие CYP3A4 (азитромицин).

- Совместное применение с субстратами изофермента цитохрома P-450 3A4 лишь макролидов 1-й и 2-й группы может приводить к побочным эффектам. Например, совместное применение макролидов 1-й и 2-й группы с блокаторами H₁-рецепторов гистамина (астемизол*, терфенадин* и др.) в 10% случаев приводит к кардиотоксичности, проявляющейся удлинением интервала Q-T по данным ЭКГ, что увеличивает риск возникновения опасной для жизни желудочковой тахикардии типа «пируэт» (двухнаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии).

Многие лекарственные препараты могут влиять на интенсивность печёночного кровотока - «лимитирующего» фактора биотрансформации ЛС с высоким печёночным клиренсом, для которых характерен эффект «первого прохождения» (см. главу 1 «Клиническая фармакокинетика»). Поэтому ЛС, снижающие величину печёночного кровотока, угнетают биотрансформацию препаратов с высоким печёночным клиренсом, увеличивая их биодоступность.



Известно, что β -адреноблокаторы (пропранолол и др.), снижая интенсивность печёночного кровотока, угнетают свой собственный метаболизм, а также биотрансформацию лидокаина, хлорпромазина, верапамила и др. Концентрация этих ЛС в плазме крови повышается, и могут возникнуть побочные эффекты. Следует отметить, что для включения данного механизма взаимодействия необходимо несколько дней с момента назначения β -адреноблокаторов. Среди β -адреноблокаторов наибольшее влияние на печёночный кровоток оказывает пропранолол.

Взаимодействие лекарственных средств при выведении

При выведении ЛС взаимодействуют друг с другом, изменяя параметры клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.

Изменение клубочковой фильтрации

Лекарственные препараты, снижающие СКФ, обычно понижают фильтрационное давление, уменьшая объём циркулирующей крови, либо снижая АД или тонус почечных артерий. Концентрация препаратов, выводящихся из организма преимущественно путём пассивной фильтрации, увеличивается при их совместном применении с ЛС, снижающими СКФ. При этом возрастает и частота развития побочных эффектов.

Например, снижение СКФ при приёме фуросемида приводит к угнетению фильтрации аминогликозидных антибиотиков, повышению их концентрации в крови и увеличению нефротоксичности. В то же время сами нефротоксичные ЛС (например, аминогликозиды) могут уменьшать количество функционирующих клубочков и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме совместно применяющихся с ними ЛС, например дигоксина.

Изменение канальцевой секреции

Многие ЛС активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Липофильные ЛС секретируются с помощью гликопротеина Р, гидрофильные, а также метаболиты ЛС - с помощью транспортёров органических анионов (ОАТ, ОТРР) и катионов (ОСТ) (см. главу 1). Снижение активности этих специфических систем может привести к повышению в крови концентрации ЛС, основной путь выведения которых - канальцевая секреция (табл. 5-2). Конкуренция эндогенных веществ (например, мочевая кислота) и лекарственных препаратов или их метаболитов (бензилпенициллин, пробеницид*, НПВС, метотрексат, сульфаниламиды и цефалоспорины) за транспортные системы может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий.

НПВС, ингибируя ОАТ2, ОАТ3, ОАТ4 проксимальных почечных канальцев, угнетают активную секрецию метотрексата, повышая его концентрацию в плазме крови и увеличивая риск развития побочных эффектов (миелотоксичность и др.). Способность пробеницида* ингибировать ОАТ1 проксимальных почечных канальцев, угнетая при этом канальцевую секрецию пенициллинов, ранее широко использовали для повышения эффективности β -лактамовых антибиотиков.

Изменение канальцевой реабсорбции

Отфильтрованные и секретированные ЛС реабсорбируются в дистальной части почечного канальца и в собирательных трубках, причём реабсорбируются только неионизированные молекулы ЛС.

Ингибиторы канальцевой секреции лекарственных средств



Ингибиторы канальцевой секреции	ЛС, канальцевая секреция которых ингибируется
Пробенцид® Сульфипиразон Фенилбутазон Сульфаниламиды Ацетилсалициловая кислота Тиазидные диуретики Индометацин Верапамил Амиодарон Хинидин Диуретики Ацетилсалициловая кислота НПВС	Пенициллины Зидовудин Индометацин Дигоксин Соли лития Метотрексат

абсорбцию существенно влияет изменение рН первичной мочи под действием других лекарственных препаратов. При закислении мочи (например, аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция слабых оснований, а при ощелачивании — слабых кислот (табл. 5-3).

Важный и клинически значимый пример такого взаимодействия — использование натрия гидрокарбоната для ощелачивания мочи и ускорения выведения аспирина или салицилатов (слабые кислоты) при их передозировке и отравлении. Для предупреждения развития побочных эффектов сульфаниламидов (кристаллурия и др.) пациенту назначают щелочное питье (щелочные минеральные воды).

Таблица 5-3. Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях рН мочи

Снижение рН	Повышение рН
Амфетамин Имипрамин Кодеин Морфин Прокаин Хинин Хлорохин Цефалоридин	Аминокислоты Барбитураты Налидиксовая кислота Нитрофурантоин Салицилаты Сульфаниламиды Фенилбутазон

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС

Фармакодинамическое взаимодействие - изменение фармакологических эффектов одного ЛС под действием другого, не сопровождающееся изменением его концентрации в крови и связи с молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами др.). Фармакодинамическое взаимодействие ЛС клинически проявляется их антагонизмом или синергизмом.

- Антагонизм - взаимодействие ЛС, угнетающее или устраняющее часть или все фармакологические эффекты одного или нескольких ЛС.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 51 -</p>
--	---	---	---------------

- Синергизм - однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности.

Различают следующие виды синергизма:

- сенситизирующее действие - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект одного препарата усиливается другим, не обладающим данным фармакологическим эффектом;
- аддитивное действие - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы;
- суммация действия - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации лекарственных препаратов примерно равен сумме каждого из них;
- потенцирование - результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором конечный фармакологический эффект комбинации лекарственных препаратов больше суммы эффектов каждого компонента комбинации.

Синергичное фармакодинамическое взаимодействие

В основе синергичного взаимодействия лежит однонаправленный эффект совместно применяемых ЛС. Приведём несколько примеров синергичного фармакодинамического взаимодействия. β -Адреноблокатор пропранолол и блокатор медленных кальциевых каналов верапамил снижают сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект) и ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), угнетают атриовентрикулярную проводимость и др. Совместное применение этих ЛС усиливает данные фармакологические эффекты - комбинация пропранолола и верапамила потенциально опасна.

Сахароснижающее действие инсулина значительно усиливают пероральные сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины. Такие взаимодействия используют в терапевтических целях, но они могут вызывать серьёзные побочные эффекты (гипогликемию) и требуют более жёсткого контроля безопасности проводимой терапии.

Комбинация теофиллина с агонистами β_2 -адренорецепторов (например, сальбутамолом) оказывает гораздо более значительное бронхолитическое действие, чем эти ЛС по отдельности, но, к сожалению, существенно увеличивается риск развития нарушений ритма сердца.

Большинство антибиотиков подавляют активность нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, поэтому значительно повышается риск развития геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов (по механизму действия они антагонисты витамина К) совместно с антибиотиками.

Антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие

Пример клинически значимого взаимодействия подобного рода - влияние НПВС на эффективность антигипертензивных ЛС. НПВС ослабляет гипотензивный эффект большинства антигипертензивных ЛС (ингибиторов АПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов). Кроме того, у больных с ХСН при приёме НПВС увеличивается частота декомпенсаций, что, по-видимому, связано со снижением эффективности применяемых диуретиков и ингибиторов АПФ. Механизм этих феноменов состоит в угнетении синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках при приёме НПВС.

Синергичное или антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным (непрямым).

Прямое фармакодинамическое взаимодействие

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 52 -</p>
--	---	---	---------------

При прямом фармакодинамическом взаимодействии оба ЛС влияют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), системы «вторичных» посредников, транспортные медиаторные системы. Ниже приведены примеры прямого фармакодинамического взаимодействия.

Взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней

При передозировке β -адреноблокаторов (гипотония, брадикардия, нарушение предсердно-желудочковой проводимости и др.) применяют агонист β_1 -адренорецепторов добутамин, который вытесняет β -адреноблокатор из связи с β_1 -адренорецепторами и устраняет его фармакологические эффекты.

Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников

К вторичным посредникам (мессенджерам), переносящим сигналы от рецепторов в эффекторных клетках, относятся цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат и др. На уровне цАМФ взаимодействуют теofilлин и агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -адреномиметики). Эту комбинацию применяют для усиления бронхолитического эффекта при недостаточной эффективности монотерапии β_2 -адреномиметиками.

β_2 -Адреномиметики стимулируют β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, в результате передачи сигнала через Gs-белки повышают активность аденилатциклазы, интенсивно превращающей АТФ в цАМФ - вторичный посредник передачи рецепторного сигнала. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирующих и, таким образом, снижающих активность киназы лёгких цепей миозина. Последняя перестаёт фосфорилировать лёгкие цепи сократительного белка миозина, при этом миозин теряет способность соединиться с актином и гладкомышечные клетки бронхов остаются в расслабленном состоянии. Наступает бронхолитический эффект.

Теofilлин, ингибируя фосфодиэстеразу (фермент, разрушающий цАМФ), повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ. Совместное применение β_2 -адреномиметиков и теofilлина приводит к ещё большему повышению концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках бронхов, усиливая бронхолитический эффект.

Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем

Совместное применение антидепрессантов - ингибиторов МАО с симпатомиметиками (амфетамин, эфедрин) - приводит к выраженному гипертоническому кризу, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма работы сердца. При приёме симпатомиметиков из окончаний симпатических нервов выбрасывается избыточное количество норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО.

Другой пример - возникновение «серотонинового синдрома» при применении следующих комбинаций ЛС: ингибиторы МАО и антидепрессанты - ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина, ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО и триптофан. Данные взаимодействия приводят к избыточному накоплению серотонина в ЦНС, в результате чего возникает «серотониновый синдром» - лихорадка, атаксия, судороги и др.

Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие

Этот тип взаимодействия ЛС реализуется с включением разных биологических субстратов и может осуществляться на уровне эффекторных клеток, тканей, органов и функциональных систем. Ниже приведены примеры косвенного фармакодинамического взаимодействия на различных уровнях.

Взаимодействие на уровне эффекторных клеток

β_2 -Адреномиметики, особенно в высоких дозах, теряют свою селективность по отношению к β_2 -адренорецепторам, стимулируют β_1 -адренорецепторы синусового узла



проводящей системы сердца. Это приводит к стимуляции аденилатциклазы через Gs-белок и активации синтеза цАМФ. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые фосфорилируют мембранные кальциевые каналы, способствуя их открытию. При этом создаётся ток ионов кальция из внеклеточного пространства внутрь кардиомиоцитов, который играет роль «кальциевой искры» для массивного высвобождения ионов кальция из внутриклеточного депо (саркоплазматического ретикулула). Повышение концентрации внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах синусового узла приводит к увеличению ЧСС - тахикардии. Верапамил, блокируя медленные кальциевые каналы в клетках синусового узла, устраняет этот эффект β_2 -адреномиметиков. Поэтому верапамил используют для ослабления тахикардии, вызванной применением β_2 -адреномиметиков.

Взаимодействие на уровне эффекторных органов

Многие ЛС обладают органотоксичностью - способностью поражать определённые органы. Потенциально опасно совместно применять ЛС, оказывающие токсическое воздействие на один и тот же орган. Следует избегать подобных комбинаций ЛС, а в случае крайней необходимости их применения необходимо тщательно контролировать функциональное состояние соответствующего органа. Некоторые ЛС, обладающие органотоксичностью, приведены в таблице.

Взаимодействие на уровне эффекторных функциональных систем

При фармакотерапии артериальной гипертензии для повышения эффективности антигипертензивной терапии прибегают к комбинации ЛС с различным механизмом действия. Например, эффективной и безопасной считают комбинацию тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид и др.) и ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл и др.). При таком сочетании потенцируется гипотензивный эффект, что позволяет нормализовать АД.

.Лекарственные средства, обладающие органотоксичностью

Гепатотоксичность Нефротоксичность Ототоксичность Миелотоксичность Ульцерогенность

Этанол				
Гризеофульвин				
Диклофенак натрия				
Фенитоин				
Изониазид	Аминогликозиды		Производные	
Ингибиторы МАО	Фенилбутазон		пирозолона	
Итраконазол	Гризеофульвин	Аминогли-	(фенилбутазон,	
Метотрексат	Сульфаниламиды	козиды	метамизол натрия)	Глюкокортикоид
Меркаптопурин	Фуросемид	Фуросемид	Тиамазол	ы НПВС
Оксациллин	Цефалоспорины	Этакриновая	Тиклопидин	Резерпин
Парацетамол	(особенно 1-го поколения)	кислота	Фенотиазины	
Фенотиазины	Циклоспорин		Цитостатики	
Рифампицин			Хлорамфеникол	
Тетрациклины				
Флуконазол				
Хлоралгидрат				
Хлорамфеникол				



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПИЩЕЙ

Пища может изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с пищей

Фармакокинетическое взаимодействие принимаемых внутрь ЛС с пищей происходит, в основном, на уровне всасывания. При совместном приёме с пищей замедляется всасывание и снижается биодоступность одних ЛС и ускоряется всасывание других ЛС (см. табл.). Например, при приёме ненаркотических анальгетиков (ацетилсалициловая кислота, парацетамол и др.) с пищей замедляется развитие обезболивающего действия. Дольше развивается противоаллергический эффект, если блокаторы H_1 -рецепторов гистамина принимать во время еды. Замедлению всасывания некоторых ЛС способствует определённый качественный состав пищи. Это может быть связано с влиянием некоторых продуктов на рН желудка. К примеру, продукты, усиливающие секрецию соляной кислоты в желудке (помидоры, фруктовые соки, кофеинсодержащие напитки), замедляют всасывание и уменьшают биодоступность эритромицина и полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин, амоксициллин). При защелачивании содержимого желудка некоторыми продуктами питания (молоко и молочные продукты) ионизируются противогрибковые ЛС - производные имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.), что уменьшает их биодоступность.

В состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Так, богатые кальцием продукты (молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты) угнетают всасывание тетрациклинов и цiproфлоксацина. Преобладание в пище животных жиров может увеличить биодоступность липофильных ЛС. Повышенное содержание животных жиров в пище обеспечивает более полное всасывание теофиллина, в то время как богатыми углеводами продукты снижают его всасывание. Это необходимо учитывать при назначении пероральных пролонгированных лекарственных форм теофиллина.

В некоторых случаях целенаправленно рекомендуют принимать ЛС во время еды для снижения риска развития побочных эффектов. К примеру, для уменьшения ulcerогенного эффекта НПВС и глюкокортикоидов (при длительном курсовом применении) их следует принимать во время еды или запивать молоком. На всасывание некоторых ЛС пища существенного влияния не оказывает.

Компоненты некоторых продуктов влияют на биотрансформацию ЛС. Например, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4. стакан сока грейпфрута в 2 раза замедляет клиренс нифедипина (субстрат изофермента цитохрома P-450 3A4), принятого внутрь, провоцируя выраженную артериальную гипотензию и тахикардию.

Фруктовые соки влияют на активность не только изоферментов цитохрома P-450, но и транспортёров и способны изменять фармакокинетику ЛС (табл. 5-6). Так, апельсиновый сок индуцирует транспортёр OATP-C и почти в 2 раза снижает максимальную концентрацию атенолола в крови, что сопровождается менее выраженным снижением ЧСС.

Следует предупредить больных о недопустимости запивать ЛС фруктовыми соками!

Возможное влияние пищи на всасывание некоторых лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта

Увеличение	Замедление	Снижение	Отсутствие изменений
Амитриптилин	Дигоксин	Ампициллин	Метронидазол
Пропранолол	Диклофенак	Феназон	Нитразепам



Гидралазин	Препараты калия	Дигоксин	Преднизолон
Гризеофульвин	Парацетамол	Доксициклин	Теofilлин
Гидрохлортиазид	Сульфаниламиды	Ибупрофен	Хлорпропамид
Фенитоин	Фенобарбитал	Изониазид	
Карбамазепин	Фуросемид	Ацетилсалициловая кислота	
Этил бискумацетат	Хинидин	Канамидин	
Диазепам	Циметидин	Леводопа	
Спиринолактон		Хлорамфеникол	
Нитрофурантоин		Линкомицин	
Фуразолидон		Метациклин	
Хлорохин		Рифампицин	
		Салицилаты	
		Тетрациклины	
		Циклосерин	

Влияние фруктовых соков на активность некоторых изоферментов цитохрома Р-450 и транспортёров

Фруктовый сок	«Действующие» соединения	Ферменты биотрансформации		Транспортёры ЛС			
		CYP3A4	CYP2C9	P-gp	OATP-C	OATP-A	OATP-B
Грейпфрутовый	Фуранокумарины	↓	?	↓	↑	↓*	↓*
	Нарингин	?	?	?	?	↓*	↓*
Апельсиновый	?	?	?	↓	↑	?	↓
Мандариновый	?	?	?	↓	?	?	↓
Сок лаймов	?	↓	?	?	?	?	?
Сок помеллы	?	↓	?	?	?	?	?
Яблочный	?	?	?	?	↑	?	?
Гранатовый	?	?	↓	?	?	?	?
Клюквенный	?	?	↓	?	?	?	?

Примечания.

i - ингибирует; T - индуцирует; ? - нет данных о влиянии на фермент или транспортёр; * - нет точных данных о том, какое именно вещество (фуранокумарины или нарингин) оказывают действие.

К индукторам изофермента цитохрома Р-450 1A2 относятся такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо. Эффективность теofilлина (субстрат изофермента цитохрома Р-450 1A2) у больных, регулярно употребляющих эти продукты, снижена за счёт его интенсивного метаболизма. Показано, что некоторые сорта мёда индуцируют изофермент цитохрома Р-450 3A4, что может снизить эффективность ЛС, подвергающихся биотрансформации под действием данного изофермента.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств с пищей

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей также может быть прямым и непрямым.

Прямое взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней происходит при совместном применении непрямым антикоагулянтов [варфарин, аценокумарол

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 56 -</p>
--	---	---	---------------

(синкумар*), фениндион (фенилин*)] и овощей, богатых витамином К (шпинат, салат, капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа). Как известно, действие непрямых антикоагулянтов связано с угнетением образования восстановленного витамина К, необходимого для синтеза факторов свёртывания крови (II, V, IX, X). Перечисленные продукты пополняют запасы витамина К и уменьшают антикоагулянтное действие этих ЛС, снижая их эффективность. Поэтому при назначении непрямых антикоагулянтов необходимо проинформировать пациентов о необходимости ограничения употребления вышеперечисленных овощей.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем происходит при применении антидепрессантов из группы ингибиторов МАО совместно с продуктами, богатыми симпатомиметиком тирамином. Под действием тирамина из окончаний симпатических нервов выбрасывается избыточное количество норадреналина, накапливающегося в результате угнетения МАО. При этом развивается выраженный гипертонический криз, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма работы сердца. Тирамин в больших количествах находится в некоторых сортах сыра («Камамбер», «Чеддер», «Моцарелла», «Пармезан»), соевом соусе, колбасе «Салями», куриной печени, квашеной капусте, бананах, авокадо, изюме, пиве, винах херес и рислинг. Перед назначением ингибиторов МАО больных следует предупредить о необходимости строго соблюдать соответствующую диету.

Рекомендации по применению некоторых лекарственных средств в зависимости от приёма пищи

Необходимо принимать натощак (за 1 ч до еды или через 3 ч после)

Ампициллин, бисакодил, каптоприл, цефаклор, эритромицин, леводопа, полусинтетические пенициллины, сукральфат, тетрациклин

Необходимо принимать во время еды

Ацетилсалициловая кислота (при длительном применении), НПВС (при длительном применении), глюкокортикоиды, гризеофульвин, итраконазол

Необходимо принимать до еды (за 30 мин)

Пероральные сахароснижающие препараты

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТАБАКОМ

По распространённости курения Россия занимает одно из первых мест в мире. Среди мужского населения распространённость курения составляет 63,2%, среди женского - 9,7% (Оганов Р.Г. и др., 1998).

Табачный дым содержит более сотни различных химических соединений, оказывающих разнообразное воздействие на организм человека. Известно о влиянии компонентов табачного дыма на фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС, которое необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у курильщиков. Наибольшее влияние на фармакокинетику ЛС оказывают ПАУ табачного дыма. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с ПАУ осуществляется на уровне биотрансформации, так как ПАУ индуцируют изофермент цитохрома P-450 1A1 (локализован в лёгких) и 1A2 (локализован в печени). Клиническое значение имеет индукция под действием ПАУ изофермента цитохрома P-450 1A2 в печени, при этом ускоряется биотрансформация субстратов этого изофермента: теофиллина, мексилетина, кофеина, пентазоцина, пропранолола, флекаинида*, эстрадиола и ряда психотропных препаратов, что приводит к снижению их концентрации в крови и уменьшению фармакологической эффективности. Это требует назначения курильщикам этих ЛС в больших дозах.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 57 -</p>
--	---	---	---------------

Таблица Психотропные лекарственные средства, биотрансформация которых индуцируется под действием полициклических ароматических углеводов табачного дыма

Антипсихотики Антидепрессанты Анксиолитики

Галоперидол

Клозапин

Алпразолам

Флуфеназин Имипрамин КломипраминДиазепам

Хлорпромазин

Лоразепам

Хлорпротиксен

Из всех компонентов табака наиболее значимое воздействие на фармакодинамику ЛС оказывает никотин. Известно не прямое фармакодинамическое взаимодействие β -адреноблокаторов с никотином. Никотин стимулирует Н-холинорецепторы клеток мозгового слоя надпочечников и симпатических ганглиев и вызывает высвобождение адреналина и норадреналина. При этом действие β -адреноблокаторов может нивелироваться, что уменьшает гипотензивный и антиангинальный эффект и требует повышения дозы β -адреноблокаторов. С непрямым фармакодинамическим взаимодействием наркотических анальгетиков и никотина связывают иногда недостаточный обезболивающий эффект этих ЛС у курильщиков.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФИТОПРЕПАРАТАМИ

По данным разных авторов, от 20 до 30% больных, длительно получающих те или иные ЛС, дополнительно самостоятельно принимают различные безрецептурные лекарственные препараты и биологически активные добавки, содержащие растительное сырьё (фитопрепараты). Из них лишь 20-25% сообщают об этом своему лечащему врачу. Взаимодействие ЛС с лекарственными растениями изучено не достаточно. Опубликованы отдельные сообщения о клинически значимых взаимодействиях подобного рода. По некоторым данным, побочные эффекты при совместном применении ЛС и фитопрепаратов встречаются в 16% случаев, однако точной информации о частоте и характере взаимодействий ЛС с фитопрепаратами нет.

Для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций и предотвращения снижения эффективности ЛС, которые могут стать следствием подобных взаимодействий, при проведении фармакотерапии врач должен активно собирать информацию у больного о применении им фитопрепаратов.

Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами может быть как фармакокинетическим, так и фармакодинамическим и осуществляться на различных уровнях. Наиболее хорошо изучено фармакокинетическое взаимодействие между ЛС и фитопрепаратами на уровне биотрансформации. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано влияние различных лекарственных растений на активность изоферментов цитохрома Р-450 (ингибирование и индукция). Фитопрепараты, содержащие перечисленные в табл. 5-9 растения, влияют на фармакокинетику ЛС, метаболизирующихся данными изоферментами.

Лекарственные растения, влияющие на активность изофермента цитохрома Р-450



Лекарственные растения	Ингибируемые изоферменты цитохрома P-450	Индуклируемые изоферменты цитохрома P-450
Большой <i>Peumus boldus</i>	CYP1A2 CYP3A4	—
Борвник розовый (Катарантус) <i>Catharanthus roseus</i>	CYP2D6	—
Бузина черная <i>Sambucus Canadensis</i>	CYP3A4	—
Валериана <i>Valeriana officinalis</i>	—	—
Виноград (экстракт косточек)	—	—
Гинкго двулистая <i>Ginkgo biloba</i>	—	CYP1A2
Горький апельсин (кожура) <i>Citrus aurantium</i>	CYP3A4	—
Дерева китайская <i>Lycium barbarum</i>	CYP2C9	—
Дудник даурский <i>Angelica dahurica</i>	CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	—
Дудник китайский <i>Angelica sinensis</i>	CYP3A4	—
Женьшень <i>Panax ginseng</i>	—	CYP3A4 (под влиянием метаболитов паноксазидов)
Желтокорень канадский <i>Hydrastis canadensis</i>	CYP3A4 CYP2D6	—
Зверобой продырявленный (гиперфорин) <i>Hypericum perforatum</i>	—	CYP3A4 CYP2E1 CYP1A2 (у женщин)
Ромашка аптечная (хамазулен, цис-спироэтер, транс-спироэтер) <i>Matricaria chamomilla</i>	CYP1A2 (в большей степени) CYP3A4 (в меньшей степени)	—
Сапожниковия растопыренная <i>Saposhnikovia divaricata</i>	CYP3A4	—
Солодка голая (глицеризин) <i>Glycyrrhiza glabra</i>	CYP3A4	—
Соя (гидролизированный экстракт)	CYP2C9 CYP3A4	—
Фенхель обыкновенный <i>Foeniculum vulgare</i>	CYP3A4	—
Хмель обыкновенный <i>Humulus lupulus</i> (бета-микрен)	—	CYP2B1 CYP2B6
Цимицифуга (клопогон) <i>Cimicifuga racemosa</i>	CYP3A4	—
Цимбогон лимонный (лимонное сорго) <i>Cymbopogon citratus</i> (бета-микрен)	—	CYP2B1 CYP2B6
Челубиха <i>Strychnos ligustrin</i>	CYP3A4	—
Черёмуха поздняя <i>Prunus serotina</i>	CYP3A4	—
Чеснок (аллицин) <i>Allium sativum</i>	CYP2E1	—
Чистец (бета-микрен) <i>Stachytarpheta cayennensis</i>	—	CYP2B1 CYP2B6
Шалфей краснокорневищный (транскинон ПА) <i>Salvia miltiorrhiza</i>	CYP1A2	—
Эводия (рутекарпин) <i>Evodia rutaecarpa</i>	—	CYP1A1 CYP1A2
Элеутерококк колючий <i>Eleutherococcus senticosus</i>	CYP3A4	—
Эпимедия <i>Epimedii herba</i>	CYP2C19 CYP2E1 CYP2C9 CYP3A4 CYP2D6 CYP1A2	—
Эхинацея пурпурная <i>Echinacea purpurea</i>	CYP1A2 CYP3A4 (в кишечнике)	CYP3A4 (в печени)
Эшольдия (Мак калифорнийский) <i>Eschscholtzia californica</i> (калифорнии, протопин)	CYP1A2	—



Зелёный чай <i>Camellia sinensis</i>	СУР3А4 (в кишечнике)	СУР3А4 (в печени)
Зизифус (Унаби, Финик китайский) <i>Ziziphus jujuba</i>	—	СУР1А2
Калган большой (Кардамон настоящий) <i>Alpinia galanga</i>	СУР2D6	—
Кендырь ядовитый <i>Arosynum venetum</i>	—	СУР3А4
Кошачий коготь <i>Uncaria tomentosa</i>	СУР3А4	—
Корица малазийская (Кассия Паланга) <i>Cinnamotum burmani</i>	СУР3А4	—
Лавр благородный (бета-микрен) <i>Laur nobilis</i>	—	СУР2В1 СУР2В6
Лигустикум <i>Ligusticum chuanxiong</i>	СУР2D6 СУР3А4	—
Лимонник (томисин С) <i>Schisandra fruit</i>	СУР1А2 СУР2С9 СУР2С19 СУР2D6 СУР3А4	—
Мелалеука белокорая (чайное дерево, капутовое дерево) <i>Melaleuca leucadendron</i>	СУР2D6	—
Нотоптеригамус надрезанный <i>Notopterygium incisum</i>	СУР3А4	—
Пальметто <i>Serenoa repens</i>	—	—
Перец чёрный <i>Piper nigrum</i>	СУР2D6	—
Пуэрерия лопастая (пурерарин) <i>Pueraria lobata</i>	СУР2В1 СУР2Е1 СУР3А4	СУР1А1 СУР1А2
Расторопша пятнистая (силибин) <i>Silybum marianum</i>	СУР2С9 СУР3А4	—
Ревень тунгутский <i>Rheum palmatum</i>	—	СУР2D6 СУР3А4
Розмарин лекарственный <i>Rosmarinus officinalis</i>	—	СУР1А1 СУР1А2 СУР2В1 СУР2В2 СУР2Е1 СУР3А4

В половине случаев побочные эффекты возникают при совместном применении ЛС с фитопрепаратами, содержащими зверобой. Зверобой продырявленного трава снижает эффективность дигоксина, непрямым антикоагулянтов, циклоспорина, амитриптилина, индинавира. Возможно повышение концентрации теофиллина в крови, высок риск кардиотоксического эффекта. При приёме антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина больным категорически противопоказаны препараты зверобоя. При назначении непрямым антикоагулянтов и антиагрегантов с препаратами

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 60 -</p>
--	---	---	---------------

Гинго двулистной, чеснока или дягиля следует соблюдать особую осторожность и тщательно контролировать показатели свёртывания крови (МНО, АЧТВ), так как подобные комбинации могут привести к геморрагическим осложнениям. Многие фитопрепараты (особенно выпускаемые как «таблетки для похудения») содержат слабительные лекарственные растения (сенна, сабур, крушина, жостер, алоэ), при этом увеличение скорости пассажа кишечного содержимого может уменьшить биодоступность многих ЛС и снизить эффективность фармакотерапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС С ЭТАНОЛОМ

В России сохраняется высокий уровень потребления этанола (алкоголь, спирт этиловый), который составляет 7,57 л в год в пересчёте на абсолютный алкоголь на душу населения (Кошкина Е.А., 1999). По данным МЗ РФ, 20% населения России подвержено бытовому пьянству, а 1,5% - страдает алкоголизмом (МЗ РФ, 2000). Известно, что взаимодействие ЛС с этанолом может привести к серьёзным осложнениям, и даже к летальному исходу. Этанол может вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с этанолом

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с этанолом происходит, в основном, на уровне биотрансформации. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм этанола, так и сам этанол влияет на биотрансформацию ЛС. Этанол метаболизируется по трём направлениям преимущественно в печени. Основной путь биотрансформации этанола - окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в уксусную кислоту, быстро «сгорающую» в цикле Кребса. Этим путём метаболизируется 70-80% этанола. Лишь 5-10% этанола окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов при участии изофермента цитохрома Р-450 2Е1. Некоторые ЛС ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу и вызывают «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснение кожи, чувство жара, озноб, ощущение стеснения в груди, затруднение дыхания, шум в голове, учащение сердцебиения и др.) и чувством страха. К таким ЛС относятся: метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон), противогрибковые лекарственные препараты - производные имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.). При проведении фармакотерапии перечисленными ЛС следует предупредить больного о недопустимости приёма алкогольных напитков, а также лекарственных форм, содержащих этанол (настойки, капли и др.), в течение всего периода лечения и последующих трёх дней после его окончания. «Синдром ацетальдегида» развивается и при применении дисульфирама (тетурам*, антабус*) на фоне приёма алкоголя. Этот эффект дисульфирама лежит в основе одного из методов лечения алкоголизма (метод сенсibilизирующей терапии).

Некоторые описанные клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с лекарственными растениями



Лекарственное растение или фитопрепарат	ЛС	Тип и уровень взаимодействия	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i>	Теофиллин	ФК	?	Повышение концентрации теофиллина в крови
	Дигоксин	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина Р	Уменьшение АUC, максимальной концентрации дигоксина в крови
	Оральные контрацептивы	?	Индукция СУРЗА4	Спонтанные межменструальные кровотечения
	Циклоспорин	ФК	Индукция СУРЗА4	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Индинавир	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина Р	Снижение концентрации индинавира в крови
	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	ФК	?	Снижение концентрации варфарина в крови
	Амитриптилин	ФК	?	Снижение концентрации амитриптилина в крови
Сертралин*	ФД на уровне медиаторных транспортных систем	Угнетение МАО (?)	«Серотониновый» синдром (см. выше)	
Чеснок <i>Allium sativum</i>	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	ФК	?	Увеличение МНО и удлинение протромбинового времени — геморрагический синдром
	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин)	?	?	Геморрагический синдром
	Парацетамол	ФК	?	Снижение концентрации парацетамола в крови
Гинкго двулопастная <i>Ginkgo biloba</i>	Хлорпропамид	?	?	Гипогликемия
	Ацетилсалициловая кислота	ФД	Ингибирование ФАТ	Геморрагический синдром

Окончание

табл. 5-10

Женьшень <i>Panax spp.</i>	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	ФД	Ингибирование ФАТ	Геморрагический синдром, субдуральное и субарahnoidalное кровоизлияние
	Тиазидные диуретики	?	?	Повышение АД вплоть до гипертонического криза
Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	?	?	Уменьшение МНО — снижение антикоагулянтного эффекта
	Преднизолон	ФК	?	Снижение клиренса, увеличение АUC преднизолона
Подорожник <i>Plantago ovata</i>	Соли лития	ФК	?	Снижение концентрации лития в крови
Кава <i>Piper methysticum</i>	Бензодиазепины	ФД	?	Описан случай сонорозного состояния
	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин)	?	?	Геморрагический синдром
Дягиль <i>Angelica sinensis</i>	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	?	?	Повышение МНО и удлинение протромбинового времени — геморрагический синдром
	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин)	?	?	Геморрагический синдром
Золотой корень <i>Eleutherococcus senticosus</i>	Дигоксин	ФК	?	Повышение концентрации дигоксина в крови
Анраветские сборы	Фенитоин	ФК	?	Снижение концентрации фенитоина в крови — потеря контроля над эпилепсией
	Трициклические антидепрессанты	ФД	?	Повышение АД
Йохимбин <i>Pausinystala yohimbe</i>	Клонидин	ФД на уровне рецепторов	Блокада центральных α ₂ -адренорецепторов	Снижение гипотензивного эффекта клонидина

Примечания. ФК — фармакокинетическое взаимодействие; ФД — фармакодинамическое взаимодействие; ? — данных нет; ФАТ — фактор активации тромбоцитов.

Влияние этанола на биотрансформацию ЛС неоднозначно. При однократном приёме этанола в больших дозах неспецифически ингибируются изоферменты цитохрома Р-450. В результате однократного приёма большой дозы этанола угнетается биотрансформация непрямого антикоагулянта варфарина за счёт ингибирования изофермента цитохрома Р-450 2С9. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта. В результате увеличивается риск геморрагических осложнений.



С другой стороны, длительное применение этанола вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р-450. При этом могут индуцироваться все изоферменты цитохрома Р-450, но наиболее сильно - изофермент цитохрома Р-450 2Е1. Так, за счёт индукции изофермента цитохрома Р-450 2С9 равновесная концентрация варфарина снижается, что уменьшает выраженность антикоагулянтного эффекта и требует коррекции дозы этого ЛС. При длительном применении этанола аналогично изменяется фармакокинетика и других ЛС [андрогены, анаболические стероиды, фенитоин (дифенин*) и др.]. Известно, что гепатотоксическое действие парацетамола усиливается при хроническом употреблении этанола. Это объясняют тем, что этанол индуцирует изофермент цитохрома Р-450 2Е1, увеличивает долю окислительного пути метаболизма парацетамола до гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина.

Следует отметить, что необходимая для ингибирования биотрансформации ЛС доза этанола при его однократном приёме сугубо индивидуальна и варьирует в широких пределах. Это же можно сказать и о дозах этанола, необходимых для индукции биотрансформации ЛС, при длительном его употреблении.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств с алкоголем

Наибольшее клиническое значение имеет не прямое фармакодинамическое взаимодействие этанола и лекарственных препаратов, оказывающее влияние на ЦНС, функциональную систему регуляции величины АД, систему гемостаза.

Влияние взаимодействия этанола с ЛС на ЦНС проявляется потенцированием подавляющего эффекта, вплоть до угнетения дыхания. Такое воздействие на фоне употребления этанола могут оказать наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, барбитураты, бензодиазепины, блокаторы Н₁-рецепторов гистамина (обладающие седативным эффектом), гризеофульвин, кетотифен, метоклопрамид, антипсихотические и противосудорожные ЛС. Пациентам, применяющим перечисленные ЛС, следует полностью исключить потребление этанола в течение всего периода лечения.

Влияние взаимодействия этанола с ЛС на функциональную систему регуляции АД проявляется в потенцировании гипотензивного эффекта, вплоть до коллапса. Такое взаимодействие развивается при одновременном употреблении с этанолом клонидина, нифедипина, β-адреноблокаторов, нитратов. Особенно опасно (из-за возможности развития коллапса и летального исхода) взаимодействие этанола с клонидином. Следует предупредить больного о недопустимости совместного приёма клонидина с алкогольными напитками.

В результате взаимодействия этанола с ЛС может нарушаться функционирование системы гемостаза. Ацетилсалициловая кислота, тиклопидин и клопидогрел могут потенцировать антиагрегантный эффект и вызывать геморрагические осложнения.

Следует также упомянуть о возможности возникновения гипогликемии при взаимодействии этанола с дизопирамидом.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Определение взаимодействия ЛС.
2. Виды взаимодействий.
3. Факторы риска взаимодействия ЛС.
4. Примеры рациональных и нерациональных комбинаций ЛС.
5. Взаимодействие ЛС с табаком, этанолом и фитопрепаратами.

После освоения темы студент должен уметь

1. Оценивать факторы риска развития взаимодействия ЛС.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 63 -</p>
--	---	---	---------------

2. Предполагать возможные механизмы взаимодействия ЛС.
3. Выбирать рациональные комбинации.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5,8; ПК-8,9,10,11,21

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Дайте определение понятия взаимодействие ЛС.
2. Перечислите виды межлекарственного взаимодействия.
3. Укажите механизмы фармацевтического взаимодействия, приведите примеры.
4. Укажите механизмы фармакокинетического взаимодействия, приведите примеры.
5. Укажите механизмы фармакодинамического взаимодействия, приведите примеры.
6. Определите механизмы лекарственных средств с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами, приведите примеры.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Используя раздел «Фармакологическое действие» типовой клинико-фармакологической статьи (ТКФС), определите механизм действия выбранного препарата и разработайте принципы выбора ЛС внутри группы по индивидуальному заданию для УИРС.

Используя раздел «Взаимодействие лекарственного средства» типовой клинико-фармакологической статьи (ТКФС), определите возможные механизмы взаимодействия выбранных вами препаратов по индивидуальному заданию для УИРС по следующему алгоритму:

А. По каждому из выбранных препаратов учитываются все виды взаимодействия (фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое), уровни взаимодействия (для фармакокинетического- на уровне всасывания, распределения, биотрансформации, выведения; для фармакодинамического- на уровне молекул-мишеней, систем вторичных посредников, клеток-мишеней, органов-мишеней, функциональных систем-мишеней), механизмы взаимодействия, возможные клинические последствия, рекомендации по комбинированному применению. Т.е. по каждой паре препаратов нужно ответить на 5 вопросов, подробно аргументировав свой ответ (*не допускаются ответы типа IA, IB, IIB; все ответы пишутся словами с пояснением своих выводов, с приведением аргументов*). Результат можно представить или в виде таблицы или текстом. Например, если назначены препараты 1,2,3, то оцениваем взаимодействие 1+2, 1+3, 2+3.

Например: Взаимодействие эналаприла и конкора.

I – физико-химическое взаимодействие данных препаратов (т.е. химическая реакция между ними пойдет) возможно только при условии(температура, катализаторы и т.п.). В виде растворов в одном шприце между этими препаратами.....

В сосудистом русле при pH между ними реакция.....

II – В процессе всасывания в желудочно-кишечном тракте между препаратами III –

IV –

V –

Взаимодействие эналаприла и аспирина

И т.д. по каждой паре препаратов словами, с пояснениями.

Или результаты можно представить в виде таблицы (но в ней так же по каждой паре препаратов все ответы нужно давать подробно. *Нельзя писать IA или IB*).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 64 -</p>
--	---	---	---------------

Таблица 5

Результаты взаимодействия выбранных лекарственных средств.

НАЗВАНИЕ ВЫБРАННОГО ПРЕПАРАТА	1	2	3
1.	_____	I.- пояснения ответа II.- пояснения ответа III.- пояснения ответа IV.-пояснения ответа V.-пояснения ответа	I. II. III. IV. V.
2.	_____	_____	I. II. III. IV. V.
3.	_____	_____	_____

в таблицу записывается результат взаимодействия, т.е. ответ с объяснением- словами, подробно

Вопросы по каждой паре препаратов:

I. В ИНФУЗИОННОМ РАСТВОРЕ – результат физико-химического взаимодействия:

- А) совместимы (почему);
- Б) несовместимы, т. к. образуется: осадок, новое химическое вещество и т. д.

II. В ПРОЦЕССЕ ВСАСЫВАНИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ:

- А) повышение биодоступности первого или второго препаратов (почему);
- Б) снижение биодоступности первого или второго препаратов (почему);
- В) отсутствие влияния на всасываемость (почему).

III. В ПРОЦЕССЕ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ:

- А) ускорение метаболизма – снижение терапевтической концентрации в крови (почему);
- Б) замедление метаболизма – повышение терапевтической концентрации в крови (почему);
- В) отсутствие взаимодействия в процессе метаболизма (почему).

IV. НА УРОВНЕ ЭФФЕКТОРНОГО ОРГАНА (фармакодинамическое, по механизму действия):

- А) синергизм фармакодинамического эффекта (почему);
- Б) антагонизм фармакодинамического эффекта (почему);
- В) отсутствие влияния (почему).

V. В ПРОЦЕССЕ ЭЛИМИНАЦИИ:

- А) замедление (почему);
- Б) ускорение (почему);
- В) отсутствие влияния (почему).

Б. Анализ результатов взаимодействия назначенных лекарств (выводы из таблицы).

Указывается необходимая коррекция методики их применения для достижения достаточной терапевтической концентрации и предупреждения возникновения нежелательных и токсических влияний.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 65 -</p>
--	---	---	---------------

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Пациентке, 45 лет, принимающей пролонгированную лекарственную форму верапамила в дозе 240 мг в сутки по поводу артериальной гипертензии, в связи с невралгией тройничного нерва назначен карбамазепин. Она обратилась в аптеку за приобретением препарата, и провизор отпустил ей данный препарат по рецепту врача. Через 3 дня, приема данной комбинации, у пациентки стали отмечаться частые эпизоды повышения АД. При ответе на вопросы используйте ТКФС «Карбамазепин», раздел «Взаимодействие» Справочника лекарственных средств.

1. Какая наиболее вероятная причина снижения эффективности верапамила у данной пациентки?
2. Каковы тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия?
3. Каковы должны быть действия провизора для предотвращения межлекарственного взаимодействия?
4. Какие еще антигипертензивные лекарственные средства могут взаимодействовать с карбамазепином по подобному механизму?

Алгоритм решения:

1. Наиболее вероятной причиной неэффективности верапамила является его взаимодействие с карбамазепином.
2. Это фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации: карбамазепин, являясь индуктором CYP3A4, вызвал усиление биотрансформации верапамила, который метаболизируется данным изоферментом. В результате концентрация верапамила, скорее всего снизилась ниже терапевтического диапазона, поэтому анти-гипертензивное действие верапамила стало более слабым.
3. Провизор при отпуске карбамазепина должен спросить о других ЛС, которые принимает больной так как карбамазепин - индуктор CYP3A4, поэтому может снижать эффективность большого числа ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом. После этого провизору следовало порекомендовать больному проконсультироваться с врачом о возможном взаимодействии данных ЛС и возможной коррекции лечения.
4. Карбамазепин может по аналогичному механизму снижать эффективность и других антигипертензивных ЛС из группы БМКК: дилтиазема, нифедипина, амлодипина, фелодипина.

ПРИМЕРЫ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ФАРМАКОДИНАМИКЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛС.

1. Охарактеризуйте и приведите примеры различных видов комбинаций ЛС.
2. Приведите примеры фармакокинетического взаимодействия ЛС на разных уровнях.
3. При взаимодействии с какими ЛС и компонентами пищи может изменяться концентрация в плазме крови аторвастатина вследствие изменения его биотрансформации.
4. Концентрацию каких ЛС снижает фенобарбитал, вследствие индукции микросомальных ферментов печени?
5. Пациенту в состоянии тяжелой депрессии был назначен препарат. После лечения им в течение нескольких недель больной выпил кружку пива и съел бутерброд со свежим сыром. Через несколько минут у него развилась сильнейшая головная боль, резкая тахикардия, чувство страха. Каким препаратом проводилось лечение? Укажите



особенности его действия и объясните причины возникших осложнений при употреблении указанных продуктов.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. При фармакокинетическом взаимодействии одно лекарственное средство влияет на такие процессы другого, как:

- а) всасывание;
- б) распределение;
- в) метаболизм (биотрансформация);
- г) выведение;
- д) все вышеперечисленные.**

2. При фармакодинамическом взаимодействии одно лекарственное средство влияет на такие процессы другого, как:

- а) всасывание;
- б) распределение;
- в) метаболизм (биотрансформация);
- г) выведение;
- д) механизм действия.**

3. Не всасывающиеся комплексные соединения образуют с препаратами кальция, магния, железа, цинка, висмута следующие лекарственные средства:

- а) макролиды;
- б) фторхинолоны;
- в) тетрациклины;
- г) все вышеперечисленные.**

4. Межлекарственного взаимодействия при всасывании, развивающегося по механизму образования не всасывающихся соединений, можно полностью избежать при назначении лекарственных средств с интервалом в:

- а) 30 мин;
- б) 1 час;
- в) 2 ч и более;**
- г) избежать нельзя.

5. Всасывание лекарственных средств, метаболизирующихся под действием нормальной микрофлоры кишечника, при их совместном применении с антибиотиками:

- а) угнетается;
- б) усиливается;**
- в) не изменяется.

6. Всасывание лекарственных средств, при их совместном применении препаратами, повышающими моторику ЖКТ:

- а) угнетается;**
- б) усиливается;
- в) не изменяется.

7. Всасывание лекарственных средств, являющихся субстратами гликопротеина-Р при их совместном применении с препаратами-ингибиторами гликопротеина-Р:

- а) угнетается;
- б) усиливается;**
- в) не изменяется.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 67 -</p>
--	---	---	---------------

8. Метаболизм лекарственного средства, являющегося субстратом определенного фермента биотрансформации, при их совместном применении с препаратами-ингибиторами:

- а) угнетается;
- б) усиливается;
- в) не изменяется.

9. Выведение лекарственных средств, являющихся слабыми кислотами, при их совместном применении с препаратами, повышающими рН мочи:

- а) угнетается;
- б) усиливается;
- в) не изменяется.

10. При одновременном применении с молоком угнетается всасывание, вследствие образования не всасывающихся хелатных соединений следующих лекарственных средств:

- а) пенициллины;
- б) тетрациклины;
- в) фторхинолоны;
- г) макролиды;
- д) **правильно б и в.**

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 68 -</p>
--	---	---	---------------

ТЕМА: «Система рационального использования лекарственных средств в России. Фармаконадзор».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

сформировать у студента понятие о формулярной системе, осуществлению фармаконадзора, принципах диагностики, коррекции и регистрации нежелательных побочных реакций.

Часть 1. Федеральный и территориальные перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Формулярные перечни стационаров. Протоколы ведения больных. Стандарты фармакотерапии в педиатрии. Формуляр аналоговой замены.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

В условиях ограниченного финансирования здравоохранения рациональное использование ЛС - задача государственной важности. Для её решения Минздравсоцразвития РФ и Российская академия медицинских наук разрабатывают и внедряют федеральную систему рационального использования ЛС. С 2000 г. функционирует Формулярный комитет, который составляет Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС. Ежегодно переиздается Федеральное руководство по использованию ЛС. По аналогии с доказательной медициной необходимо создание доказательного здравоохранения, в котором большую роль играет стандартизация (унификация) методов диагностики и лечения на основе научных исследований. Согласно определению ВОЗ, функционирование системы рационального обеспечения ЛС определяют следующие показатели:

- законы в области рационального обеспечения ЛС;
- перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС (ЖНВЛС);
- всеобщая доступность ЖНВЛС;
- механизмы покрытия расходов на ЖНВЛС;
- система закупок ЖНВЛС;
- стандарты применения ЛС;
- система обеспечения качества ЛС;
- информационные системы учёта расходования ЛС;
- система учёта побочных действий ЛС;
- рациональное назначение ЛС и их использование потребителями.

Принципы построения формулярной системы

Формулярная система предполагает разработку ограничительных списков ЛС, издание формулярных справочников, внедрение стандартов лечения и программ оценки использования лекарственных препаратов. Национальная формулярная система включает множество уровней (государство регион, область медицинское учреждение) и работает по принципу обратной связи. Её внедрение направлено на решение следующих основных задач.

- Отбор экспертами Формулярного комитета наиболее эффективных и безопасных ЛС, применение которых экономически обоснованно, из всех имеющихся на фармацевтическом рынке страны.
- Разработка и распространение объективной информации о ЛС.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 69 -</p>
--	---	---	---------------

- Внедрение для медицинского и фармацевтического персонала обучающих программ в области рационального использования ЛС.
- Мониторинг правильности использования ЛС.
- Принятие мер по предотвращению и исправлению ошибок ФТ. Внедрение формулярной системы направлено на решение задач социального, клинического и экономического характера. Введение ограничительных формулярных списков ЛС обычно распространяется на государственный сектор здравоохранения, где они могут помочь в осуществлении принципа социальной справедливости, используемого при оказании медицинской (в том числе лекарственной) помощи всему населению.

Система рационального использования лекарственных средств в России

Формулярный комитет Министерства здравоохранения РФ был создан в августе 2000 г.

В его обязанности входит разработка Перечня ЖНВЛС, в который включают препараты, используемые:

- при угрожающих жизни заболеваниях или синдромах (если без применения ЛС продолжится прогрессирование процесса, возникнут осложнения или наступит смерть пациента);
- для специфического лечения социально значимых заболеваний (группы ЛС, входящих в Перечень ЖНВЛС, должны охватывать все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам РФ бесплатно, включая бесплатное и льготное лекарственное обеспечение за счёт бюджетов всех уровней и средств обязательного медицинского страхования);
- во время оказания скорой медицинской помощи при состояниях, угрожающих жизни и здоровью гражданина или окружающих его лиц и вызванных внезапным заболеванием, обострением хронических заболеваний, несчастными случаями, травмами и отравлениями, осложнениями беременности и родов (стационарная помощь при острых заболеваниях, обострениях хронических болезней, отравлениях и травмах, требующих интенсивной терапии, круглосуточного наблюдения и изоляции по эпидемиологическим показаниям; при патологии беременности, родах и абортax; при плановой госпитализации с целью проведения лечения и реабилитации в стационарных условиях);
- для оказания амбулаторной и стационарной специализированной помощи при венерических заболеваниях, туберкулёзе и СПИДе;
- для оказания медицинской помощи в рамках базовой программы ОМС.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Понятие о ЖНВЛП.
2. Понятие о формулярной системе.
3. Понятие о клинических рекомендациях и стандартах ведения больных.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Законодательство в области рационального обеспечения ЛС.
2. Понятие формулярной системы, виды формуляров.
3. Источники информации, используемые при составлении формулярных списков и справочников.
4. Перечни ЖНВЛС. Принципы составления, роль в лекарственном обеспечении.
5. Клинические рекомендации и стандарты ведения больных.



СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте нормативно-правовой базы системы фармаконадзора в РФ:
<http://www.roszdravnadzor.ru>

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. К серьезным относятся нежелательные лекарственные реакции:
 - а) приводящие к смерти;
 - б) требующие госпитализации или ее продления;
 - в) приводящие к стойкой потере трудоспособности (инвалидности);
 - г) приводящие стойкому снижению трудоспособности;
 - д) **все вышеперечисленное верно.**
2. Научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных лекарственных реакций называются:
 - а) комплаенсом;
 - б) **фармаконадзором;**
 - в) фармакоэпидемиологией;
 - г) фармакоинспекцией.
3. Разработка формулярного списка лекарственных средств включает: 1. анализ структуры заболеваемости и состояния лекарственного обеспечения; 2. отбор лекарственных средств для формулярного списка; 3. утверждение формулярного списка лекарственных средств; 4. установление поставщиков лекарственных средств; 5. штатное расписание фармацевтической службы
 - а) **если правильны ответы 1,2 и 3**
 - б) если правильные ответы 1 и 3
 - в) если правильны ответы 2 и 4
 - г) если правильный ответ 4
 - д) если правильные ответы 1,2,3,4 и 5
4. Формулярный список лекарственных средств является:
 - а) **ограничительным**
 - б) рекомендательным
 - в) законодательным
 - г) расширительным
 - д) определительным
5. В формулярном списке обязательно используются наименования лекарственных средств:
 - а) торговые
 - б) химические
 - в) **генерические**
 - г) принятые в данном лечебном учреждении
 - д) определенные клиническим фармакологом данного учреждения

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 71 -</p>
--	---	---	---------------

Часть 2. НЛР: классификация ВОЗ, характеристика основных типов. Оценка риска развития НЛР, профилактика, диагностика, коррекция. Фармаконадзор, практическое значение мониторинга НЛР. Карта экстренного извещения, правила заполнения.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Нежелательные эффекты лекарственных средств

При проведении фармакотерапии, к сожалению, нередко возникают нежелательные эффекты ЛС, но часть из них можно предупредить с помощью профилактики и коррекции.

Нежелательная лекарственная реакция - любые реакции на ЛС, возникающие при использовании препаратов для лечения, диагностики или профилактики заболеваний и причиняющие вред организму.

- Практически любое ЛС может вызвать нежелательные эффекты.
- Нежелательные реакции могут быть специфическими или повторять клинические симптомы заболевания.
- В 100% случаев пациенты должны быть осведомлены о возможных нежелательных реакциях на ЛС (особенно при длительной ФТ). В применении у детей о них должны знать родители.
- Все побочные реакции на ЛС должны быть зарегистрированы медицинским персоналом и подвергнуты тщательному анализу.
- Вероятность возникновения нежелательных эффектов особенно велика в группах риска: у детей раннего возраста и пожилых пациентов, больных с патологией органов биотрансформации, экскреции (печень, почки) и отягощённым анамнезом.
- На вероятность возникновения нежелательных эффектов ЛС могут оказать влияние такие факторы, как физико-химическое состояние ЛС (липофильность), полипрагмазия, путь введения лекарственного препарата, профессия пациента (фармацевты, медицинские сёстры) и особенности организма (индивидуальная чувствительность, генетическая детерминированность, возраст, пол, наличие вредных привычек, фоновых заболеваний).

По тяжести клинического течения нежелательные реакции можно разделить на:

- фатальные, т.е. способные привести к смертельному исходу (например, анафилактический шок);
- тяжёлые, требующие немедленной отмены ЛС и проведения коррекционных мероприятий;
- средней тяжести, не требующие коррекционных мероприятий (необходима лишь отмена ЛС, например, при крапивнице);
- лёгкие, не требующие отмены препарата (например, седативный эффект клонидина).

В большинстве случаев нежелательные эффекты зависят от концентрации ЛС в крови. При этом их содержание может соответствовать терапевтическому или токсическому уровню. Некоторым нежелательным эффектам не свойственна такая зависимость.

Задача медицинского персонала - предупредить возможность возникновения нежелательных эффектов:

- своевременно распознать (важно отличать их от симптомов заболевания);
- не допустить развития тяжёлых реакций и возникновения нового ятрогенного заболевания;
- исключить одновременное назначение токсических веществ подобного действия;
- при необходимости - отказаться от применения конкретного препарата.

Классификация нежелательных эффектов ЛС

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 72 -</p>
--	---	---	---------------

- Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови.
- Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови.
- Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с концентрацией препарата в плазме крови.

Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

Такие эффекты можно разделить на несколько групп: побочные эффекты, аллергические и псевдоаллергические реакции, генетически детерминированные реакции, наркомании и синдром обкрадывания.

Побочные эффекты. Различают фармакодинамические и фармакокинетические побочные эффекты.

Фармакодинамические эффекты заложены в механизм действия ЛС; они первичны и служат признаком низкой избирательности действия препаратов (например, изопреналин возбуждает не только β_2 -, но и β_1 -адренорецепторы, что сопровождается тахикардией или аритмией).

Фармакокинетические эффекты вторичны и связаны со способностью ЛС оказывать определённое влияние на процессы биотрансформации экзогенных и эндогенных веществ. Так, индукторы микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин и др.) могут ускорять метаболизм гормонов, витаминов и приводить к гиповитаминозам. При длительном применении некоторых лекарственных веществ, например пропранолола, могут накапливаться фармакологически активные метаболиты, что создаёт условия для усиления ФД (брадикардия) средства.

Аллергические реакции. Некоторые ЛС могут взаимодействовать с белком, образуя комплексы, и этим придают ему антигенные свойства. Но чаще препараты, выступая в роли гаптенов, ковалентно связываются с белками и становятся истинными антигенами. Для возникновения аллергической реакции нужен период сенсибилизации, составляющий в среднем 10-14 дней. В ряде случаев период сенсибилизации протекает в скрытой форме (например, раньше больной получал бензилпенициллин вместе с консервированными продуктами) или имеет перекрёстный характер (например, ранее больному вводили цефалоспорины - β -лактамы антибиотики из той же группы, что и пенициллины). В этих случаях аллергическая реакция может развиваться быстрее - через 3-5 дней или даже мгновенно. Особенно велика опасность возникновения аллергических реакций у людей с наследственной склонностью к ним.

Псевдоаллергические реакции характеризуются прямым влиянием ЛС на тучную клетку без синтеза антител. В отличие от аллергических реакций они дозозависимы; у больных, как правило, нет отягощённого аллергического анамнеза; кожные пробы и пробы *in vitro* отрицательны. Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны ампициллином (особенно у детей с инфекционным мононуклеозом и цитомегалией), йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами, местными анестетиками, миорелаксантами, ацетилсалициловой кислотой и другими лекарственными препаратами.

Генетически детерминированные реакции относят к истинной идиосинкразии (гиперчувствительность или непереносимость). Как и два предыдущих вида побочных эффектов, генетические реакции предугадать невозможно. Они связаны либо с наследственным дефектом ферментных систем, либо с наследственными болезнями обмена веществ.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 73 -</p>
--	---	---	---------------

Развитие психической и физической зависимости (**наркомании**) вызывают такие препараты, как опий и его алкалоиды (мор-фин, кодеин), тримеперидин и другие синтетические наркотические анальгетики, кокаин, амфетамин, этанол, некоторые барбитураты и др.

Синдром обкрадывания возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, БМКК и др.). При этом улучшается кровоток в ишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы. В результате могут возникать нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

Токсические эффекты могут развиваться даже при незначительном увеличении концентрации препарата в плазме крови, возникшем в результате его кумуляции. Это особенно важно для препаратов с малой шириной терапевтического действия. При этом возникает опасность прямого токсического действия ЛС на соответствующий орган-мишень. Например, аминогликозидные антибиотики вызывают нефро- и отоксичность, хлорамфеникол - гематотоксичность и др. Основные причины увеличения концентрации препаратов в крови - нарушение режима дозирования и незнание их ФК.

Существенная передозировка лекарственного препарата (отравление) - проблема особой области медицины - токсикологии. При токсическом воздействии могут возникать необратимые морфологические изменения в тканях и органах.

ЛС в терапевтических и токсических концентрациях способны вызвать эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие. Эти варианты нежелательного влияния могут быть следствием прямого токсического воздействия на плод, а также результатом нарушений гемодинамики в фетоплацентарной системе, гормонального, витаминного, углеводного, минерального балансов в организме беременной и плода.

Эмбриотоксический эффект возникает в первые 3 нед после оплодотворения, при этом неимплантированная бластоциста, как правило, погибает. Его могут вызвать гормоны (эстрогены, прогестагены, соматропин, дезоксикортон), антиметаболиты (меркаптопурин и др.), барбитураты, сульфаниламиды, антимиотические средства (колхицин и др.), фторсодержащие вещества, никотин и др.

Тератогенный эффект возникает в период с начала 4-й до конца 10-й недели беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода и возникновении аномалий внутренних органов и систем.

По степени опасности для человеческого плода различают три группы ЛС.

Первая группа - очень опасные для плода и поэтому абсолютно противопоказанные беременным препараты: талидомид^р, андрогены, метотрексат и другие антифолиевые препараты, диэтилстилбэстрол и оральные гормональные противозачаточные средства.

Вторая группа - менее опасные препараты: противоэпилептические средства (фенитоин, фенобарбитал и др.), сахароснижающие средства для приёма внутрь (толбутамид, глибенкламид и др.), цитостатики (хлорэтиламиноурацил, хлорамбуцил и др.).

Третья группа - препараты, вызывающие пороки развития в предрасполагающих к этому условиях (I триместр беременности, возраст беременной, патология органов элиминации, дозы препарата и др.). Следует отметить, что ЛС этой группы широко применяют в клинической практике. К ним относят: антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклины и др.), салицилаты, изониазид,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 74 -</p>
--	---	---	---------------

имипрамин, галотан, антагонисты витамина К (этил бискумацетат, варфарин и др.), нейролептики и транквилизаторы, мочегонные средства, пропранолол и др.

Различные вещества чаще вызывают качественно похожие пороки развития. Всё зависит от того, в какие сроки беременности лекарственный препарат поступил в организм женщины.

Фетотоксический эффект - результат реакции созревающего или уже зрелого плода на ЛС. При этом реакция плода практически не отличается от таковой взрослого человека и может быть причиной развития тяжёлой патологии или даже гибели.

Следует отметить, что лекарства могут оказать влияние на плод ещё на стадии прогенеза, губительно воздействуя на размножение, трофику и функцию мужских и женских половых клеток, вызывая хромосомные aberrации или мутации генов. Именно поэтому при планировании беременности необходимо не менее чем за полгода исключить приём всех ЛС.

Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с концентрацией препарата в плазме крови

Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с концентрацией препарата в плазме крови, относят к биологическим вторичным нежелательным эффектам:

- дисбактериоз - качественное и количественное изменение состава естественной микрофлоры кишечника (его крайнее выражение - суперинфекция);
- гиповитаминоз;
- угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма.

Особое место среди нежелательных эффектов ЛС занимают синдром отмены, синдром рикошета и лекарственная зависимость.

Синдром отмены - развитие отрицательного фармакодинамического действия при резкой отмене ЛС после курсового лечения в течение нескольких месяцев или недель.

Синдром рикошета - возвращение выраженных симптомов заболевания, по поводу которого препарат был назначен, после резкого прекращения его приёма.

Лекарственная зависимость - патологическая потребность в приёме ЛС (как правило - психотропных), направленная на предупреждение развития синдрома абстиненции или нарушений психики при резком прекращении применения препарата. Выделяют психическую и физическую лекарственную зависимость. **Психическая зависимость** - состояние пациента, характеризующееся немотивированной потребностью в приёме какого-либо ЛС (чаще - психотропного) с целью предотвращения психического дискомфорта вследствие прекращения применения препарата, не сопровождающегося развитием абстиненции. **Физическая зависимость** - состояние пациента, характеризующееся развитием синдрома абстиненции вследствие прекращения приёма ЛС или в результате введения его антагониста. **Абстиненция** (абстинентный синдром) - состояние пациента, возникающее после прекращения приёма какого-либо психотропного ЛС и характеризующееся беспокойством, депрессией, потерей аппетита, спастическими болями в животе, головной болью, дрожанием, потливостью, слёзотечением, чиханием, «гусиной» кожей, повышением температуры тела и др.

Лекарственная устойчивость - отсутствие эффекта от приёма ЛС, не преодолеваемое увеличением дозы и сохраняющееся даже при назначении такой дозы препарата, которая всегда вызывает побочное действие. Механизм развития этого феномена не всегда ясен. Не исключено, что в его основе лежит не устойчивость организма пациента к какому-либо ЛС, а снижение индивидуальной чувствительности к препарату, обусловленное генетическими или функциональными особенностями конкретного больного.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 75 -</p>
--	---	---	---------------

Парамедикаментозное действие ЛС обусловлено не их фармакологическими свойствами, а эмоциональной (психогенной) реакцией пациента на тот или иной препарат. Например, больной длительно принимал антагонист ионов кальция нифедипин, выпускаемый фирмой AWD (Германия) под названием «коринфар[▲]». В аптеке, где он обычно покупал этот препарат, средства, выпускаемого фирмой AWD, не оказалось, и пациенту предложили нифедипин под названием «адалат[▲]», выпускаемый фирмой *Bayer* (Германия). Его приём вызывал у пациента сильное головокружение, слабость и другие симптомы недомогания. В этом случае можно говорить не о собственно побочном действии нифедипина, а о парамедикаментозной, психогенной реакции, которая возникла у пациента подсознательно в связи с нежеланием поменять коринфар[▲] на аналогичный препарат.

Эффекты лекарственных средств при повторном применении

При повторном применении действие ЛС может усиливаться или уменьшаться. Усиление эффекта препарата, как правило, связано с его **кумуляцией** (накоплением).

Кумуляция характерна для длительно действующих препаратов, медленно элиминирующихся из организма, например для сердечных гликозидов.

Накопление ЛС при длительном применении может привести к возникновению токсических эффектов. Для их предотвращения необходимо постепенно уменьшать дозу, увеличивать интервалы между приёмами ЛС или делать перерывы в лечении.

Толерантность

Эффективность некоторых ЛС (гипотензивных, анальгетиков, слабительных и др.) со временем снижается и развивается толерантность (привыкание). Толерантность к лекарственным препаратам бывает:

- относительной (развивается при изменении ФК ЛС, т.е. в результате уменьшения всасывания, увеличения скорости биотрансформации и выведения, вследствие чего снижается концентрация препарата в плазме крови);
- абсолютной (не связана с уменьшением концентрации ЛС в плазме крови, а возникает в результате изменения его действия на уровне клетки, например, в связи со снижением чувствительности рецепторов).

Так, длительное назначение β_2 -адреномиметиков больным с БА может сопровождаться ослаблением их бронходилатирующего действия, вызванным уменьшением количества и снижением чувствительности β_2 -адренорецепторов в бронхах.

Длительное применение нитратов в высоких дозах также приводит к ослаблению их антиангинального действия.

Уменьшение эффективности противомикробных средств связано с развитием устойчивости микроорганизмов.

При относительной толерантности дозу препарата необходимо увеличить. При абсолютной толерантности повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена одного препарата другим с иным механизмом действия. Быстрая толерантность (тахифилаксия) может развиваться уже ко второму введению препарата (например, при применении эфедрина).

Для предупреждения нежелательного действия ЛС необходимо учитывать особенности организма больного, по возможности назначать препарат в низких, но достаточных для получения терапевтического эффекта дозах, внимательно наблюдать за его действием и переносимостью.

Эффективность и переносимость ЛС, их дозирование и продолжительность применения зависят от особенностей патологического процесса и его динамики, которые оценивают при помощи объективных критериев. Внедрение новых инструментальных, лабораторных

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 76 -</p>
--	---	---	---------------

и морфологических методов, а также использование вычислительной техники значительно расширило возможности количественной оценки действия лекарственных препаратов медицинским работником.

Назначая ЛС, следует хорошо представлять, какое действие он оказывает при конкретном заболевании (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое), изменения каких субъективных и объективных симптомов, лабораторных показателей, функциональных параметров и в какие сроки следует ожидать, когда и какие дополнительные исследования необходимо проводить.

Побочные действия препаратов можно разделить на две основные группы побочных реакций:

- реакции типа А наблюдают у всех больных при увеличении дозы препарата. Они обусловлены избыточностью обычного, т.е. известного фармакологического действия ЛС. Частоту возникновения и тяжесть таких реакций можно уменьшить правильным использованием ЛС: тщательным отбором больных и исключением тех, у кого высок риск развития побочного действия; назначением в начале лечения малых доз; постепенным увеличением разовой и суточной дозы, а для ряда препаратов - их постепенной отменой; использованием комбинаций с другими препаратами, нейтрализующими побочные реакции избранного ЛС;

- реакции типа Б регистрируют у небольшого числа больных. Их относят к проявлениям обычных фармакологических свойств препарата, вызванным необычными (часто очень опасными) реакциями на ЛС организма отдельных больных. Последние можно предсказать только с помощью дорогостоящих и потому практически недоступных для многих больных специальных тестов (методов). К этому типу относят побочные действия на препарат, обусловленные генетическими особенностями больного и его иммунологических реакций на конкретный препарат или родственные ему вещества. Чувствительность отдельных групп больных к препаратам различна. Среди них выделяют лиц с непереносимостью ЛС (например, с идиосинক্রазией, т.е. качественно необычной реакцией на лекарственный препарат, обусловленной генетическими аномалиями), пациентов с обычной реакцией и лиц с повышенной устойчивостью к нежелательным реакциям.

В этой связи при условии знания показаний и противопоказаний, побочных действий препарата, точного диагноза основного и сопутствующих заболеваний можно предупредить возникновение побочных действий типа А и, особенно, типа Б, и выделить группы больных с высоким риском их развития:

- дети раннего возраста (особенно недоношенные и новорожденные), пожилые пациенты (следует учитывать, что паспортный возраст может не соответствовать биологическому) и беременные;
- больные с поражением органов, осуществляющих биотрансформацию и экскрецию ЛС;
- больные с отягощённым анамнезом;
- больные, длительно получающие ЛС;
- больные, получающие одновременно более четырёх препаратов.

У этих категорий больных ФД и ФК ЛС непредсказуема. При диагностике побочные действия делят на три категории: определённые, возможные и сомнительные.

- Определённые:

- развиваются на фоне приёма препарата, по времени возникновения совпадают с развитием его действия и по характеру соответствуют представлениям о побочном действии ЛС;

- исчезают после отмены препарата;

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 77 -</p>
--	---	---	---------------

- вновь возникают при его повторном назначении.

• Возможные:

- развиваются на фоне приёма препарата, по времени возникновения соответствуют развитию его действия, а по характеру соответствуют представлениям о побочном действии ЛС;

- исчезают после отмены препарата.

• Сомнительные:

- возникают во время приёма препарата и исчезают, несмотря на продолжение лечения им;

- возникают на фоне приёма препарата и исчезают после его отмены, но причинная связь нежелательного эффекта с приёмом препарата сомнительна. **Синдром отрицательного последствия** - развитие отрицательной фазы фармакодинамического эффекта после первоначального положительного действия одной дозы препарата. Он развивается, например, после приёма внутрь эффективной дозы нитроглицерина пролонгированного действия в таблетках, спустя 4 ч после фазы положительного действия. При этом во время последующих повторных физических нагрузок, когда в крови уже нет терапевтической концентрации препарата, в течение определённого времени возникают более выраженные эпизоды ишемии, чем предшествующие приёму препарата. Развитие этого синдрома возможно при нерегулярном приёме препаратов в течение суток.

Парадоксальный эффект - обострение тех симптомов заболевания, для устранения которых назначено ЛС. Например, у определённой части больных антиаритмические средства могут вызвать увеличение частоты возникновения нарушений ритма; некоторые антигипертензивные средства могут вызвать гипертензивную реакцию; антиангинальные средства иногда способны увеличить частоту или выраженность эпизодов ишемии миокарда.

Другие необычные реакции больного на лекарственные средства

Гиперреактивность - обычная реакция больного на применение необычно низкой дозы ЛС.

Гиперчувствительность - повышенная реакция больного на применение обычной дозы препарата.

Гипореактивность - обычный эффект препарата при приёме очень больших доз.

Иммунность - толерантность к препарату, возникающая в результате образования антител к нему.

Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов

Достаточно информативные критерии эффективности и безопасности использования препаратов с указанием их временных и качественных характеристик - одна из важных задач КФ. К сожалению, далеко не для всех ЛС такие критерии разработаны, что связано с целым рядом объективных причин.

Можно выделить несколько групп критериев, используемых в настоящее время на практике.

• Лабораторные: определение концентрации препарата в крови; клиническое исследование крови, мочи и др.; копрограмма; определение биохимических, бактериологических и иммунологических показателей и т.д.

• Параклинические (инструментальные): ЭКГ, ЭхоКГ, ЭЭГ, рентгенография, фиброгастроскопия, спирометрия и др.

• Клинические: учёт динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 78 -</p>
--	---	---	---------------

Оценку вышеназванных критериев при длительном применении препаратов следует осуществлять до, в начале и во время лечения. При изменении режима дозирования и использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия проведение такого контроля крайне необходимо.

Выбор препарата для проведения рациональной ФТ должен быть основан только на знании клинико-фармакологической характеристики (ФД, ФК, взаимодействия и нежелательных эффектов) ЛС.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

После освоения темы студент должен знать

1. Понятие о нежелательных лекарственных реакциях, их классификации.
2. Факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций.
3. Принципы профилактики, диагностики, коррекции и регистрации нежелательных лекарственных реакций.
4. Правила оповещения органов надзора за лекарственными средствами о возникновении нежелательных лекарственных реакций.
5. Понятие о формулярной системе.

После освоения темы студент должен уметь

1. Разрабатывать программу контроля безопасности назначаемых лекарственных средств.
2. Выявлять, классифицировать, регистрировать развитие нежелательных лекарственных реакций при назначении наиболее распространенных лекарственных средств и предлагать способы их профилактики и коррекции.
3. Заполнять документы по уведомлению о развитии нежелательных лекарственных реакций.
4. Проводить диагностику и лечение передозировки лекарственными средствами.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Дайте определение понятию НЛР и нежелательное явление, серьезная побочная реакция.
2. Дайте характеристику типам НЛР, приведите примеры.
3. Укажите факторы риска развития НЛР.
4. Что такое фармаконадзор, определите его задачи и органы оповещения о НЛР.
5. Показания и правила заполнения карты экстренного извещения о развившейся НЛР.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа на сайте нормативно-правовой базы системы фармаконадзора в РФ:
<http://www.roszdravnadzor.ru>

Разработайте программу контроля безопасности лекарственных средств по индивидуальному заданию по УИРС по следующей схеме

Лекарственное	Фармакодинамические	НЛР (определить)	Методы оценки
----------------------	----------------------------	-------------------------	----------------------



средство	эффекты, лежащие в основе нежелательных реакций	тип и механизм)	безопасности
Препарат 1	Эффект 1	Реакция	Клинические:
			Лабораторные:
			Инструментальные:
	Эффект 2		
Препарат 2			
Препарат 3			
Препарат 4			

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО НЛР.

1. Ознакомьтесь с ТКФС амоксициллина и выберите НЛР типа А и типа В, типа С

Алгоритм решения.

- Тип А – реакции, связанные с механизмом действия препарата, например, суперинфекция
- Тип В – непредсказуемы реакции, например, аллергическая реакция в виде развития Ангионевротического отека или появление сыпи при назначении препарата при инфекционном мононуклеозе.
- Тип С – развитие резистентности микроорганизмов, в случае необратимого характера резистентности классифицируем как тип Е.

2. 65-летняя женщина, страдающая депрессией и остеоартритом, была госпитализирована 1 месяц назад по поводу тромбоза глубоких вен левой голени. Её фармакотерапия включала флуоксетин 10 мг ежедневно, варфарин 5 мг в день, кроме того, она принимала кодеин. После начала фармакотерапии пациентка отмечает снижение эффективности кодеина. К терапии был добавлен трамадол. Пациентка дополнительно принимала индометацин. Два дня назад Вы добавили к терапии ципрофлоксацин для лечения обострения хронического пиелонефрита. Сегодня у пациентки появились кровоподтеки на руках, и она говорит, что её стали беспокоить ночные кошмары. Речь идет о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств. **Алгоритм анализа:**

1) Геморрагический синдром (кровоподтеки) – результат межлекарственного взаимодействия варфарина с ципрофлоксацином и индометацином. Варфарин и ципрофлоксацин – фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации в печени. Ципрофлоксацин ингибирует CYP1A2 и CYP3A4, участвующие в метаболизме варфарина, в результате повышается концентрация варфарина в крови и выраженность его фармакодинамических эффектов. Варфарин и индометацин – фармакокинетической взаимодействия на уровне связи с белками плазмы: повышений свободной фракции



варфарина. Фармакодинамическое взаимодействие – к эффектам варфарина добавляется угнетение агрегации тромбоцитов на фоне приема индометацина.

2) Ночные кошмары – результат межлекарственного взаимодействия флуоксетина (флуороквиналон) и трамадола (так называемый серотониновый синдром), а также индометацина и ципрофлоксацина, сопровождающимся изменениями в ЦНС.

3) С чем связано снижение анальгетического эффекта кодеина? Межлекарственное взаимодействие флуоксетина и кодеина сопровождается снижением трансформации кодеина в морфин.

3. Больному, 77 лет, с эссенциальной артериальной гипертензией участковый терапевт выписан рецепт на пролонгированный препарат нифедипина. В аптеке больной обратился к провизору по поводу безопасности применения данного препарата, в связи с тем, что больной ранее принимал короткодействующий препарат нифедипина для купирования гипертонического криза и, со слов больного, через 20 мин после приема этого препарата у него развилась аллергия в виде покраснения лица, ощущения «прилива», сердцебиения, дрожи. Данные явления купировались самостоятельно. При ответе на вопросы используйте типовую клинико-фармакологическую статью (ТКФС) «Нифедипин», раздел «Побочное действие» Справочника лекарственных средств.

1. Является ли описанная больным НЛР аллергией? К какому типу относится данная НЛР?

2. Какой фактор риска развития НЛР имеется у больного?

3. Определите степень достоверности причинно-следственной связи между приемом нифедипина и развитием описанной НЛР.

4. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?

5. Какие рекомендации должен дать провизор больному?

Алгоритм решения:

1. Данная НЛР не является аллергической, она относится к НЛР типа А так как связана с фармакодинамикой препарата, а именно рефлекторной активацией симпатико-адреналовой системы в ответ на быструю вазодилатацию.

2. Пожилой возраст.

3. Расчет баллов по шкале Наранжо:

- ранее была описана подобная НЛР при применении нифедипина + 1 балл;
- НЛР развилась после приема нифедипина + 2 балла;
- НЛР купировалась самостоятельно, больной больше нифедипин не принимал - + 1 балл;
- повторно нифедипин больной не принимал - 0 баллов;
- других не было причин для развития данной НЛР - +2 балла;
- концентрация нифедипина у больного не определялась - 0 баллов;
- доза нифедипина не увеличивалась - 0 баллов;
- ранее больной нифедипин не принимал - 0 баллов;
- НЛР больной описал сам и объективно она не подтверждена - 0 баллов;
- плацебо больному не назначалось - 0 баллов.

Итого 6 баллов, что соответствует вероятной связи между приемом нифедипина и развитием данной НЛР.

4. Нифедипин не является «новым» ЛС, НЛР не является неожиданной, так как описана в ТКФС, не является серьезной и не произошла вследствие взаимодействия с другими ЛС, пищей или БАДами, поэтому сообщать о ней в органы фармаконадзора нет необходимости.

5. Следует объяснить больному, что вероятность развития подобной НЛР при применении пролонгированной лекарственной формы меньше, чем при применении короткодействующего нифедипина. Однако необходимо также посоветовать больному

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 81 -</p>
--	---	---	---------------

уточнить у врача целесообразность назначения пролонгированной лекарственной формы нифедипина.

3. Больная Г., 6 лет, вес 21 кг, рост 122 см, славянской национальности, обратилась к педиатру с жалобами на повышение температуры до 39°C, боль в горле, общее недомогание, высыпания на волосистой части головы и по телу распространенного характера.

Объективно: ЧД – 18 в мин., ЧСС – 87 уд./мин. Кожные покровы бледно-розовые, с распространенными папулезно-везикулезными элементами (волосистая часть головы, лицо, шея, грудная клетка, спина, единичные на конечностях; на слизистой полости рта и наружных половых органов). Суставы без видимых деформаций и изменений. Периферические лимфатические узлы (шейная, подмышечная, паховая группа) II-III размера, эластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, безболезненны при пальпации. В зеве гиперемия, единичные эрозивные элементы. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень+1см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

Из данных анамнеза: девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне рецидивирующей пиодермии, первых срочных родов. Вес при рождении — 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний родители отмечают острые респираторные вирусные инфекции, краснуху. Профилактические прививки проведены по календарю. Три месяца назад девочка остро заболела с повышением температуры тела до 38,5°C, с появлением боли и припухлости в правом голеностопном суставе и 2-го пальца правой стопы. Была госпитализирована и проходила лечение с установленным диагнозом : Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит, серонегативный по ревматоидному фактору. На фоне лечения (НПВС, препараты кальция, бетаметазон внутрисуставное введение) отмечалась положительная динамика: ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. В течение последующих 2 месяцев состояние и самочувствие девочки оставалось удовлетворительным. В качестве терапии девочка ежедневно получает ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 4 г (в таблетках, в три приема после еды). Три дня назад девочка пожаловалась на общее недомогание, боль в горле, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, затем на следующий день появились распространенные везикулезные высыпания. Неделю назад у ребенка был контакт с ребенком, больным ветряной оспой.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $2.6 \cdot 10^{12}$, ЦП - 0.82, Г - 120 г/л, Л - $7.6 \cdot 10^9$, п/я - 3, с/я - 45, э - 1, м - 3, л - 49, СОЭ - 15 мм/час.

Кровь С-реактивный белок – слабо-положительный (+).

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутность – прозрачная, удельный вес – 1022, белок – 0, сахар – 0, слизь – 0, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 1-2 в поле зрения.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования выставлен диагноз:

Ветряная оспа, типичная, легкое течение.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 82 -</p>
--	---	---	---------------

Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит, серонегативный по ревматоидному фактору, низкая степень активности.

Педиатр рекомендовал: продолжить базисную терапию, проводить наружную обработку элементов анилиновыми красителями, при температуре выше 38,5°C принимать парацетамол по 1/3 таблетки не чаще 4 раз в день, полоскание ротовой полости раствором Тантум-верде.

Вопросы:

1. Оцените необходимость назначения дополнительного препарата (парацетамол) для купирования лихорадки.
2. Укажите основные фармакодинамические эффекты ацетилсалициловой кислоты и в каких дозах эти эффекты проявляются.
3. Выделите основные ошибки в рекомендациях по проведению фармакотерапии, обоснуйте их.
4. Какие можно ожидать побочные эффекты проводимой терапии, дайте подробную характеристику возможным проявлениям с указаниями о тактике ведения больного.

Эталон ответа:

1. Комбинация двух НПВС является нерациональной, повышается риск развития НПР (фармакокинетическое взаимодействие на этапах связывание с белками плазмы, метаболизма в печени, что может привести к повышению концентрации препарата в плазме). Возможно, в некоторых случаях, сочетать препараты первого выбора для купирования лихорадки у детей парацетамол и ибупрофен.
2. Ацетилсалициловая кислота обладает всеми основными эффектами НПВС: антиагрегантное действие в дозах 75-325 мг/сут; жаропонижающее и анальгетическое действие в дозах 0,5 – 2 г/сут и противовоспалительное действие в высоких дозах более 4 г/сут у взрослых и 60-80 мг/кг/сут у детей.
3. Основная ошибка педиатра – продолжение приема базисной терапии ЮРА ацетилсалициловой кислоты. У детей до 12 лет этот препарат строго противопоказан на фоне вирусных инфекций, ввиду риска развития синдрома Рея.
4. Синдром Рея протекает с рвотой, гипогликемией, поражением печени и прогрессирующей энцефалопатией. Первыми симптомами являются рвота и нарушения сознания; поражение печени проявляется симптомами острого гепатита, нарушения сознания вплоть до развития комы, вследствие развивающегося отека головного мозга. Ребенок должен быть госпитализирован в ОРИТ, для подтверждения диагноза проводится определение плазменной концентрации салицилатов. Синдром Рея – жизнеугрожающее состояние, прогноз зависит от времени постановки диагноза и начала проведения интенсивной терапии. Основная профилактика – недопущение применения ацетилсалициловой кислоты у детей до 12 лет на фоне вирусных инфекций.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО НЛР.

9. Ознакомьтесь с ТКФС ЛС, предложенного преподавателем, и выберите реакции типа А, В, С, D, E.
10. Больная, 58 лет, страдающая сахарным диабетом 2-го типа, по совету провизора применяла мазь, содержащую хлорамфеникол под торговым названием Левомиколь в связи с трофическими язвами голеней. Ранее у больной отмечалась крапивница при однократном приеме внутрь таблетированного препарата хлорамфеникола в связи с желудочно-кишечными расстройствами. Через 20 мин после нанесения мази на язвы



голеней больная отметила покраснение кожи лица, появление отечности шеи, лица, области глазниц, затрудненное дыхание. По этому поводу больная вызвала скорую медицинскую помощь, поставлен диагноз ангионевротического отека, начата интенсивная терапия (парентеральное введение глюкокортикостероидов, блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, инфузионная терапия). Больная госпитализирована в реанимационное отделение в котором интенсивная терапия была продолжена. На 2-й день после поступления в стационар все выше описанные явления были купированы.

1. К какому типу относится данная НЛР?
2. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?
3. Каковы должны быть действия провизора для предотвращения данной НЛР?

11. В детском саду мальчик старшей группы пожаловался воспитателю на головную боль. Воспитатель отметила у мальчика бледность кожных покровов и расспросила о самочувствии мальчика дома. Мальчик рассказал, что вечером у него появился насморк, было трудно дышать носом. Мама ему несколько раз вечером и ночью закапывала в нос капли. Утром перед уходом в садик, мама также ему закапала в нос капли. Какой препарат был применен при насморке?

1. К какому типу относится данная НЛР?
2. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?
3. Каковы должны быть действия медработника для коррекции НЛР?

12. Пациент лечился в течение нескольких месяцев диклофенаком, по поводу суставных болей. Боли и воспалительные явления значительно уменьшились, однако появились диспепсические явления, боли в области желудка. В стационар был доставлен каретой скорой медицинской помощи с признаками желудочного кровотечения

1. К какому типу относится данная НЛР?
2. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?
3. Каковы должны быть действия медицинских работников для предотвращения данной НЛР?

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Лекарственная зависимость и синдром отмены относятся к нежелательным лекарственным реакциям:

- а) типа А;
- б) типа В;
- в) типа С;**
- г) типа D;
- д) типа E

2. Фактором риска развития нежелательных лекарственных реакций является:

- а) пожилой возраст;
- б) тяжелое состояние больного;
- в) одновременное назначение нескольких лекарственных средств;
- г) генетическая предрасположенность;
- д) все вышеперечисленное**

3. Синдром Лайелла и синдром Стивенса-Джонсона относятся к нежелательным лекарственным реакциям:

- а) типа А;
- б) типа В;**
- в) типа С;

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 84 -</p>
--	---	---	---------------

г) типа D;

д) типа E.

4. Толерантность к препарату это:

- а) повышение чувствительности к препарату после его повторного применения
- б) низкая чувствительность к препарату при первом применении
- в) высокая чувствительность к препарату при первом применении
- г) снижение чувствительности к препарату после его повторного применения**
- д) снижение дозы препарата после его первого применения

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 85 -</p>
--	---	---	---------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых при нарушении сосудистого тонуса у детей (антигипертензивные, антигипотензивные)».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

обучить студента выбору эффективных, безопасных и доступных препаратов для лечения эссенциальной и симптоматической гипертензии у детей, индивидуализированному подходу к фармакотерапии.

Часть 1. Клиническая фармакология гипотензивных препаратов.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Ингибиторы АПФ

ИАПФ – высоко эффективные, безопасные препараты с кардиопротективным действием и положительным влиянием на функцию почек. ИАПФ применялись у детей со СКФ ≥ 30 мл/мин. Назначение ИАПФ (из-за их тератогенного эффекта) у сексуально активных девочек-подростков возможно только на фоне безопасной и надежной контрацепции. Основные побочные эффекты: гипотония первой дозы, гиперкалиемия, сухой кашель, азотемия, отек Квинке. Противопоказания: беременность, гиперкалиемия, стеноз почечных артерий. Особые показания: СД, МС, ГЛЖ, нарушение функции почек, протеинурия. Особые замечания: контроль калия, функции почек, контроль лейкоцитарной формулы крови каждые 8 нед. лечения, при лечении девочек-подростков тест на беременность каждые 8 нед. лечения. Имеется опыт использования следующих препаратов: каптроприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл

Блокаторы рецепторов ангиотензина

БРА – новый класс антигипертензивных препаратов с доказанным антигипертензивным эффектом и органопротективными свойствами. Также как ИАПФ (кроме каптроприла) БРА использовались у детей со СКФ ≥ 30 мл/мин. Назначение БРА (из-за их тератогенного эффекта) у сексуально активных девочек-подростков возможно только на фоне безопасной и надежной контрацепции. В отличие от ИАПФ БРА не вызывают кашель, в остальном, основные побочные эффекты, противопоказания, особые показания и особые замечания совпадают с таковыми для ИАПФ. Имеется опыт использования следующих препаратов: лозартан, ирбесартан, кандесартан.

β -адреноблокаторы

Ранее считалось, что β -АБ наряду с ТД являются основными лекарственными средствами для лечения АГ у детей и подростков. В настоящее время, в связи с появлением новых антигипертензивных препаратов других групп, их применение у детей и подростков ограничено. Основные побочные эффекты: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость, бронхоспастические реакции, гипергликемия, ГЛП, мышечная слабость, нарушение потенции у юношей. Противопоказания: ХОБЛ, нарушения проводимости, депрессия, ГЛП, СД, АГ у спортсменов, физически активных пациентов и сексуально активных юношей. Особые показания: гиперкинетический тип кровообращения, тахиаритмии, гиперсимпатикотония. Особые замечания: контроль уровня глюкозы, липидов в крови, контроль ЭКГ через каждые 4 нед. от начала лечения, регулярная оценка эмоционального состояния пациента, оценка мышечного тонуса. Имеется опыт использования следующих препаратов: пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол/гидрохлортиазид.



Антагонисты кальция (дигидропиридиновые)

В настоящее время известно, что при лечении АГ у детей и подростков использовались пролонгированные АК, производные дигидропиридина. Имеются данные об их эффективности в основном у детей ≥ 6 лет.

Основные побочные эффекты: головокружение, гиперемия лица, периферические отеки, желудочно-кишечные расстройства, сердцебиение, мышечная слабость, лабильность настроения. Противопоказания: беременность, выраженный стеноз устья аорты.

Особые показания: систолическая АГ, МС, ГЛЖ.

Особые замечания: рекомендуется регулярная оценка эмоционального состояния пациента, оценка мышечного тонуса.

Имеется опыт использования следующих препаратов: амлодипин, фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения.

Тиазидные диуретики

Диуретики используются для лечения АГ у детей и подростков в течение длительного времени, тем не менее, рандомизированных, клинических исследований с этими препаратами у их пациентов не проводилось. ТД в качестве антигипертензивных препаратов назначают в низких дозах. Высокие дозы не применяют из-за возможности развития осложнений и побочных эффектов. Основные побочные эффекты: гипокалиемия, гиперурикемия, ГЛП, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония. Особые показания: ожирение, систолическая АГ.

Особые замечания: применять с осторожностью в связи с возможностью возникновения побочных эффектов, необходим контроль уровня калия, глюкозы, липидов крови, контроль ЭКГ каждые 4 нед. лечения. Имеется опыт использования следующих препаратов: гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид с контролируемым высвобождением. Использование индапамида с контролируемым высвобождением в дозе 1,5 мг позволяет предотвратить развитие побочных эффектов, связанных с применением других тиазидных диуретиков.

Комбинированная терапия

Комбинированная антигипертензивная терапия у детей и подростков может применяться только в случае неэффективности монотерапии. К наиболее рациональным комбинациям относятся: ИАПФ + Д; БРА + Д; ИАПФ + АК; АК + Д; β -АБ + Д.

Медикаментозная терапия вторичных артериальных гипертензий

Медикаментозная антигипертензивная терапия вторичных АГ зависит от природы АГ, ст. повышения АД, характера гемодинамики и наличия осложнений. При вторичной АГ II ст., наряду с препаратами 5 основных классов, применялись β -АБ – доксазозин 1 раз в сут в стартовой дозе 1 мг/сут., максимальная доза 4 мг/сут.; празозин 3 раза в сутки в стартовой дозе 0,05-0,1 мг/кг/сут., максимальная доза 0,5 мг/ кг/ сут.; вазодилататоры – гидралазин 3-4 раза в сутки в стартовой дозе 0,25 мг/кг/сут., максимальная доза 200 мг/сут.; миноксидил 2-3 раза в сутки в стартовой дозе 0,1-0,2

мг/кг/сут., максимальная доза 50 мг/сут.; препараты центрального действия – клонидин 2-3 раза в сутки в стартовой дозе 5-10 мкг/ кг/ сут., максимальная доза 0,9 мг/сут.; метилдопа 3-4 раза в сутки в стартовой дозе 5 мг/кг/сут., максимальная доза 3 г/сут.; петлевые диуретики – фуросемид 1-2 раза в сутки в стартовой дозе 0,5-2,0 мг/кг/сут., максимальная доза 6 мг/кг/сут.; калийсберегающие диуретики спиронолактон 1-2 раза в сутки в стартовой дозе 1 мг/кг/сут., максимальная доза 100 мг/сут.; триамтерен 2 раза в сутки в стартовой дозе 1-2 мг/ кг/ сут., максимальная доза 300 мг/ сут. Многие вторичные

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 87 -</p>
--	---	---	---------------

АГ (гипоплазия одной почки, стеноз почечной артерии, феохромоцитома, опухоль, киста почки, альдостерома, коарктация аорты) подлежат хирургическому лечению.

После освоения темы обучающийся должен знать:

1. КФ тиазидных диуретиков.
2. КФ антагонистов кальция.
3. КФ ИАПФ.
4. КФ блокаторы ангиотензиновых рецепторов.
5. КФ периферических α_1 -адреноблокаторов, гипотензивных препаратов центрального действия.

уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении АГ у детей.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, влияющих на основные функции миокарда и сосудистый тонус.

КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Механизмы поддержания и регуляции АД, возможности фармакологического влияния на этот процесс.
2. КФ основных групп антигипертензивных препаратов.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению детей с различными формами АГ,

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Задача 1.

Больная П., 47 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на сухой кашель, который беспокоит в течение недели. Из анамнеза известно, что у больной компенсированный сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия. Последние полгода получает эналаприл. Как Вы расцениваете состояние больной? Какую тактику ведения больной вы можете предложить?

Алгоритм ответа:

1. Появление сухого кашля можно расценить как проявление побочного действия эналаприла.
2. Учитывая наличие у больной сахарного диабета, гипотензивную терапию следует начинать с ингибиторов АПФ, так как в данном случае возникла НЛР (кашель), показано назначение антагонистов рецепторов к ангиотензину II (например, валсартана).

Задание 2.

УКАЖИТЕ ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛС, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСУДИСТЫЙ ТОНУС:

- 1) рилменидин а) оказывает гепатотоксическое действие



- 2) каптоприл б) биотрансформация уменьшается
3) верапамил в) $t_{1/2}$ увеличивается
4) метилдопа г) $t_{1/2}$ уменьшается

Ответ: 1-в; 2-б; 3-в; 4-а,б

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

Задача 1.

Пациент М., 12 лет, 25 кг, 124 см, русский, наблюдается у врача-педиатра с диагнозом: МКБ. Камень правой почки. Хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение. Нефроптоз справа. ХПН I.

В течение последних трех месяцев появились жалобы на головокружения, головную боль периодического характера, периорбитальные отеки. Симптомы родители связывали с учебной нагрузкой, к врачам не обращались. На диспансерном осмотре в школе были зафиксировано АД 160/85 мм рт.ст., дано направление на дальнейшее обследование.

Из данных анамнеза: ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 14 недель, роды в сроке 36 недель, вес при рождении 2800 г, на искусственном вскармливании с рождения. С 7 лет стали наблюдаться частые (3-4 раза в год) инфекции МВП, периодически жалобы на боль и дискомфорт в поясничной области. После обследования диагностирована дисметаболическая нефропатия и нефроптоз справа, назначен обильный водный режим и диета. В 10 лет обнаружен камень в правой почке, ведется консервативно.

Лекарственная непереносимость: не переносит ко-тримоксазол (сыпь) и новокаин (отек Квинке). Социально благополучный. Увлекается математикой.

Наследственный анамнез: у отца подагра и гипертония, по линии матери родственники страдают сахарным диабетом.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $4.0 \cdot 10^{12}$, ЦП - 1, Г - 140 г/л, Л – $10.0 \cdot 10^9$, п/я - 3, с/я - 74, э - 0, м - 2, л - 21, СОЭ - 14 мм/час.

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутная, удельный вес – 1015, белок – 0, сахар – 0, слизь – ++, лейкоциты – 15-20 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 10-15 в поле зрения, оксалаты +++.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции – со стороны мягких тканей и костных образований грудной клетки патологических изменений не выявлено. Легочные поля симметричные, без очаговых изменений. Корни легких структурны, легочный рисунок усиленнее изменен. Синусы свободные. Сердце и диафрагма в норме.

Кровь на печеночные пробы – Вi – 15 мкмоль/л, Тi – 1 ед.

Кровь на сахар – 3,7 ммоль/л

Анализ крови на мочевины и креатинин – мочевины – 9,5 ммоль/л, креатинин – 160 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек - со стороны органов брюшной полости патологии не выявлено. Нормокинезия желчного пузыря. В правой почке наблюдается размытость кортико-медулярного слоя, отмечается расширение чашечно-лоханочной системы, в просвете визуализируется камень 8х6 мм, без

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 89 -</p>
--	---	---	---------------

вклинивания. Заключение: признаки хронического пиелонефрита. Камень правой почки. Нефроптоз справа.

При УЗИ исследовании сосудов почек с доплеровским картированием установлена двухсторонняя фибромаскулярная гиперплазия почечных артерий.

Бактериологическое исследование мочи: в работе.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 98 уд.в мин., зубцы и интервалы в пределах допустимых норм.

СМАД – сред.дневное АД – 144/71, сред.ночное 136/59, индекс времени САД день/ночь 66%/59%, индекс времени ДАД 30/11%, суточный профиль не нарушен. Заключение: систоло-диастолическая артериальная гипертензия.

Консультация окулиста – Изменения сосудов сетчатки по гипертоническому типу.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования выставлен диагноз:

Фибромаскулярная гиперплазия почечных артерий. МКБ. Камень правой почки. Хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение, обострение. Нефроптоз справа. ХПН I.

Симптоматическая (реноваскулярная) артериальная гипертензия.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Нерациональная комбинация гипотензивных препаратов:

- а) диуретик + β -адреноблокатор;
- б) диуретик + ингибитор АПФ;
- в) блокатор медленных кальциевых каналов + ингибитор АПФ;
- г) ингибитор АПФ + блокатор АТ рецепторов;**
- д) β -адреноблокатор + α_1 -адреноблокатор.

2. При каких заболеваниях назначение β -адреноблокаторов противопоказано:

- а) бронхиальная астма;**
- б) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- в) феохромоцитомы;
- г) ХПН;
- д) цирроз печени.

3. С целью контроля за безопасностью терапии В-адреноблокаторами необходимы все следующие мероприятия, кроме:

- а) контроль ЧСС;
- б) контроль интервала PQ на ЭКГ;
- в) контроль АД;
- г) контроль МНО.**

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 90 -</p>
--	---	---	---------------

Часть 2. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии у детей. Принципы коррекции гипотензивных состояний.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Целью лечения АГ является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних ССЗ и летальности.

Задачи лечения АГ

- достижение целевого уровня АД, которое должно быть < 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста;
- улучшение КЖ пациента;
- профилактика поражения органов мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений;
- профилактика острых состояний.

Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией

- При наличии у ребенка или подростка высокого нормального АД медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуют немедикаментозное лечение и наблюдение.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ I ст. низкого риска медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6-12 мес. немедикаментозного лечения.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ I ст. высокого риска или АГ II ст. медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.
- Перед началом медикаментозного лечения желательно проведение СМАД. Если при СМАД обнаружено, что ИВ АГ в дневное или ночное время > 50%, то это служит показанием к назначению медикаментозного лечения. Если ИВ АГ < 50%, целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.
- Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний: ожирение, СД, ГЛЖ, функциональное состояние почек, ВНС и др.
- Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный антигипертензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку этого лекарственного средства.
- При отсутствии антигипертензивного эффекта или плохой переносимости лекарственный препарат, меняется на препарат другого класса.
- Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме.
- При неэффективности монотерапии возможно назначение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательно в малых дозах.
- Оценка эффективности антигипертензивного лечения проводится через 8-12 нед. от начала лечения.
- Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 мес., предпочтительнее – 6-12 мес.
- При адекватно подобранной терапии после 3 мес. непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД.



- Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес.

Медикаментозная терапия первичной и вторичных артериальных гипертензий

Использование антигипертензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрастах. Существенно затрудняет применение антигипертензивных препаратов отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций. Тем не менее, в настоящее время в лечении АГ у детей и подростков все же имеется опыт использования большого числа антигипертензивных препаратов 5 основных групп с уточненными дозами ИАПФ; БРА; β -АБ; АК (дигидропиридиновые); ТД. Возможность назначения этих препаратов была показана в рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследованиях или в серии клинических испытаний. Некоторые препараты включены в этот перечень на основании сложившегося мнения экспертов. Предпочтение следует отдавать лекарствам длительного действия (с 24-часовым контролем АД). Применение антигипертензивных препаратов других групп для лечения первичной АГ (недигидропиридиновые АК, петлевые Д, калийсберегающие Д, α -АБ, вазодилататоры, препараты центрального действия) не имеет доказательной базы. Эти медикаменты иногда используются при лечении некоторых вторичных АГ. Перед началом медикаментозного лечения необходимо получить информированное согласие на назначение лекарственных препаратов не только родителей, но и самого ребенка, если ему исполнилось 14 лет, предварительно ознакомив родителей и его с инструкцией по применению препаратов.

После освоения темы обучающийся должен знать:

1. Принципы рациональной фармакотерапии АГ.
2. Клинические рекомендации по лечению АГ и симптоматической гипертензии у детей

уметь:

Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении АГ в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Механизмы поддержания и регуляции АД, возможности фармакологического влияния на этот процесс.
2. Рациональная фармакотерапия АГ у детей, выбор препаратов.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению детей с различными формами АГ,

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 92 -</p>
--	---	---	---------------

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

Больная 18 лет, получает лечение по поводу симптоматической гипертензии, включающее прием препаратов лозартан и амлодипин. В связи с регулярными подъемами давления до 180/100 знакомой порекомендован препарат Клофелин по 1 таб х 3 р/сут.

К каким фармакологическим группам относятся принимаемые препараты? Оцените ожидаемый эффект клонидина. О чем следует предупредить больную в отношении его безопасности? Каким образом будет более целесообразно его использовать?

Укажите последовательность действий в лечении артериальной гипертензии в плане выбора и оценки эффективности антигипертензивной терапии, возможности комбинирования антигипертензивных средств.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. В детском возрасте чаще встречается:
 - A) **Симптоматическая артериальная гипертензия.**
 - B) Эссенциальная артериальная гипертензия.
2. При артериальной гипертензии с сопутствующей тахикардией препаратами выбора являются:
 - A) **Бета-адреноблокаторы.**
 - B) Диуретики.
 - C) ИАПФ.
 - D) Препараты центрального действия.
3. Целью терапии артериальной гипертензии является:
 - A) Снижение систолического давления на 10 мм.рт.ст.
 - B) **Достижение целевого уровня АД**
 - C) Снижение систолического и диастолического давления на 10 мм.рт.ст.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 93 -</p>
--	---	---	---------------

Тема: Клиническая фармакология антиаритмиков и лекарственных средств, применяемых при лечении недостаточности кровообращения у детей.»

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

обучить обучающегося выбору эффективных, безопасных и доступных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и аритмических состояний у детей, индивидуализированному подходу к фармакотерапии.

Часть 1. КФ диуретиков. КФ кардиотонических средств. Рациональная фармакотерапия ХСН у детей.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. ХСН и аритмии могут развиваться на фоне практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы, составляя существенную часть кардиологической заболеваемости, и является значимой причиной снижения качества жизни, инвалидизации и смертности пациентов. ХСН - прогредиентно протекающее заболевание, но применение современных лечебных методов может существенно затормозить прогрессирование и значительно улучшить состояние больных.

Современный подход к лечению сердечной недостаточности предполагает его максимально раннее начало. Только до того, как сформировались тяжелые и необратимые изменения структуры сердечной мышцы, можно предотвратить прогрессирование процесса. Лечение ХСН направлено на *уменьшение* госпитализации и смертности больных, числа и тяжести эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности, выраженности симптомов заболевания (снижение ФК, замедление прогрессирования недостаточности кровообращения), а также на *улучшение* качества жизни и прогноза.

В настоящее время для лечения ХСН у детей используются те же группы препаратов, что и у взрослых. Лекарственные препараты для лечения больных ХСН применяются согласно классификации и рейтинговой оценке пользы или эффективности, а также уровня доказательности. В отличие от пациентов с ХСН и нормальной (сохранной) систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ >40 %), для пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ (<40%, иногда учитывается величина <35%) имеется множество доказательств эффективности медикаментозных и инструментальных методов лечения. Лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности. Фармакологическое лечение больных рекомендуется проводить в зависимости от функционального класса ХСН. Медикаментозное лечение больных ХСН не может быть курсовым, а предполагает пожизненный прием препаратов. **Основные средства** - это ЛС, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А):

1. Ингибиторы АПФ, которые показаны всем больным ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые применяются в основном в случаях непереносимости ИАПФ в качестве средства первой линии для блокады РААС у



больных с клинически выраженной декомпенсацией, а также плюс к ИАПФ; у пациентов с ХСН, у которых эффективность одних ИАПФ недостаточна.

3. β -адреноблокаторы (β -АБ) - нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к ИАПФ.

4. Антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с ИАПФ и β -АБ у больных с выраженной ХСН (III-IV ФК) и пациентов, перенесших в прошлом ОИМ.

5. Диуретики - показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме.

6. Сердечные гликозиды - в малых дозах. При мерцательной аритмии они остаются средством «первой линии», а при синусовом ритме и ишемической этиологии ХСН применение требует осторожности и контроля.

7. Этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот (эйкоза-пентаеновой и декозагексаеновой).

Выбор ЛС в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Симптомы	ЛС
I	Нет	ИАПФ или БРА, β -АБ
II-III	Есть	ИАПФ или БРА, β -АБ, диуретики, дигоксин*
III	Есть + одышка в покое в недавнем анамнезе	Диуретики, ИАПФ и /или БРА, дигоксин*, спиронолактон, β -АБ, ω -3 ПНЖК**
IV	Есть + одышка в покое	Диуретики, ИАПФ и /или БРА, дигоксин*, спиронолактон, ω -3 ПНЖК**

* В дозе не более 0,25 мг/сут (ограничения, связанные с приемом дигоксина больными с синусовым ритмом, в настоящее время неактуальны).
**Применение ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут рекомендуется всем больным ХСН в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации.

После освоения темы обучающийся должен знать:

1. КФ кардиотонических средств (сердечные гликозиды, негликозидные кардиотоники).
2. КФ диуретиков.
3. Принципы рациональной фармакотерапии ХСН у детей.

Обучающийся должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении ХСН в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма, опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, применяемых в терапии ХСН.

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ, РАЗБИРАЕМЫЕ ПО ТЕМЕ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

1. КФ петлевых диуретиков.
2. КФ ингибиторов карбоангидразы.
3. КФ калийсберегающих диуретиков.
4. КФ сердечных гликозидов.
5. КФ негликозидных кардиотоников.
6. Принципы рациональной фармакотерапии ХСН.



ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Механизмы достижения положительного инотропного эффекта. Основные фармакодинамические эффекты сердечных гликозидов, показания к их назначению, симптомы дигиталисной интоксикации. Негликозидные кардиотоники.
2. Точки приложения и механизмы действия диуретических препаратов. Выбор диуретика у детей с ХСН.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХСН и аритмиями.

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>

http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Задание 1.

За счет каких свойств ИАПФ могут быть использованы у больных ХСН с диастолической дисфункцией и сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Алгоритм ответа:

Улучшают релаксацию и растяжимость миокарда, уменьшают выраженность гипертрофии и фиброза миокарда, оказывают кардиопротективное действие.

Задача 2.

Больная А., 68 лет, поступила в стационар с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, отеки ног, общую слабость. В анамнезе инфаркт миокарда 6 лет назад. Вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение месяца. К врачу не обращалась, не лечилась. Предложите препараты, которые необходимо назначить больной:

Алгоритм ответа:

Больная с клиникой сердечной недостаточности на фоне постинфарктного кардиосклероза должна получать: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, учитывая отечный синдром, дополнительно диуретические препараты (торасемид). Кроме того, данной пациентке целесообразно назначить антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту) и препарат группы статинов.

Задача 3.

Пациентка 68 лет, с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия 3 степени очень высокого риска, мерцательная аритмия постоянная тахисистолическая форм, НК II функционального - класса (по NYHA), принимает ацетилсалициловую кислоту 125 мг в сутки (днем), метопролол 25 мг 2 раза в сутки, изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в сутки (утром и днем), триметазидин 10 мг 3 раза в сутки, эналаприл 20 мг 2 раза в сутки, дигоксин 0,125 мг 2 раза в сутки (утром и вечером), фуросемид 40 мг 1 раз в неделю (утром натощак), ловастатин 20 мг сутки (на ночь), настойка травы пустырника 1 ст. ложка на ночь. На фоне терапии состояние пациентки стабильное. В связи с острым бронхитом пациентка участковым врачом назначен эритромицин 500 мг 4 раза в сутки. На 5 день приема эритромицина пациентка отметила снижение аппетита, тошноту, на ЭКГ-



мерцание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, уровень дигоксина в плазме крови-3 мкг/л. 1. Какая наиболее вероятная причина возникновения симптомов гликозилной интоксикации у данной пациентки? 2 .Каков тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия? 3.Каковы факторы риска межлекарственного взаимодействия у данной пациентки? 4.Предложите дальнейшую тактику ведения пациентки.

Алгоритм ответа:

1 Эритромицин потенцирует токсичность дигоксина, т.к. он подавляет микрофлору, участвующую в метаболизме дигоксина и последний быстрее всасывается (взаимодействие на уровне всасывания). Кроме того, дигоксин-субстрат гликопротеина Р, а эритромицин-ингибитор гликопротеина Р, это облегчает всасывание дигоксина и угнетает его выведение. Фактором риска является тяжелая ХСН и пожилой возраст больной (гипотония кишечника). Избежать этого можно, если назначить эритромицин внутривенно.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Перечислите β-адреноблокаторы, обладающие доказанной эффективностью в лечении пациентов с ХСН:

- а) атенолол;
- б) пропранолол;
- в) карведилол;**
- г) соталол;
- д) все перечисленные препараты.

2. Титрование дозы ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов у пациентов с ХСН подразумевает:

- а) начало терапии с минимальной дозы препарата;
- б) увеличение дозы препарата каждые 2 нед;
- в) достижение целевой дозы препарата;
- г) все перечисленные признаки.**

3. Показанием к назначению левосимендана является :

- а) острая левожелудочковая недостаточность как осложнение ИМ (класс III по Killip)**
- б) ХСН III функционального класса по NYHA
- в) СН, обусловленная митральным стенозом с выраженным нарушением заполнения ЛЖ
- г) анафилактический шок

4. Диуретик, противопоказанный при отежном синдроме у пациентов с ХСН:

- а) этакриновая кислота
- б) ацетазоламид
- в) индапамид
- г) маннит**

Часть 2. КФ антиаритмических препаратов.

Аритмические состояния снижают качество жизни пациентов из-за нарушений гемодинамики, психологического дискомфорта и необходимости постоянного приема антиаритмических препаратов. Знание клинической фармакологии кардиологических препаратов необходимо врачу для грамотного выбора фармакотерапии кардиологическим пациентам для достижения наилучших результатов в лечении каждого конкретного



большого и влияния на здоровье человечества в целом. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости представляет собой один из наиболее сложных разделов клинической педиатрии. Это объясняется многообразием клинических форм аритмий, отсутствием единого понимания механизмов их возникновения, и, следовательно, общепринятых методов лечения. Несмотря на сходство многих подходов, лечение аритмий в детском возрасте отличается от постулатов, принятых в терапевтической практике в силу особенностей физиологии детского организма, отсутствия у детей типичных для взрослых причин развития аритмий и, напротив, существования в некоторые периоды жизни особых условий для их возникновения. словно все нарушения ритма, встречающиеся в детском и подростковом возрасте, можно разделить на тахикардии, брадикардии и экстрасистолии. Экстрасистолия является наиболее частым вариантом аритмии в детском возрасте (около 50% всех случаев). Тахикардии в зависимости от места возникновения классифицируются на суправентрикулярные (СВТ) и желудочковые. Брадикардии связаны с нарушением автоматизма и проводимости в области синусового и атриовентрикулярного (АВ) узлов (синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярные блокады).

В лечении аритмий выделяют медикаментозные и немедикаментозные методы. К немедикаментозным относятся хирургические, мини-инвазивные методики (радиочастотная катетерная абляция, криодеструкция и др.) и использование имплантируемых антиаритмических устройств. Данные методики, несомненно, являются высокоэффективными и достаточно безопасными, однако в педиатрической практике (особенно в России) применяются в основном при неэффективности терапевтических подходов. Медикаментозные методы можно условно разделить на экстренную и хроническую фармакотерапию. В экстренном купировании нуждаются нарушения ритма и проводимости сердца с высоким риском развития сердечной недостаточности, остановки кровообращения и внезапной сердечной смерти (ВСС) — желудочковая тахикардия (ЖТ), переходящая в фибрилляцию, и брадикардии. В значительно меньшей степени непосредственной причиной остановки кровообращения у детей старше года может стать суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (СВПТ), хотя у детей грудного возраста она представляет значительно большую опасность вследствие быстрого развития сердечной недостаточности.

Препараты, наиболее часто используемые при терапии аритмий у детей

Препарат, класс	Форма выпуска	Доза	Побочное действие
Хинидин (IA)	Внутрь табл. 0,1 и 0,2 г	3-6 мг/кг каждые 4-6 часов, затем дозу снижают до 2-4 мг/кг	Расстройства ЖКТ, нарушения проводимости, угнетение функции СУ, угнетение сократимости миокарда, тремор рук, лейко- и тромбоцитопения, аллергические реакции, тахикардия типа «пируэт»
Новокаинамид (прокаи-инамид) (IA)	Внутрь табл. 0,25 и 0,5 г. В/в амп. 5 (10) мл 10% р-ра	10-30 мг/кг/сут в 4-6 приемов; 0,1-0,2 мл/кг (не >10 мл) с мезатоном	АВ блокада, удлинение интервала QT, тяжелая гипотония, брадикардия, расстройство ЖКТ, агранулоцитоз, возможно развитие аллергической реакции



Неогилю-ритмал (IA)	Внутрь табл. 0,05 г. В/в амп. 2 мл 2,5% р-ра (25мг в 1 мл)	60 мг/сут в 3 приема 3 дня, затем 20-30 мг/сут, в/в 1 мг/кг (не >50 мг), медленно	Боли в сердце, блокады, нарушение функции СУ, желудочковая тахикардия, головокружение, обмороки, гипотония, ощущение жара, нарушение функции почек
Пропафенон (ритмонорм) (IC)	Внутрь табл. 0,15 и 0,3 г. В/в амп. 10 мл, содерж. 35 мг	150-300 мг/м ² /сут в 4 приема	Нарушение АВ и внутрижелудочковой проводимости, парестезии, нарушение зрения
Пропроналон (II)	Внутрь табл. 0,01 и 0,04 г. В/в, амп. 1 и 5 мл 0,1% р-ра	0,5-1 до 4 мг/кг/сут в 4 приема, в/в медленно 0,01-0,02 мг/кг	Брадикардия, гипотония, нарушение проходимости бронхов, снижение аппетита, тошнота, галлюцинации, нарушение толерантности к глюкозе, синдром отмены
Амиодарон (кордарон) (III)	Внутрь табл. 0,2 г. В/в амп. 3 мл 5% р-ра (150 мг в амп.)	10-20 мг/кг/сут в 2 приема 7-10 суток, затем дозу снижают до поддерживающей	Расстройства ЖКТ, аллергия, раздражительность, парестезии, полиневриты, пневмонит, дисфункция щитовидной железы, фотосенсибилизация, отложения липофусцина в роговице, брадикардия, блокады, гипотония, удлинение QT
Верапамил (IV)	Внутрь табл. 0,04 и 0,08 г. В/в амп. 2мл 0,25% р-ра	1-3 мг/кг/сут в 3 приема, в/в разовая доза 0,1-0,15 мг/кг	СА и АВ блокады, гипотония, расстройства ЖКТ, заложенность носа, болезненное мочеиспускание, головная боль, головокружение. При синдроме WPW укорачивает эффективный рефрактерный период пучка Кента и провоцирует ФЖ
Дигоксин	Внутрь табл. 0,25 мг В/в 1 мл 0,025% р-ра	0,03-0,06 мг/кг/сут в 3 приема. Сразу можно ввести до 1/2 суточной дозы	Расстройства ЖКТ, замедление АВ проводимости, брадикардия, нарушение зрения (двоение, окрашивание предметов). При синдроме WPW укорачивает эффективный рефрактерный период пучка Кента и провоцирует ФЖ
Финлепсин (карбамазепин)	Внутрь табл. 0,2 г	10-15 мг/кг/сут в 3-4 приема	Головокружение, сонливость, мышечная слабость, брадикардия, АВ блокада, гипо- или гипертензия, расстройства ЖКТ, анемия, лейкопения

При наличии органического поражения миокарда (кардиомиопатии, пороки сердца, кардиты и т. д.), сохраняющейся более 6 мес. идиопатической аритмии на фоне базисной терапии, развитии гемодинамических нарушений или аритмогенной симптоматики к

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 99 -</p>
--	---	---	---------------

лечению подключаются классические ААП I-IV класса. К первому классу относятся ААП-блокирующие быстрые каналы кардиомиоцита (калиевые — класс IA и натриевые IB и IC), ко второму — β -блокаторы, к третьему — средства, увеличивающие продолжительность действия, и к четвертому — антагонисты ионов кальция. Это деление достаточно условно, так как не учитывает многих электрофизиологических свойств ААП и в него не вписывается ряд эффективных ААП, выделяемых дополнительно. Ниже представлены основные ААП, используемых у детей.

Хинидин — наиболее давно используемый из ААП класса IA. Per os применяется в виде сульфата или глюконата. При приеме глюконата пик концентрации наступает через 3-4 ч (прием три раза в день), сульфата — через 1-2 ч. (прием четыре раза в день в дозе 30-60 мг/кг). Из побочных кардиальных эффектов наиболее значимым является возможность развития брадиаритмий и удлинения интервала QT. Возможны гастроэнтерологические или неврологические расстройства. Практическое использование хинидина в педиатрии в настоящее время невелико, хотя он может являться препаратом выбора при лечении мерцательной аритмии. Новокаинамид используется преимущественно при экстренном купировании тахиаритмий (см. выше). Прием per os в дозе 40-100 мг/кг/день. Суточная доза разбивается на шесть приемов у грудных детей, четыре — у детей 1-2-го года жизни и три приема в более старшем возрасте. Из побочных эффектов кроме брадикардии и гипотонии может отмечаться удлинение интервала QT, люпус-синдром, артралгия, сыпь.

Неогилуритмал в отличие от хинидина и новокаинамида не обладает выраженным гипотензивным действием. Он оказывает отрицательное инотропное и умеренное аденолитическое действие. Препарат является высокоэффективным при синдроме WPW. Доза насыщения 20 мг каждые 6-8 ч (3 дня), затем 20-40 мг в сутки. Для профилактики приступов возможен однократный прием 10-20 мг утром. Осложнения — АВ-блокады, брадиаритмии, удлинение интервала QT.

Из препаратов класса IB (местные анестетики) при приеме per os перспективен мексилетин (мекситил). Есть данные об эффективности его применения у больных с синдромом удлиненного интервала QT с дефектом натриевых каналов. Стартовая доза препарата 2 мг/кг, разбитая на 4 приема в сутки. Разовая доза может быть увеличена до 5 мг/кг у старших детей и до 7-8 мг/кг у грудных детей.

Препарат класса IC флекаинид достигает максимума концентрации через 1-2 ч. Расчет дозы на поверхность тела у детей более тесно коррелирует с уровнем препарата в плазме, чем при расчете на вес. Стартовая доза у грудных детей составляет 80-90 мг/м² в сутки, разделенная на два приема. В более старшем возрасте доза увеличивается до 100-110 мг/м² в сутки (максимально до 200). Есть данные об эффективном использовании препарата в педиатрии в комбинации с кордароном и мексилетином в лечении устойчивых форм ЖТ. Ритмонорм (пропафенон) в последние годы широко используется в педиатрии. Препарат достигает пика концентрации при приеме per os через 2-3 ч. Дозы препарата 10-20 мг/кг в четыре приема или при расчете на поверхность тела 150-200 мг/м² в сутки в максимальной дозе до 600 мг/м² в сутки. Побочные эффекты флекаинида и ритмонорма общие (удлинение интервала QT, блокады АВ, внутрижелудочковые блокады, парестезии и транзиторные нарушения зрения) и чаще проявляются у детей с органическим поражением миокарда.

II класс ААП составляют блокаторы β -адренергических рецепторов. В педиатрии они являются препаратами первого ряда при лечении ЖТ, но используются и в лечении предсердных НРС. Наиболее распространен в педиатрии обзидан (пропранолол). Стартовая доза составляет 1-2 мг/кг/сутки. У детей от 0 до 8 мес. суточная доза делится на четыре приема, в дальнейшем уменьшается до двух-трех приемов в день. Используется

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 100 -</p>
--	---	---	----------------

также атенолол, блокирующий преимущественно β_1 -рецепторы и являющийся конкурентным антагонистом эндогенных катехоламинов (прием 1-2 мг/кг, максимум до 3 мг/кг в один-два приема в сутки). В последние годы в лечении ЖТ активно используется надолол (коргард). Продолжительный период элиминации (20-24 ч) делает возможным его применение (доза 1-3 мг/кг) один раз в сутки. Основные побочные эффекты у всех β -блокаторов общие — брадикардия, артериальная гипотензия, развитие АВ-блокад. Из экстракардиальных эффектов отмечаются головокружения, депрессии, ночные кошмары. Одним из наиболее активно используемых в педиатрии является ААП класса III кордарон (амиодарон). Он блокирует медленные натриевые каналы и оказывает неконкурентное антиадренергическое действие на α - и β -рецепторы. Особенностью кордарона является длительность достижения терапевтического эффекта. При приеме per os доза насыщения составляет 10-15 мг/кг в день, распределенная на два приема в день в течение 5-10 дней. Затем дозу снижают до 2-5 мг/кг в один или два приема в сутки. Несмотря на высокую эффективность при большинстве НРС, кордарон имеет очень серьезный список возможных побочных эффектов. Наиболее частыми экстракардиальными эффектами являются: гипо- и гипертиреозидизм, светобоязнь, корнеальные микроотложения липофусцина, фиброз легочной ткани, парестезии, сыпь. Из кардиальных осложнений наиболее значимы брадикардия, АВ-блокады, удлинение интервала QT, гипотензия. При сочетанном использовании с другими ААП кордарон увеличивает концентрацию дигоксина в плазме на 50-100% и на 30-50% таких ААП, как хинидин, новокаинамид, флекаинид. Антагонисты кальция (IV класс ААП) не нашли широкого применения в хронической терапии НРС у детей и более актуальны при экстренном купировании СПТ (см. выше). Кроме того, при терапии НРС используют и ряд ААП, не вошедших в классическую классификацию. Так, финлепсин (карбамазепин) первоначально применялся как антиконвульсант, однако многочисленные исследования показали его высокую антиаритмическую активность. Финлепсин применяют в дозе 10-15 мг/кг, длительность первого курса 6 мес. По-прежнему для лечения суправентрикулярных аритмий активно назначаются сердечные гликозиды. Наиболее часто у детей используется дигоксин. Взаимодействие дигоксина с другими ААП (хинидин, кордарон, изоптин) способно увеличивать его концентрацию на 50-100%. К побочным эффектам относятся брадиаритмии, АВ-блокады, удлинение интервала QT.

После освоения темы обучающийся должен знать:

1. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов.
2. Принципы рациональной фармакотерапии аритмических состояний у детей.

Обучающийся должен уметь:

3. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении аритмических состояний в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма, опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
4. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, применяемых в терапии ХСН и аритмий.

5. ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ, РАЗБИРАЕМЫЕ ПО ТЕМЕ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

1. КФ антиаритмических препаратов I класса.
2. КФ антиаритмических препаратов II класса.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 101 -</p>
--	---	---	----------------

3. КФ антиаритмических препаратов III класса.
4. КФ антиаритмических препаратов IV класса.
5. Основные нежелательные лекарственные реакции и противопоказания к назначению антиаритмических средств.
6. Клинические рекомендации и стандарты введения больных с различными вариантами тахикардий и брадикардий.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Фазы потенциала действия, точки приложения антиаритмических препаратов.
2. Механизмы возникновения аритмий.
3. Выбор антиаритмического препарата в зависимости от вида аритмии, сопутствующих заболеваний ребенка, контроль эффективности и безопасности терапии.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХСН и аритмиями.

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>

https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Пациентка 68 лет, с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия 3 степени очень высокого риска, мерцательная аритмия постоянная тахисистолическая форм, НК II функционального - класса (по NYHA), принимает ацетилсалициловую кислоту 125 мг в сутки (днем), метопролол 25 мг 2 раза в сутки, изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в сутки (утром и днем), триметазидин 10 мг 3 раза в сутки, эналаприл 20 мг 2 раза в сутки, дигоксин 0,125 мг 2 раза в сутки (утром и вечером), фуросемид 40 мг 1 раз в неделю (утром натощак), ловастатин 20 мг сутки (на ночь), настойка травы пустырника 1 ст. ложка на ночь. На фоне терапии состояние пациентки стабильное. В связи с острым бронхитом пациентка участковым врачом назначен эритромицин 500 мг 4 раза в сутки. На 5 день приема эритромицина пациентка отметила снижение аппетита, тошноту, на ЭКГ-мерцание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, уровень дигоксина в плазме крови-3 мкг/л. 1. Какая наиболее вероятная причина возникновения симптомов гликозилной интоксикации у данной пациентки? 2. Каков тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия? 3. Каковы факторы риска межлекарственного взаимодействия у данной пациентки? 4. Предложите дальнейшую тактику ведения пациентки.

Алгоритм ответа:

1 Эритромицин потенцирует токсичность дигоксина, т.к. он подавляет микрофлору, участвующую в метаболизме дигоксина и последний быстрее всасывается (взаимодействие на уровне всасывания). Кроме того, дигоксин-субстрат гликопротеина P, а эритромицин-ингибитор гликопротеина P, это облегчает всасывание дигоксина и угнетает его выведение. Фактором риска является тяжелая ХСН и пожилой возраст

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 102 -</p>
--	---	---	----------------

больной (гипотония кишечника). Избежать этого можно, если назначить эритромицин внутривенно.

Задача 4.

У больного Д., 18 лет, диагностирована хроническая ревматическая болезнь сердца с сочетанным пороком митрального клапана, осложненная ХСН ПБст ШФК (ФВ 25%) и постоянной формой фибрилляции предсердий (тахисистолический вариант). Назначьте лечение.

Алгоритм ответа:

Дигоксин 0,125 мг 2 раза в сутки (суточная доза 0,25мг); карведилол 3,125 мг 2 раза в день; спиронолактон 200 мг утром; фуросемид 40 мг утром; эналаприл 5 мг 2 раза в день. Варфарин до МНО 2-3 или дабигатран или ривароксабан.

Задание 5.

СОотнесите антиаритмические препараты с классами, предложенными E. WAUGHAN-WILLIAMS:

- | | |
|----------------|----------------------------------|
| 1) АТФ | а) III |
| 2) амиодарон | б) не может быть классифицирован |
| 3) прокаинамид | в) IC |
| 4) пропафенон | г) IA |

Ответ: 1-б; 2-а; 3-г; 4-в

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

Задание 1.

РАСПРЕДЕЛИТЕ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:

- | | |
|-----------------|--|
| 1) пропранолол | а) блокада медленных кальциевых каналов |
| 2) амиодарон | б) блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов |
| 3) новокаинамид | в) блокада быстрых натриевых каналов |
| 4) верапамил | г) блокада калиевых каналов |

Задание 2.

РАСПРЕДЕЛИТЕ ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:

- | | |
|----------------|---|
| 1) лидокаин | а) противопоказано во всех триместрах |
| 2) дизопирамид | б) возможно |
| 3) фенитоин | в) противопоказано в I и III триместрах |
| 4) прокаинамид | |

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 103 -</p>
--	---	---	----------------

Задача 3.

Пациент Ф., 17 лет, 50 кг, 150 см, русский, вызвал карету скорой медицинской помощи с жалобами на сердцебиение, общее плохое самочувствие, одышку.

Из данных анамнеза: юноша из неблагополучной семьи, курит с 8 лет, в настоящее время 2 пачки в день, не отрицает прием алкоголя. Последние 3 года отмечает кашель с трудноотделяемой мокротой, преимущественно в утренние часы, частые простудные заболевания особенно в холодный период года. 3 дня назад усилился кашель, появилась гнойная мокрота, одышка, отмечалось повышение температуры до 38С. В аптеке посоветовали аскорил, амоксициллин, парацетамол. Амоксициллин принимает 1 сутки по 500 мг 2 раза в день, аскорил по 2 ст. ложки каждые 4 часа, парацетамол по 0,5 г каждые 6 часов. Сегодня остро почувствовал головокружение, чувство «дурноты», ощущение сердцебиения.

Врач кареты СМП выполнил ЭКГ: ритм несинусовый. ЧСС - 165 уд. в минуту, PQ – 0,6 с, QRS- 0,1 с, QT – 0,2 с. пациенту введен аденозин в дозе 6 мг 2хкратно с эффектом. Госпитализирован в стационар.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $3.8 \cdot 10^{12}$, ЦП - 0.95, Г - 127 г/л, Л - $10.6 \cdot 10^9$, п/я - 5, с/я - 79, э - 1, м - 2, л - 13, СОЭ - 18 мм/час.

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутность – прозрачная, удельный вес – 1022, белок – 0, сахар – 0, слизь – 0, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 1-2 в поле зрения.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции – со стороны мягких тканей и костных образований грудной клетки патологических изменений не выявлено. Легочные поля симметричные, без видимых очаговых теней. Корни легких структурны, легочный рисунок усилен. Синусы свободные. Сердце и диафрагма в норме.

Функция внешнего дыхания – **ЖЕЛ – 77% от возрастной нормы, ФЖЕЛ – 72%, ОФВ₁ - 71%, индекс Тиффно – 64%, ПОС - 69%, МОС₅₀ - 50%, МОС₂₅ - 15%.**

Пробы с бронхолитиками: атровент +8%.

ЭКГ в динамике – ритм синусовый, ЧСС 74-100 в мин, вертикальная ЭОС, неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

Бактериологическое исследование мокроты – в работе.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования выставлен диагноз:

Хроническая обструктивная болезнь легких, легкой степени тяжести, обострение. ДН I.

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. ХСН О.

Назначьте лечение.

Задача 4.

Пациент Ж., 8 лет, 25 кг, 128 см, русский, госпитализирован в кардиологическое отделение каретой скорой медицинской помощи.

Два часа назад почувствовал резкое недомогание, слабость, одышку, сердцебиение. Ребенок находился в школе, потерял сознание на уроке. Школьный врач померила АД (150/80 мм рт.ст), ЧСС 200 уд.в мин, ребенка уложили в положение Тренделенбурга и вызвали карету СМП.

Из данных анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 10,15 и 22 нед., многоводие, преждевременные роды в 33 недели, вес при рождении 2000 г, на искусственном вскармливании с рождения. Врожденный порок сердца (транспозиция магистральных сосудов) выявлен после рождения, в возрасте 1 года оперирован с

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 104 -</p>
--	---	---	----------------

коррекцией порока. Ежегодно наблюдался в кардиоцентре, специфической терапии не получал, рекомендованы ограничения в тяжелой физической нагрузке. При детальном сборе анамнеза удалось выяснить, что приступы сердцебиения с выраженной слабостью наблюдаются последние 3 месяца, к кардиологу не обращались.

Среди перенесенных заболеваний ОРВИ, ветряная оспа, паротит.

Лекарственная непереносимость: нет. Социально благополучный. Увлекается чтением.

Наследственный анамнез: у отца гипертоническая болезнь, по линии матери родственники страдают сахарным диабетом типа 2.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $4.0 \cdot 10^{12}$, ЦП - 1, Г - 140 г/л, Л – $5.0 \cdot 10^9$, п/я - 1, с/я - 54, э - 2, м - 2, л - 41, СОЭ - 7 мм/час.

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, прозрачная, удельный вес – 1015, белок – 0, сахар – 0, слизь – +, лейкоциты – 2-3 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 5-7 в поле зрения.

Анализ крови на мочевины и креатинин – мочевины – 5,5 ммоль/л, креатинин – 98 мкмоль/л.

На ЭКГ: постоянная предсердная тахикардия с длиной цикла (ДЦ) 310 мс и частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 90-120 уд/мин. Отмечаются положительные Р-волны во II, III, aVF - отведениях и отрицательные в V1.

Холтеровское мониторирование: постоянная инцизионная тахикардия с проведением на желудочки 1:1-3:1; максимальная ЧСС 210 уд/мин, минимальная - 57 уд/мин, средняя ЧСС за сутки 98 уд/мин.

Эхокардиографическое исследование: Левый желудочек (артериальный, морфологически правый): конечный систолический размер - 3 см, конечный диастолический размер - 4,2 см, конечный диастолический объем - 79 мл, конечный систолический объем - 35 мл, ударный объем - 44 мл, фракция выброса - 56%. Левое предсердие - 2,0 см, митральный клапан: венозный, Ж фиброзного кольца - 2,9 см. Аортальный клапан: трехстворчатый, створки тонкие. Правое предсердие: артериальное. Трикуспидальный клапан: артериальный, Ж фиброзного кольца - 3,3 см. Степень регургитации - 2. Правый желудочек: артериальный. Легочная артерия: 23 мм отходит от морфологически левого, венозного желудочка. Межжелудочковая перегородка: интактна, кровотоки в предсердиях ламинарные. Межпредсердная перегородка: интактна.

Рентгенологическое исследование: легочный рисунок без воспалительных и инфильтративных изменений, умеренный венозный застой, кардиомегалия, поперечник сердца расширен, увеличение левого предсердия, левого и правого желудочков.

На основании данных анамнеза и проведенного обследования выставлен диагноз:

Врожденный порок сердца: транспозиция магистральных сосудов. Операция Маастарда (2005 г). ХСН I. Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

Проведите терапевтическую коррекцию острого состояния, назначьте препарат для профилактики последующих приступов, укажите другие возможные пути коррекции возникшей аритмии.

Задача 5.

У пациента, перенесшего инфаркт миокарда, выявлены тяжелые желудочковые нарушения ритма. Назначен амиодарон, который привел к подавлению желудочковой



аритмии. Через 1,5 года терапии у пациента появилась одышка, рентгенограмме выявлены изменения, характерные для интерстициального поражения легких.

С чем могут быть связаны изменения в легких? Какой может быть тактика врача в данной ситуации?

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Антиаритмический препарат, применяемый при аритмиях резистентным к другим антиаритмическим препаратам?

- а) лидокаин
- б) амиодарон**
- в) верапамил
- г) дигоксин

2. Антиаритмический препарат, выражено удлиняющий интервал QT:

- а) прокаинамид;
- б) хинидин;
- в) флекаинид;
- г) амиодарон.**

3. При использовании кордарона возникают следующие побочные эффекты:

- а) интерстициальный пневмонит;
- б) фотодерматиты;
- в) нарушение функции щитовидной железы;

г) все вышеперечисленные эффекты.

8. Риск развития тяжелых аритмий значительно повышается при совместном применении допамина с:

- а) тромболитиками (например, альтеплазой);
- б) хинидином;
- в) прямыми антикоагулянтами (нефракционированный гепарин);**
- г) трициклическими антидепрессантами.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 106 -</p>
--	---	---	----------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и глюкокортикостероидов».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

обучить выбору эффективных, безопасных и доступных противовоспалительных препаратов у детей; индивидуализированному подходу к фармакотерапии воспалительных заболеваний.

Часть 1. КФ нестероидных противовоспалительных ЛС

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

НПВС – одна из самых распространенных групп препаратов по применению в широкой популяции людей, что связано с важными фармакодинамическими эффектами этой группы препаратов. Несмотря на большое число активных препаратов этой группы, достаточный спектр их фармакологических воздействий, применение противовоспалительных средств не всегда является эффективным. Это обусловлено не только объективными причинами, но и применением препаратов без учета фармакокинетики и фармакодинамики. С 50х годов прошлого столетия глюкокортикоиды заняли важное место в различных областях медицины и, прежде всего, в терапевтической практике. За последние 15-20 лет существенно расширились наши представления о механизмах действия глюкокортикоидов, а также произошли серьезные изменения в тактике использования глюкокортикоидов, включая дозировки, пути их введения, продолжительность применения и комбинации с другими лекарственными средствами. Противовоспалительные препараты и цитостатики находят широкое применение в лечении тяжелых воспалительных заболеваний кишечника, почек, гематологических заболеваний, терапии астмы и аллергической патологии, в ревматологической практике. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, назначение этих групп связано с риском развития серьезных НПР. Знания по КФ этих групп препаратов позволит проводить индивидуализированный выбор препаратов, доз и путей введения при проведении рациональной фармакотерапии

Большая популярность НПВС объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые встречаются при многих заболеваниях.

НПВС классифицируют в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры (табл.). В 1-ю группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС 2-й группы, дающие слабый, практически не имеющий клинического значения противовоспалительный эффект, часто обозначают терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

Классификация НПВС



НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин*), дифлунизал [®] , ацетилсалицилат лизина
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен
Некислотные производные	
Производные сульфонида	Нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антраниловой кислоты	
Пиразолон	Метамизол натрия, пропифеназон
Производные парааминофенола	Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак

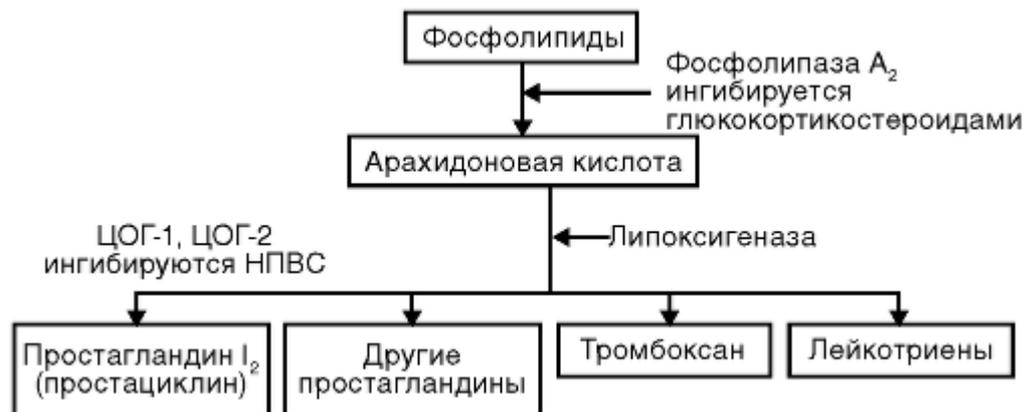
С практической точки зрения важно, что препараты одной группы и даже близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру НЛР. Клиническая эффективность препарата может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции.

Фармакокинетика

Все НПВС хорошо всасываются в ЖКТ. В значительной степени (более 90%) связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие ЛС и способствуя усилению их эффектов. Многие НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость. НПВС подвергаются биотрансформации в печени, метаболиты выделяются почками.

Фармакодинамика

Главным и общим элементом механизма действия НПВС считают угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы. Простагландины имеют разностороннюю биологическую активность: выполняют функцию медиаторов воспалительной реакции, сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, бра-дикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины.



Метаболизм арахидоновой кислоты

В настоящее время выделены два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируют НПВС. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй (ЦОГ-2), участвующий в синтезе простагландинов при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины). Считают, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ-1, причем препараты различаются по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы, что позволяет судить об их сравнительной активности и токсичности.

Так, выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 свойственна ацетилсалициловой кислоте, индометацину, кетопрофену, пироксикаму, сулиндаку®. Умеренную селективность в отношении ЦОГ-1 проявляют диклофенак, ибупрофен, напроксен, лорноксикам, умеренную селективность в отношении ЦОГ-2 - этодолак®, мелоксикам, нимесулид, набуметон®, выраженную селективность в отношении ЦОГ-2 - целекоксиб.

Противовоспалительное действие НПВС может быть связано со стабилизацией мембран лизосом, торможением активации нейтрофилов и нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления. В реализации анальгезирующего эффекта имеет значение нарушение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (метамизол натрия) и активация опиоидных рецепторов (лорноксикам).

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование простагландинов и лейкотриенов - также важнейших медиаторов воспаления.

Развитие противовоспалительного эффекта отстает от анальгезирующего. Боль ослабевает в первые часы, а противовоспалительное действие наступает через 10-14 сут регулярного приема, причем при назначении напроксена или оксикамов еще позднее - через 2-4 нед.

Анальгезирующий эффект НПВС проявляется в большей степени при болях слабой и средней интенсивности в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны, чем наркотические анальгетики (группа морфина). В отличие от наркотических анальгетиков НПВС не угнетают дыхательный центр и не вызывают лекарственную зависимость.

Жаропонижающий эффект. НПВС способны снижать только повышенную температуру тела и не влияют на нормальную. Больных необходимо предупреждать о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие и не обладают ни антибактериальной, ни

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 109 -</p>
--	---	---	----------------

противовирусной активностью. При сохранении лихорадки, боли, ухудшении общего состояния больные должны обращаться к врачу.

Антиагрегационный эффект. В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тром-боксана. Наиболее выраженной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которую при этом назначают в низкой суточной дозе (75-250 мг). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению нестероидных противовоспалительных средств

- Ревматические заболевания. Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
- Неврологические заболевания. Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- Почечная, печеночная колика.
- Головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5 °С).
- Профилактика артериальных тромбозов.
- Дисменорея (купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки при гиперпродукции простагландина F2a; помимо анальгезирующего действия уменьшается кровопотеря).

Нежелательные лекарственные реакции

Основное негативное свойство НПВС - высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ. У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспепсические расстройства (боли в животе, тошнота, рвота), у 10-20% - эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% - кровотечения и перфорации.

Ульцерогенный эффект частично связан с локальным повреждающим влиянием НПВС и в основном обусловлен ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия. Клинические проявления почти у 60% больных, особенно у пожилых, отсутствуют, и диагноз во многих случаях устанавливают при ЭГДС. Незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови со стулом (2-5 мл/сут) и развитию железо-дефицитной анемии. Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием.

Факторы риска гастротоксичности: женский пол, возраст больше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительное лечение НПВС, большие дозы или одновременный прием двух НПВС или более. Наибольшую гастротоксичность имеют ацетилсалициловая кислота, индометацин и пироксикам.

Методы улучшения переносимости нестероидных противовоспалительных препаратов

- Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ. По данным контролируемых клинических исследований, высокой эффективностью обладает синтетический аналог простагландина E2 - мизопростол, позволяющий предупредить развитие язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Ингибитор протонной помпы омепразол имеет примерно такую же эффективность, как и мизопростол, но лучше переносится.
- Изменение тактики применения НПВС:

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 110 -</p>
--	---	---	----------------

- снижение дозы;
- переход на парентеральное, ректальное или местное введение;
- назначение кишечнорастворимых лекарственных форм; отрицательное влияние на ЖКТ представляет собой не столько местную, сколько системную реакцию.
- Применение НПВС, проявляющих селективность в отношении ЦОГ-2, особенно у пациентов группы риска.

Развитие язвы желудка у больного требует отмены НПВС и проведения специфического лечения. Продолжение приема НПВС, например, при ревматоидном артрите, возможно только при назначении мизопростала или омепразола и регулярном эндоскопическом контроле.

Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки:

- путем блокады синтеза простагландинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока; это ведет к развитию ишемических изменений в почках и нарушению их функции; в результате возникают отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышается концентрация креатинина в сыворотке, АД; наиболее сильно влияют на почечный кровоток индометацин и фенилбутазон;
 - прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита (так называемая анальгетическая нефропатия) и тяжелой почечной недостаточности;
- Факторы риска нефротоксичности: возраст более 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение ОЦК, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Гематотоксичность наиболее характерна для НПВС группы пирозолидинов и пиразолонов, особенно для фенилбутазона. Самые грозные осложнения при их применении - апластическая анемия и агранулоцитоз. Фенилбутазон следует назначать только как препарат резерва и по возможности коротким курсом.

Гепатотоксичность состоит в основном в изменении активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях развивается желтуха, лекарственный гепатит.

Реакции гиперчувствительности - сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, бронхоспазм. Описана аспириновая триада: сочетание полипоза носа и /или придаточных пазух, БА и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Желательно избегать назначения этого препарата больным бронхиальной астмой.

Нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, нарушением рефлекторных реакций, наиболее свойственна индометацину.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени без желтухи, но с высокой концентрацией ХС и повышением активности печеночных ферментов. Летальность очень высокая (до 80%). Не следует применять ацетилсалициловую кислоту при вирусных инфекциях у детей до 12 лет.

Противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных средств

НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности. При необходимости применения наиболее безопасны (но не перед родами!) небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Правила назначения

Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может сильно различаться, и неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 111 -</p>
--	---	---	----------------

Лечение следует начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2-3 сут ее можно повышать. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз хорошо переносимых препаратов (ибупрофен) при сохранении ограничений для максимальных доз ацетилсалициловой кислоты, индометацина, пироксикама. Следует учитывать, что противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется только в дозах выше 4 г/сут.

При длительном курсовом лечении НПВС надо принимать после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать препараты натошак и запивать стаканом воды. НПВС наиболее быстро всасываются в ЖКТ и, следовательно, дают более быстрый эффект [напроксен, диклофенак, водорастворимые (шипучие) формы ацетилсалициловой кислоты и парацетамола]. Для быстрого купирования болевого синдрома можно назначать также парентеральные лекарственные формы НПВС (диклофенак, кеторолак).

Момент приема НПВС может определяться максимальной выраженностью симптомов заболевания (болью, скованностью в суставах). Можно отходить от общепринятых схем (прием 2-3 раза в день), что обычно позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.

Одновременное применение двух НПВС или более нецелесообразно, поскольку эффективность таких сочетаний объективно не доказана (исключением может быть назначение парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта) и возрастает риск развития нежелательных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном назначении НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и гипогликемических средств. Однако они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность аминогликозидов, дигоксина и некоторых других ЛС, что имеет существенное клиническое значение (табл. 24-3).

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- алюминийсодержащие антациды (алмагель*, маалокс*) и коле-стирамин® снижают всасывание НПВС в ЖКТ;
- глюкокортикоиды и медленно действующие (базисные) противовоспалительные средства (препараты золота) усиливают противовоспалительное действие НПВС;
- наркотические анальгетики и седативные препараты усиливают обезболивающий эффект НПВС.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Ацетилсалициловая кислота является первым НПВС. При проведении клинических испытаний она, как правило, служит стандартом, с эффективностью и переносимостью которого сравнивают другие НПВС.

Фармакодинамика

Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты зависит от суточной дозы: малые дозы - 30-325 мг - вызывают торможение агрегации тромбоцитов; средние дозы (0,5-2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие; большие дозы (4-6 г) обладают противовоспалительным эффектом. В высоких дозах (более 4 г) стимулирует выведение мочевой кислоты, нарушая ее реабсорбцию в почечных канальцах.

Фармакокинетика

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 112 -</p>
--	---	---	----------------

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет всего 15-20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от аце тилсалициловой кислоты отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 часа после приема ацетилсалициловой кислоты, период полувыведения его составляет 4-6 часов. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается. При использовании больших доз ацетилсалициловой кислоты возможно насыщение метаболизирующих ферментов и увеличение периода полувыведения салицилата до 15-30 часов.

Взаимодействия

Глюкокортикоиды ускоряют метаболизм и экскрецию ацетилсалициловой кислоты. Всасывание ацетилсалициловой кислоты в желудочно-кишечном тракте усиливают кофеин и метоклопра-мид. Ацетилсалициловая кислота ингибирует желудочную алкоголь-дегидрогеназу, что ведет к повышению уровня этанола в организме.

НЛР

Ацетилсалициловая кислота может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и /или язв, которые часто осложняются возникновением кровотечений, даже при использовании в низких дозах - 75-300 мг/сут (в качестве антиагреганта). Риск кровотечений является дозозависимым. Повышенная кровоточивость развивается вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее - при дозе аспирина более 5 г/сут).

При приеме ацетилсалициловой кислоты возможны реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма - синдром Фернан-Видаля («аспириновая триада»): сочетание полипоза носа и /или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Поэтому ацетилсалициловая кислота и другие НПВС рекомендуется с большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому не следует применять ацетилсалициловую кислоту при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами «салицилизма»: шум в ушах (признак «насыщения» салицилатом), оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка (как результат стимуляции дыхательного центра), нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание. Возрастает потребление кислорода миокардом, может развиваться сердечная недостаточность, отек легких. Наиболее чувствительны к токсическому действию салицилата дети до 5 лет, у которых так же, как и у взрослых, оно проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния и неврологическими симптомами.

Показания

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 113 -</p>
--	---	---	----------------

Ацетилсалициловая кислота используется как анальгетик, антипиретик и антиагрегант. Ацетилсалициловая кислота назначают сразу же при подозрении на инфаркт миокарда или ишемический инсульт. В то же время, ацетилсалициловая кислота слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому не следует препарат использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где препаратом выбора является гепарин. Ацетилсалициловая кислота является одним из препаратов выбора для лечения ревматоидного артрита, в том числе и ювенильного.

Диклофенак

Диклофенак является одним из широко используемых НПВС в мире. Диклофенак сочетает высокую противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме, широко используется в ревматологии. Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием.

Фармакокинетика

Диклофенак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50-60%, что обусловлено эффектом «первого прохождения». Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема внутрь и через 10-30 минут после введения внутримышечно. Период полувыведения - 1,5-2 часа.

НЛР

Диклофенак в целом хорошо переносится. При длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Мелоксикам

Мелоксикам является представителем нового поколения НПВС - селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелокси-кам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время, он значительно слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов. Препарат часто назначается больным с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5-6 часов. Равновесная концентрация создается через 3-5 дней. Период полувыведения 20 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Ибупрофен

Ибупрофен, наряду с парацетамолом, является одним из наиболее безопасных НПВС, рекомендованным к приему, в том числе и у детей. Препарат характеризуется хорошим анальгезирующим и жаропонижающим действием, противовоспалительная активность препарата невысока. Применяется чаще как анальгетик, а также при легких вариантах течения ревматоидного артрита и остеоартроза.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь. Быстро метаболизируется и выводится из организма. Период полувыведения 1,5-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов. Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он меньше всего оказывает повреждающее действие на слизистую желудка среди других НПВС.



Метамизол

В России и некоторых развивающихся странах широко используется метамизол (анальгин) и метамизолсодержащие средства. В Великобритании, Швеции, Норвегии, Саудовской Аравии, ОАЭ, США, Австралии, Израиле, Дании, Нидерландах, Ирландии, Германии, Сингапуре и других странах метамизол запрещен к применению в связи с большим количеством НЛР, таких как угнетение функций костного мозга, агранулоцитоз, апластическая анемия, развития осложнений со стороны почек (интерстициальный нефрит), печени (гепатит), легких (альвеолит), синдромы Лайелла, Стивенса-Джонсона.

Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно «центральное» анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеет очень слабую «периферическую» противовоспалительную активность.

Фармакокинетика

Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема. Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем конъюгируются с глутатионом. 3% введенного парацетамола экскретируется в неизменном виде почками. Период полувыведения - 2-2,5 часа. Продолжительность действия - 3-4 часа.

Нежелательные реакции

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС. Однако при длительном приеме парацетамола увеличивается риск развития тяжелой нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола. Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших дозах. Одномоментный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающийся тяжелым поражением печени. Причина - истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксичным действием.

Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны. Эффективен прием сорбентов, донаторов глутатиона (ацетилцистеин), трансфузия плазмы.

Взаимодействия

Всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте усиливают метоклопрамид и кофеин.

Индукторы печеночных ферментов (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты, этанол и некоторые другие) ускоряют расщепление парацетамола до гепатотоксичных метаболитов и увеличивают риск поражений печени.

Нимесулид

Нимесулид - селективный ингибитор ЦОГ-2. В связи с этим избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Не нарушает синтез тромбосана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов.

НЛР



При применении нимесулида довольно высок риск развития повышения активности печеночных трансаминаз, гепатитов, острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. При приеме нимесулида возможны аллергические реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Применение нимесулида может отрицательно влиять на женскую фертильность. В ряде стран запрещена продажа нимесулида. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) ввело ряд ограничений: схема приема не должна превышать 200 мг в сутки; курс приема не должен превышать 15 дней.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Обучающийся должен знать и уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в из группы НПВС у детей в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма, опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, при назначении препаратов из группы НПВС у детей.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. КФ НПВС. Основные фармакодинамические эффекты, особенности фармакокинетики, показания, проитвопоказания к назначению, основные нежелательные лекарственные реакции, профилактика развития, контроль безопасности.
2. Правила назначения и выбор НПВС, варианты фармакодинамической терапии.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями .

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2335/?dept=3&rdir=2333>
https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

1. Больной В., 60 лет, поступил в клинику с жалобами на припухлость и сильные боли в лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах на обеих руках, утреннюю скованность в этих суставах, длительностью до 1,5 ч, повышение температуры тела до 37,5 °С. При осмотре названные суставы увеличены в размерах, кожа над суставами горячая на ощупь, отмечается ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов («ласты моржа»). Со слов пациента болеет уже около 6 лет, стационарно нигде не обследовался и не лечился. По поводу вышеназванных жалоб пациент в стационаре получал максимальную суточную дозу диклофенака 200 мг/сут в течение 4 дней. На фоне приема препарата отметил появление интенсивных болей в эпигастрии, тошноту, рвоту съеденным с последующим присоединением темной крови (по цвету «кофейной гущи»).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 116 -</p>
--	---	---	----------------

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Предложите фармакотерапию.
3. В чем причина ухудшения состояния.
4. Ваши действия.

Алгоритм ответа:

1. Диагноз - ревматоидный артрит.
2. В качестве базисного препарата можно предложить метотрексат или препараты золота.
3. Развилась НЛР в виде эрозивно-язвенного поражения ЖКТ с кровотечением.
4. Тактика - экстренная ЭГДС, остановка кровотечения (с помощью ЭГДС, либо перорально аминокaproновую кислоту). Отмена НПВС. Назначение одной из схем противоязвенной терапии.

2. Пациент С., возраст к моменту обследования 72 часа.

Ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась медицинским абортom. Мать 21 года страдает хроническим пиелонефритом, отец 23 лет практически здоров. Профессиональных вредностей у родителей нет, отец курит. Беременность протекала с гестозом, на 21-й неделе женщина перенесла ОРВИ. Родоразрешение при сроке гестации 30 недель. Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты – 4 баллов, в конце 5 минуты – 6 баллов.

Антропометрические показатели при рождении: масса тела – 1700 г, длина – 38 см, окружность головы – 26 см, окружность грудной клетки – 24 см, площадь поверхности тела – 0,1 м². В первые 48 часов проводилась неинвазивная респираторная терапия (nCPAP) через носовые канюли, вводился сурфактант (курорурфа) в дозе 200 мг/кг в условиях родильного зала.

Результаты объективного обследования. Общее состояние тяжелое, отмечается синдром выраженного угнетения центральной нервной системы. Кожные покровы чистые, иктеричные. Выражена мышечная гипотония, пастозность мягких тканей конечностей и туловища. Дыхание пуэрильное с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД – 48 в минуту. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. ЧСС – 140 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, при аускультации шум над областью сердца и крупных сосудов не выслушивается. Пульс на периферических артериях удовлетворительного качества. САД – 86 мм рт. ст., ДАД – 57 мм рт. ст., ПАД – 29 мм рт. ст., срАД – 67 мм рт. ст. Живот вздут, перистальтика несколько ослаблена, увеличения печени и селезенки не отмечается. Диурез общий – 96 мл, почасовой – 4,1 мл.

Общий анализ крови: эритроциты – $3,73 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 146 г/л, гематокритное число – 42,8%, лейкоциты – $14,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 18%, моноциты – 17%, эозинофилы – 7%, тромбоциты – $186 \times 10^9/л$.

Уровень глюкозы в крови – 4,2 ммоль/л.

Кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови: pH – 7,37, HCO₃ – 21,3 ммоль/л, BE – 2,5, pCO₂ – 36, 1 мм рт. ст., pO₂ – 55 мм рт. ст. Сатурация O₂ – 95%.

Рентгенография легких в прямой проекции – легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов.

Индекс резистентности при доплерографии средней мозговой артерии – 0,77.

Результаты эхокардиографии: правостороннее, левостороннее сердце без клапанных и септальных дефектов, регистрируется функционирующий артериальный проток диаметром 2,2 мм, гемодинамически значимый. Ретроградный диастолический

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 117 -</p>
--	---	---	----------------

кровоток в нисходящей аорте – более 50% величины антеградного, направление сброса крови – слева направо.

Диагноз: Недоношенность III ст. Респираторный дистресс- синдром средней тяжести.

Гемодинамически значимый открытый артериальный проток.

Ребенку назначена терапия ибупрофеном парентерально в нагрузочной дозе 10 мг/кг, затем (следующие сутки) в поддерживающей 5 мг/кг.

Вопросы:

1. Приведите показания к назначению ибупрофена и опишите механизм действия этого препарата в представленном клиническом случае.
2. Ранее по данным показаниям использовался препарат индометацин, перечислите преимущества назначения ибупрофена.
3. Какие нежелательные лекарственные реакции можно ожидать у новорожденного при применении ибупрофена?
4. Назначения каких препаратов следует избегать при совместном применении с ибупрофеном и почему?

Эталон ответа.

1. У новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока. Для организма незрелого ребенка характерен высокий уровень циркулирующих простагландинов (источник выработки плацента), что способствует поддержанию артериального протока в функционирующем состоянии. Назначение ибупрофена (НПВС) основано на эффекте блокирования синтеза простагландинов за счет ингибирования синтеза ЦОГ.
2. Оба препарата одинаково эффективны в закрытии ОАП. Ибупрофен вытеснил применяемый ранее индометацин, так как в меньшей степени влияет на мозговой, мезентериальный и почечный кровоток, соответственно реже вызывает нарушение микроциркуляции в этих органах, достоверно реже вызывает олигоурию.
3. Олигоурия, кровотечения (легочное, желудочно-кишечное, внутримозговые кровоизлияния), тромбоцитопения, некротизирующий энтероколит с риском прободения кишечника.
4. При совместном применении с рядом других препаратов выше риск побочных эффектов : глюкокортикостероиды (риск ЖКТ кровотечений); диуретики (нефротоксичность) и аминогликозиды (нефротоксичность и ототоксичность); непрямые антикоагулянты (кровотечения); другие НПВС .

3. Больная Г., 6 лет, вес 21 кг, рост 122 см, славянской национальности, обратилась к педиатру с жалобами на повышение температуры до 39°C, боль горле, общее недомогание, высыпания на волосистой части головы и по телу распространенного характера.

Объективно: ЧД – 18 в мин., ЧСС – 87 уд./мин. Кожные покровы бледно-розовые, с распространенными папулезно-везикулезными элементами (волосистая часть головы, лицо, шея, грудная клетка, спина, единичные на конечностях; на слизистой полости рта и наружных половых органов). Суставы без видимых деформаций и изменений. Периферические лимфатические узлы (шейная, подмышечная, паховая группа) II-III размера, эластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, безболезненны при пальпации. В зеве гиперемия, единичные эрозивные элементы. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 118 -</p>
--	---	---	----------------

безболезненный, печень+1см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

Из данных анамнеза: девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне рецидивирующей пиодермии, первых срочных родов. Вес при рождении — 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний родители отмечают острые респираторные вирусные инфекции, краснуху. Профилактические прививки проведены по календарю. Три месяца назад девочка остро заболела с повышением температуры тела до 38,5°C, с появлением боли и припухлости в правом голеностопном суставе и 2-го пальца правой стопы. Была госпитализирована и проходила лечение с установленным диагнозом : Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит, серонегативный по ревматоидному фактору. На фоне лечения (НПВС, препараты кальция, бетаметазон внутрисуставное введение) отмечалась положительная динамика: ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. В течение последующих 2 месяцев состояние и самочувствие девочки оставалось удовлетворительным. В качестве терапии девочка ежедневно получает ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 4 г (в таблетках, в три приема после еды). Три дня назад девочка пожаловалась на общее недомогание, боль в горле, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, затем на следующий день появились распространенные везикулезные высыпания. Неделю назад у ребенка был контакт с ребенком, больным ветряной оспой.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $2.6 \cdot 10^{12}$, ЦП - 0.82, Г - 120 г/л, Л - $7.6 \cdot 10^9$, п/я - 3, с/я - 45, э - 1, м - 3, л - 49, СОЭ - 15 мм/час.

Кровь С-реактивный белок – слабо-положительный (+).

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутность – прозрачная, удельный вес – 1022, белок – 0, сахар – 0, слизь – 0, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 1-2 в поле зрения.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования выставлен диагноз:

Ветряная оспа, типичная, легкое течение.

Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартрит, серонегативный по ревматоидному фактору, низкая степень активности.

Педиатр рекомендовал: продолжить базисную терапию, проводить наружную обработку элементов анилиновыми красителями, при температуре выше 38,5°C принимать парацетамол по 1/3 таблетки не чаще 4 раз в день, полоскание ротовой полости раствором Тантум-верде.

Вопросы:

1. Оцените необходимость назначения дополнительного препарата (парацетамол) для купирования лихорадки.
2. Укажите основные фармакодинамические эффекты ацетилсалициловой кислоты и в каких дозах эти эффекты проявляются.
3. Выделите основные ошибки в рекомендациях по проведению фармакотерапии, обоснуйте их.
4. Какие можно ожидать побочные эффекты проводимой терапии, дайте подробную характеристику возможным проявлениям с указаниями о тактике ведения больного.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 119 -</p>
--	---	---	----------------

Эталон ответа:

1. Комбинация двух НПВС является нерациональной, повышается риск развития НПР (фармакокинетическое взаимодействие на этапах связывание с белками плазмы, метаболизма в печени, что может привести к повышению концентрации препарата в плазме). Возможно, в некоторых случаях, сочетать препараты первого выбора для купирования лихорадки у детей парацетамол и ибупрофен.

2. Ацетилсалициловая кислота обладает всеми основными эффектами НПВС: антиагрегантное действие в дозах 75-325 мг/сут; жаропонижающее и анальгетическое действие в дозах 0,5 – 2 г/сут и противовоспалительное действие в высоких дозах более 4 г/сут у взрослых и 60-80 мг/кг/сут у детей.

3. Основная ошибка педиатра – продолжение приема базисной терапии ЮРА ацетилсалициловой кислоты. У детей до 12 лет этот препарат строго противопоказан на фоне вирусных инфекций, ввиду риска развития синдрома Рея.

4. Синдром Рея протекает с рвотой, гипогликемией, поражением печени и прогрессирующей энцефалопатией. Первыми симптомами являются рвота и нарушения сознания; поражение печени проявляется симптомами острого гепатита, нарушения сознания вплоть до развития комы, вследствие развивающегося отека головного мозга. Ребенок должен быть госпитализирован в ОРИТ, для подтверждения диагноза проводится определение плазменной концентрации салицилатов. Синдром Рея – жизнеугрожающее состояние, прогноз зависит от времени постановки диагноза и начала проведения интенсивной терапии. Основная профилактика – недопущение применения ацетилсалициловой кислоты у детей до 12 лет на фоне вирусных инфекций.

1. Больная Р., 25 лет, беременность 11 недель, по поводу ОРВИ принимала ацетилсалициловую кислоту в дозе 2 г/сут. в качестве жаропонижающего средства. Какой эффект оказывает прием ацетилсалициловой кислоты на плод в разные сроки беременности, возможные осложнения.

Алгоритм ответа:

При приеме в первом триместре беременности, аспирин оказывает тератогенный эффект на плод, что может привести к расщеплению верхнего неба у плода. Прием препарата в последние сроки беременности может грозить развитием у ребенка билирубиновой энцефалопатии, вследствие способности салицилатов вытеснять билирубин из связи с альбумином.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. Пациентка 50 лет, страдающая ревматоидным артритом, принимает в течение 3 месяцев метотрексат 15 мг 1 раз в неделю, диклофенак в виде ретардированной формы 50 мг 1 раз в сутки. В связи с усилением болевого синдрома доза диклофенака увеличена до 150 мг 1 раз в сутки. Через 2 недели отметила появление слабости, головной боли, бледность кожных покровов и слизистых, в общем анализе крови- анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

1.Какая наиболее вероятная причина миелотоксичности?

2.Каков тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия?

3.Как можно было бы избежать данного межлекарственного взаимодействия?

4.Какие еще лекарственные средства могут взаимодействовать с метотрексатом по подобному механизму?

5.Предложите дальнейшую тактику ведения пациента.



2. Юноше 17 лет, в анамнезе у которого хронический гастрит, для лечения ревматоидного артрита необходимо назначить НПВС. Какие препараты предпочтительнее выбрать?
3. Больной К., 17 лет, страдающий язвенной болезнью, поступил в клинику с желудочным кровотечением. Из анамнеза известно, что 7 дней назад он заболел гриппом и принимал для снижения температуры препарат Х. Какой препарат мог принимать пациент? С чем связано развитие кровотечения?
5. Больная А., 65 лет, наблюдается в клинике с диагнозом - остеоартроз коленных и тазобедренных суставов. Из сопутствующих заболеваний - хронический пиелонефрит. По поводу основного заболевания практически постоянно принимает разные НПВС. При проведении лабораторных исследований обращает на себя внимание наличие большого количества эритроцитов и плоского эпителия в общем анализе мочи (макрогематурии не наблюдается). В чем причина подобных изменений в анализе мочи? Ваша тактика.
6. Больной В, обратился к хирургу с жалобами на боли в спине, выставлен диагноз остеохондроз поясничного отдела позвоночника, в анамнезе у пациента ИБС. Выберите препарат из группы НПВС наиболее безопасный в данной ситуации. Укажите группу, которая может ухудшить кардиологический прогноз.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ.

1. Выберите НПВС с наименьшей противовоспалительной активностью:
А) диклофенак;
В) индометацин;
С) целекоксиб;
Д) ибупрофен;
2. Выберите ЦОГ-2 специфический НПВС:
А) аспирин;
В) лорноксикам;
С) целекоксиб;
D) индометацин;
3. Выберите НПВС с наибольшей селективностью в отношении ЦОГ-1:
а. аспирин;
b. нимесулид;
c. целекоксиб;
d. лорноксикам;
4. Оценка противовоспалительного эффекта применения НПВС проводится не менее чем:
А) через 2 суток;
В) через 5-7 суток;
С) через 7-10 суток;
Д) через 10-14 суток;
5. Механизм действия НПВС связан с блокадой фермента:
А) циклооксигеназа
В) фосфодиэстераза
С) 5-липоксигеназа
D) фосфолипаза А2

Часть 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Место проведения: учебная комната.

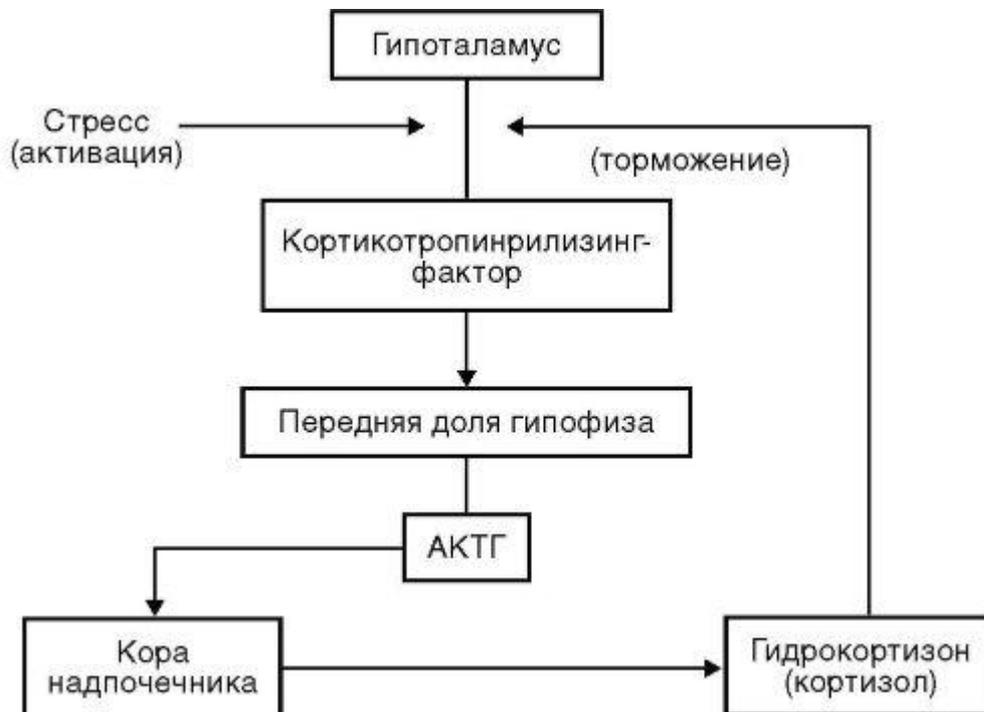


Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, 1 перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Глюкокортикоиды - гормоны, вырабатываемые корой надпочечников. Термин относится также к полусинтетическим препаратам, таким, как преднизолон, дексаметазон и другим препаратом, которые представляют собой производные гидрокортизона - наиболее активного природного глюкокортикоида.

В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикоида: кортизон и гидрокортизон (кортизол). Кортизон - биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон. Оба природных глюкокортикоида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды.

Контроль продукции глюкокортикоидов осуществляет гипота-ламо-гипофизарно-надпочечниковая система. Ключевой орган регуляции синтеза глюкокортикоидов - гипоталамус, реагирующий на концентрацию гидрокортизона в плазме в крови и стресс. При низкой концентрации глюкокортикоидов в крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кор-тиколиберин), который стимулирует выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус перестает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи.



Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы



Таблица 24-3. Влияние НПВС на эффекты других ЛС

Препараты	НПВС	Действие	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевин)	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или строго контролировать концентрацию глюкозы в крови
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функций почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Мониторинг концентрации аминокликозидов в крови
Метотрексат (высокие дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности	Одновременное назначение противонпвс показано. Допустимо применение НПВС в промежутках химиотерапии

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 123 -</p>
--	---	---	----------------

Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадианному ритму. Максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние часы (6-8 ч) и резко снижается вечером и ночью.

Фармакокинетика

Глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 ч. Пища несколько замедляет скорость всасывания, но не уменьшает его степень.

Глюкокортикоиды для инъекций выпускаются в виде различных эфиров. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, оказывают быстрое и относительно кратковременное действие. В неотложных ситуациях это препараты выбора, их вводят внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 ч. Ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, нерастворимые в воде, действие которых развивается медленно (несколько часов) и продолжается долго (несколько недель). Они предназначены для внутри- и околосуставного введения. При внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1-2 сут, максимумом - через 4-8 сут и продолжительностью до 4 нед. Внутривенно их вводить нельзя.

Метаболизм. Глюкокортикоиды подвергаются биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон сначала подвергаются пресистемному метаболизму с превращением в активные формы - гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) биотрансформируются медленнее, чем все остальные.

В плазме крови глюкокортикоиды связываются с белками (транс-кортин, альбумины), причем природные на 90%, а полусинтетические - на 40-60%. Этим обусловлены более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

Экскреция неактивных метаболитов глюкокортикоидов осуществляется почками. Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, фторированные препараты - наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, и коррекция дозы не требуется.

Фармакодинамика

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс глюкокортикоид - рецептор проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших считают липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу A_2 и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, имеющих большое значение в развитии воспалительной реакции.

Существует и теория негеномного действия глюкокортикоидов, согласно которой эффекты реализуются не только через ядро, а через мембранные и цитоплазматические рецепторы. Благодаря этому некоторые глюкокортикоидные эффекты могут развиваться быстрее, особенно при введении высоких доз внутривенно. Однако максимум фармакологической активности глюкокортикоидов приходится на тот период, когда их пиковые концентрации в крови уже позади.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 124 -</p>
--	---	---	----------------

Водно-электролитный баланс. Препараты этой группы замедляют выделение из организма натрия и воды в результате увеличения реаб-сорбции в дистальных почечных канальцах, усиливают выведения калия (минералокортикоидная активность). Эти эффекты более присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), менее - полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону). Фторированные препараты триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон минералокортикоидной активности не имеют.

Углеводный обмен. Увеличение концентрации глюкозы в крови из-за стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.

Белковый обмен. Угнетение синтеза и усиление процессов распада белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях. Это проявляется похудением, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран.

Жировой обмен. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу (синдром Иценко - Кушинга: лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, стрии). Это обусловлено тем, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса - липогенез.

Обмен кальция. Глюкокортикоиды уменьшают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой. В результате могут развиваться остеопороз, гипо-кальциемия и гиперкальциурия.

Сердечно-сосудистая система. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина II. Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. При надпочечниковой недостаточности снижается сердечный выброс, расширяются артериолы, ослабляется реакция на адреналин. В совокупности с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокор-тикоидов, эти изменения могут привести к сосудистому коллапсу.

Противовоспалительное действие. Глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления. В их противовоспалительном действии имеют значение многие факторы: ингибирование фосфолипазы А и связанное с этим нарушение образования простагландинов и лейкотриенов, стабилизация мембран лизосом, уменьшение проницаемости капилляров, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавление образования цитокинов лимфоцитами и макрофагами.

Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие. Глюкокор-тикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Эти препараты тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов, снижая их цитотоксическую активность, препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Кровь. Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению, но стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

После приема даже 1 дозы глюкокортикоидов снижается количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 ч, исходное состояние восстанавливается через 24 ч. После завершения длительного курса глюкокортикоидов изменения в крови могут сохраняться на протяжении 1-4 нед.



Эндокринная система. Введение глюкокортикоидов сопровождается угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что обусловлено отрицательной обратной связью. Угнетение более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и /или назначении препаратов продолжительного действия.

Глюкокортикоиды снижают выработку половых гормонов в результате прямого подавления их синтеза и уменьшения продукции люте-инизирующего гормона гипофиза.

Нежелательные лекарственные реакции

Иммунитет I Активизация туберкулеза и других инфекций

Современные методы применения глюкокортикоидов (например, альтернирующая терапия), ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития НЛР, но и повысить эффективность лечения. Однако при любом лечении необходим контроль развития НЛР (наблюдение за массой тела, АД, электролитным составом крови, состоянием ЖКТ, костно-мышечной системы, органов зрения, определение концентрации глюкозы в крови и моче, контроль развития инфекционных осложнений).

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами. Инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) чаще развиваются у пациентов с исходными нарушениями иммунитета. При их возникновении, помимо специфического лечения, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикоидов или перевести больного на альтернирующую терапию.

Бактериальные инфекции (как правило, в форме пневмонии или септицемии) возникают наиболее часто. Основными возбудителями становятся стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Туберкулез. Больные с положительными туберкулиновыми пробами подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, и при длительном лечении глюкокортикоидами они должны с профилактической целью принимать изониазид.

Вирусные инфекции. Применение глюкокортикоидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший, в течение 48 ч должен получить специфический иммуноглобулин. Если курс глюкокортикоидов превышает 2 нед, то применять живые вирусные вакцины не рекомендуют.

Вторичная надпочечниковая недостаточность. К наиболее тяжелым осложнениям приема глюкокортикоидов, потенциально опасным для жизни, относят вторичную надпочечниковую недостаточность - следствие угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикоидов.

Факторы риска угнетения

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Доза. При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (для взрослого 2,5-5 мг/сут преднизолона или 10-30 мг/сут гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

системы не происходит. При более высоких дозах уже через 1-2 нед отмечают нарушение функции коры надпочечников, а в дальнейшем может развиваться ее атрофия.

Длительность курса лечения. При курсе до 10 сут (в дозе не более 40 мг/сут преднизолона) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме в течение нескольких недель возможна атрофия коры надпочечников.



Время приема. Необходимо учитывать циркадианный ритм выработки глюкокортикоидов (опаснее принимать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром).

Вид препарата. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы более выражено при приеме фторированных глюко-кортикоидов - триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона с наиболее продолжительным действием.

Клиника синдрома отмены. Тяжесть синдрома отмены зависит от сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях появляются общая слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях (особенно при сильном стрессе) может развиваться классический аддисонический криз с рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные быстро умирают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности:

- за исключением неотложных состояний и специальных показаний рекомендовано назначать глюкокортикоиды в соответствии с циркадианным ритмом;
- необходимо максимально широко использовать альтернирующую терапию;
- при курсе лечения более 10 сут глюкокортикоиды отменяют с постепенным снижением их дозы; режим отмены зависит от длительности приема; при курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 сут. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу медленнее - на 2,5 мг каждые 1-3 нед;
- после отмены глюкокортикоидов, принимаемых на протяжении 2 нед и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного в стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Эффект глюкокортикоидов усиливается при сопутствующем приеме эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикоидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогенов.

Действие глюкокортикоидов ослабляют индукторы микросомальных ферментов печени - фенобарбитал, фенитоин, рифампицин.

Глюкокортикоиды ослабляют действие антикоагулянтов, проти-водиабетических и антигипертензивных препаратов.

Глюкокортикоиды усиливают действие теофиллина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, НПВС.

Показания к назначению глюкокортикоидов

Существует три принципиально различных схемы назначения глюкокортикоидов.

Заместительная терапия. Применение глюкокортикоидов в физиологических дозах при надпочечниковой недостаточности любой этиологии. Кортизон или гидрокортизон вводят с учетом циркадианного ритма - 2/3 дозы утром и 1/3 - вечером. Другие препараты назначают 1 раз в сутки утром.

Супрессивная терапия. Применение глюкокортикоидов при аденогенитальном¹ синдроме в фармакологических (превышающих физиологические) дозах, что ведет к подавлению секреции АКТГ и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников; 1/3 суточной дозы кортизона или гидрокортизона обычно дают утром, а 2/3 дозы - вечером.

Фармакодинамическая терапия. Наиболее частый вариант применения глюкокортикоидов подразделяется на системную и местную. При системной терапии



глюкокортикоиды назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносу-прессивное и противошоковое действие. При системной фармакоди-намической терапии можно использовать различные пути введения и режимы дозирования препаратов в зависимости от тяжести состояния больного (табл. 24-5). Наиболее предпочтительны препараты средней продолжительности действия - преднизон, преднизолон, метилпреднизолон.

¹ Адреногенитальный синдром связан с гиперсекрецией надпочечников и половых гормонов.

Сравнительная активность глюкокортикоидов

Препарат	Эквивалентная доза, мг	Глюко-кортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	T _{1/2}	
				в плазме, мин	в тканях, сут
Короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности действия					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5–1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5–1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5–1,5
Длительного действия					
Триамцинолон	4	5	–	>200	1–2
Дексаметазон	0,75	30	–	>300	1,5–3
Бетаметазон	0,75	30	–	>300	1,5–3



Таблица 24-5. Режимы дозирования глюкокортикоидов при системной фармакодинамической терапии

Режим дозирования	Показания	Комментарий	Эффективность	НЛР
Внутрь, низкая доза (менее 10 мг преднизолона) 1 раз в сутки	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, ослабление симптомов заболевания	+	+
Средняя доза (более 10 мг преднизолона), альтернирующая схема (через сутки)	Легкие и среднетяжелые заболевания, поддерживающая терапия	Более редкое развитие НЛР, меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза 1 раз в сутки	Контроль активности заболевания	Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях, меньше НЛР, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
Мини-пульс (100–200 мг преднизолона в течение 2–5 сут)	Быстрый контроль активности тазового заболевания	Более быстрый эффект, возможность последующего применения низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно-депо-глюкокортикоиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	+++
Внутривенно-пульс-терапия	Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект, возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++

Препараты длительного действия следует назначать коротким курсом. Дексаметазон имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит, отек мозга,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 129 -</p>
--	---	---	----------------

профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных (дексаме-тазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких), лейкоз (замена преднизолона дексаметазоном при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения ЦНС).

Принципы длительного лечения

Назначение глюкокортикоидов рекомендовано только при неэффективности других препаратов. Исключения - надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром, опасные для жизни состояния.

Предпочтительно применение глюкокортикоидов средней продолжительности действия.

Необходим индивидуальный подбор дозы, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного на лечение, чем от возраста или массы тела.

Дозу снижают постепенно, до минимальной, обеспечивающей клиническую стабильность после получения желаемого эффекта.

Учет физиологического циркадианного ритма выделения глю-кортикоидов: в большинстве случаев препараты следует назначать в виде одной утренней дозы, возможно назначение 2/3-3/4 дозы утром, а оставшейся части - около полудня. Такая схема приема снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку утром эта система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокорти-коидов.

Перевод больного на альтернирующую терапию возможен только при стабилизации состояния.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия заключается в назначении глюкокорти-коида через день в виде 1 дозы, которая должна быть в 2 раза больше той, которую вводили до перевода на альтернирующую терапию.

Главное преимущество этого метода заключается в меньшем подавлении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, следовательно, снижении риска развития надпочечниковой недостаточности.

Больного переводят на альтернирующую терапию постепенно и только после стабилизации состояния. Для такого режима назначения пригодны только глюкокортикоиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон), после приема 1 дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12-36 ч. Нельзя применять препараты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), так как при их назначении даже через день риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не уменьшается.

Альтернирующая терапия недостаточно эффективна при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях.

Пульс-терапия

Пульс-терапия заключается в кратковременном назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов. Минимальное минералокортикоид-ное действие метилпреднизолона, более слабое, чем у преднизолона, влияние на ЖКТ и ЦНС делают его препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Обычно метилпреднизолон вводят в дозе 1-2 г/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3-5 дней.

Показания к проведению пульс-терапии - тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего системные коллагенозы (систем-



ная красная волчанка, васкулиты, тяжелый ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, тяжелый анкилозирующий спондилит). Пульс-терапию применяют также при тромбоцитопенической пурпуре, острой травме спинного мозга, рассеянном склерозе. У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение ЦНС, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапию следует обязательно сочетать с применением цитостатиков (циклофосфамид).

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов относительные, их нужно принимать во внимание при планировании длительного лечения:

- СД (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды);
- психические заболевания, эпилепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая АГ.

В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Глюкокортикоиды хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные полусинтетические препараты в целом безопасны для плода, не ведут к внутриутробному развитию синдрома Кушинга и угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Фторированные глюкокортикоиды при длительном приеме могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и уродства.

Глюкокортикоиды применяют для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Как правило, назначают препараты длительного действия, чаще дексаметазон. Его вводят внутримышечно матери при сроке беременности до 34 нед за 24-48 ч до ожидаемых родов.

Роженице, принимавшей глюкокортикоиды в течение последних 1,5-2 лет, для предупреждения острой надпочечниковой недостаточности следует дополнительно ввести гидрокортизона гемисукцинат* по 100 мг каждые 6 ч.

При кормлении грудью низкие дозы глюкокортикоидов, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка, благодаря плохому проникновению в грудное молоко. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ребенка.

Местное применение глюкокортикоидов

Местное применение глюкокортикоидов позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития нежелательных системных реакций. Варианты местного применения:

- ингаляционное (в легкие или полость носа);
- внутрисуставное, околосуставное;
- внутрикожное (в рубцы);
- эпидуральное;
- внутripолостное (внутриперикардальное, внутripлевральное);
- ректальное;
- наружное (кожа, глаза, уши).

Внутрисуставное введение. Для внутри- и околосуставного введения используют водонерастворимые инъекционные препараты. При этом создается высокая концентрация глюкокортикоидов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, обеспечивается максимальное местное противовоспалительное действие с минимумом вероятности системных эффектов.



Показания к внутрисуставному введению. Ревматоидный артрит, псо-риатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера. Внутрисуставное введение применяют при моноили олигоартритах, а в случае полиартрита - при выраженном воспалении одного или нескольких суставов.

Длительность эффекта зависит от вида используемого препарата и составляет от 1 до 3 нед. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев.

Противопоказания. Инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз, внутрисуставной перелом, периартикулярный целлюлит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, сепсис, патология свертывания крови.

Околосуставное введение глюкокортикоидов предпочтительно при упорных, не поддающихся лечению другими препаратами воспалительных заболеваниях околосуставных тканей с болевым синдромом и нарушением функции суставов.

Показания. Капсулит, тендовагинит, бурсит, эпикондилит, подошвенный фасциит, предплечный туннельный синдром.

Для периартикулярного введения желателно применять гидрокортизона ацетат* (5-25 мг), поскольку его действие короче и отрицательное влияние на метаболизм соединительной ткани (нарушение синтеза белка) менее выражено, чем у других препаратов.

НЛР. Боль, временное обострение воспалительного процесса, инфицирование, локальная атрофия и депигментация кожи, дегенеративные изменения в суставе, асептический некроз кости, образование свищевых ходов (если по ходу иглы остаются кристаллы препарата), повреждение сухожилий или нервных стволов.

Профилактика НЛР. Строгое соблюдение асептики и антисептики, использование тонкой иглы, местных анестетиков, покой для сустава в течение 1-2 сут после процедуры, одновременное введение не более чем в 3 сустава, как можно более длительные интервалы между инъекциями в один и тот же сустав.

Кортизон - препарат природного глюкокортикоида, биологически неактивен. Активируется в печени, превращаясь в гидрокортизон. Обладает кратковременным действием. В основном используется для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности у больных с нормальной функцией печени.

Преднизолон синтетический глюкокортикоид, наиболее часто используется в клинической практике и рассматривается как стандартный препарат. Относится к глюкокортикоидам со средней продолжительностью действия.

Метилпреднизолон по сравнению с преднизолоном обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, язвено-генное действие). Предпочтителен при проведении пульс-терапии.

Дексаметазон является фторированным гомологом гидрокортизона. Один из наиболее мощных глюкокортикоидов: в 7 раз сильнее преднизолона по глюкокортикоидной активности. Не обладает минералокортикоидным действием. Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначать его на длительный срок. Препарат имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит; отек мозга; в офтальмологии (кератит, увеит и другие); профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии; лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме; профилактика синдрома



дыхательных расстройств у недоношенных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких); лейкоз (замена преднизолона на дексаметазон при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения центральной нервной системы).

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Обучающийся должен знать и уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении воспалительных заболеваний у детей в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, для терапии воспалительных заболеваний у детей.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. КФ глюкокортикостероидов. Основные фармакодинамические эффекты СКС, показания, противопоказания к назначению, основные нежелательные лекарственные реакции СКС, контроль безопасности.
2. Правила назначения и выбор дозы СКС, варианты фармакотинамической терапии.
3. Ингаляционные ГКС: классификация, механизм действия, основные эффекты. Безопасность использования.
- 4.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями .

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2335/?dept=3&rdir=2333>

https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Больная, Ф 56 лет, для лечения прогрессирующего ревматоидного артрита назначен преднизолон. Одновременно пациентка продолжает получать назначенный ранее препарат Лозап Плюс (лозартан и гидрохлортиазид). До назначения преднизолона принимала в течении месяца Вольтарен (диклофенак натрия), который в данное время отменен. В семейном анамнезе – язва желудка у отца и брата. Спустя 2 недели от начала курса ухаживающим родственником предъявляются жалобы на эпизоды неадекватного поведения больной. Сама больная предъявляет жалобы на одышку, учащенное мочеиспускание.

- Могут ли быть связаны с приемом преднизолона указанные симптомы? Следует ли в этом случае отменить лечение?



- Какие предсказуемые побочные эффекты преднизолона могут развиваться у больной? С учетом анамнеза, риск какого побочного действия повышен, и в связи с чем? Какие мероприятия при этом могут быть показаны?

Алгоритм ответа:

1. С приемом преднизолона могут быть связаны психические расстройства;
2. Одышка, учащение мочеиспускания с ним скорее всего связи не имеют.
3. ГКС назначаются по жизненным и серьезно влияющим на прогноз в отношении жизни показаниям, вследствие чего наличие противопоказаний и развитие побочных эффектов не всегда служат поводом для полной отмены начатого лечения; кроме того резкая отмена ГКС угрожает развитием надпочечниковой недостаточности. В данном случае следует повторно обратиться к врачу с целью пересмотра режима дозирования и выбора препарата (более безопасно назначение метилпреднизолона в режиме альтернирующей или пульс-терапии; возможно также снижение дозы).
4. Характерные и частые побочные эффекты ГКС включают в себя патологическое ожирение, формирование язвы желудка, артериальную гипертензию, стероидный диабет, остеопороз, поражения кожи и слизистых, рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции. Повышен риск развития язвы желудка (семейный анамнез, предшествующий прием НПВС) и гипертонических кризов (прием комбинации антигипертензивных средств свидетельствует о наличии исходной артериальной гипертензии); рекомендуется регулярный контроль АД, повышение при необходимости дозы антигипертензивных препаратов, наблюдение гастроэнтеролога, прием антисекреторных и гастропротекторных средств с целью профилактики язвы.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. Больная Т., 55 лет, на протяжении 10 лет страдает ревматоидным артритом, по поводу которого систематически получает интермиттирующую схему глюкокортикоидной терапии. Со слов больной в течение полугода отмечает периодическое повышение артериального давления до 200 и 120 мм. рт.ст. Участковым терапевтом назначен энап в дозе 2.5 мг. в сутки. Прием препарата и повышение дозы до 10 мг в сут. не дали значимого терапевтического эффекта. В чем заключается причина возникновения данной патологии, возможный механизм резистентности к гипотензивной терапии у больной.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ.

1. При проведении пульс-терапии более предпочтителен:

А) преднизолон

В) метилпреднизолон

С) дексаметазон

Д) гидрокортизон

2. Укажите системный глюкокортикостероид длительного действия:

А) преднизон

В) бетаметазон

С) беклометазона дипропионат

Д) метилпреднизолон

3. Обязательным условием назначения альтернирующей терапии системными глюкокортикостероидами является:

А) отсутствие эффекта от ежедневного назначения глюкокортикостероидов

В) неэффективность пульс-терапии



С) стабилизация общего состояния больного

D) декомпенсированное состояние больного

4. Системные глюкокортикостероиды проявляют иммуносупрессивный эффект и воздействуют на:

A) Т-лимфоциты

B) В-лимфоциты

С) преимущественно на Т-лимфоциты, в высоких дозах - на В-лимфоциты

D) преимущественно на В-лимфоциты, в высоких дозах - на Т-лимфоциты

5. Заместительная терапия подразумевает применение природных глюкокортикостероидов:

A) 2/3 дозы утром и 1/3 дозы вечером

B) 1/3 дозы утром и 2/3 вечером

C) однократно утром

D) 3 раза в день в равных дозах

6. Противовоспалительная и менералокортикоидная активность данного препарата приняты за «единицу»:

A) Преднизолон.

B) Метилпреднизолон.

C) Дексаметазон.

D) Гидрокортизон.

12. К побочным эффектам системных глюкокортикостероидов не относят:

Вторичная надпочечниковая недостаточность.

Истончение кожи, образование стрий.

Остеопороз, асептические некрозы костей.

Учащение и утяжеление инфекций.

Артериальная гипотензия.

Задержка роста у детей.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 135 -</p>
--	---	---	----------------

Тема: Клинико-фармакологические подходы к выбору лекарственных препаратов при бронхообструктивном синдроме.

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

обучить выбору эффективных, безопасных и доступных средств, влияющих на бронхиальную проходимость; индивидуализированному подходу к фармакотерапии бронхиальной астмы у детей.

Часть 1. КФ бронхолитиков, применение при бронхообструкции у детей.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ β -АДРЕНОМИМЕТИКОВ

β 2-Адренорецепторы представляют собой трансмембранные рецепторы, связанные с регуляторными G-протеинами. Структура, отвечающая за взаимодействие с агонистом, расположена на наружной поверхности клетки. Внутри клетки рецепторы связаны с регуляторным G-протеинами различных типов. G-протеины взаимодействуют с аденилатциклазой, которая отвечает за синтез вторичного передатчика - циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Ряд ферментов, обозначаемых как цАМФ-зависимые протеинкиназы, активирует цАМФ. Каскад передачи сигнала в итоге приводит к активации различных генов, кроме того, одна из активированных под воздействием цАМФ протеинкиназ вызывает расслабление мускулатуры бронхов. Активация β 2-адренорецепторов препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина, снижает проницаемость кровеносных сосудов и тормозит секрецию слизи в бронхах.

Интенсивная стимуляция β -адренорецепторов приводит к торможению передачи сигнала (десенситизация рецептора), а затем и к прекращению синтеза новых рецепторов (« \downarrow »-регуляция). Таким образом, при частом приеме этих препаратов фармакологический эффект ослабевает. Назначение глюкокортикоидов позволяет быстрее (в течение 1 ч) восстановить активность β -адренорецепторов.

Фармакокинетика β 2-адреномиметиков

При ингаляциях с использованием дозированного аэрозоля непосредственно в легкие поступает от 7 до 50% дозы β 2-адреностимулятора. Еще 3-6% оказывается в альвеолах, а от 10 до 77% дозы оказывается в орофарингеальной области. Таким образом, учитывая высокую био-

доступность β 2-адреномиметиков, значительная часть дозы поступает в системный кровоток и может вызвать нежелательные эффекты.

Фармакодинамика β 2-адреномиметиков

Общая характеристика основных β 2-адреномиметиков приведена в табл. 20-1. Формотерол - полный агонист β 2-адренорецепторов: после его назначения концентрация цАМФ в клетках увеличивается более чем в 4 раза. Частичные агонисты β 2-адренорецепторов (сальбутамол, салметерол) увеличивают концентрацию цАМФ только в 2-2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта. Последнее обстоятельство, впрочем, не имеет существенного клинического значения. Однако в ходе клинических исследований было определено, что полный агонист β 2-адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальбутамолом.



Сравнительная характеристика основных β -адреномиметиков

Свойства препаратов	β_2 -адреномиметики		
	сальбутамол	формотерол	салметерол
Липофильность (Кр ₀ , моль ⁻¹)	11×5	420×40	12 450×200
Свойства агониста	Частичный	Полный	Частичный
Внутренняя активность в % (активность адреналина принята за 100%)	4,9	20	<2
Интервал между назначением и началом бронхораспирающего действия, мин	1–3	1–3	30
Продолжительность бронхораспирающего действия, ч	3–5	12	12

β_2 -адреномиметики с быстрым началом действия (сальбутамол, фенотерол) обладают сравнительно небольшой липофильностью, благодаря чему активно распределяются в интерстициальной жидкости и очень быстро стимулируют рецепторы. Формотерол - препарат с промежуточной липофильностью. Он также хорошо распределяется в интерстициальной жидкости, но при этом значительная часть препарата накапливается между слоями клеточных мембран, образуя депо, которое расходуется по мере уменьшения концентрации внеклеточного формотерола. Это обеспечивает более длительное (12 ч) действие препарата, в отличие от сальбутамола и фенотерола, эффект которых сохраняется на протяжении 3-5 ч.

Наиболее липофильный P_2 -адреномиметик - салметерол, практически отсутствует в интерстициальной жидкости. Поступая в клеточные мембраны и распределяясь вдоль них, салметерол активирует P_2 -адренорецепторы, не выходя за пределы клеток. При этом начало действия препарата замедляется примерно на 30 мин.

Салметерол связывается с P_2 -адренорецептором примерно на 12 ч. Это объясняется тем, что достаточно протяженная молекула препарата прикрепляется к неактивной области рецептора. Будучи плотно связанной с рецептором, молекула салметерола подвижна, благодаря чему она многократно активирует рецептор в те моменты, когда активная салигениновая часть молекулы салметерола оказывается в активной области рецептора.

НЛР. Большинство нежелательных эффектов P_2 -адреностимуляторов определяются взаимодействием P_2 -адренорецепторов миокарда (на долю этих рецепторов приходится до 30%, а у больных с ХСН - до 50% от общего количества P -адренорецепторов) и кровеносных сосудов. Воздействие препаратов этой группы на сердечнососудистую систему заключается в развитии тахикардии и аритмий. Препараты этой группы вызывают удлинение интервала QT на ЭКГ и снижают концентрации ионов калия и магния в крови. В условиях гипоксии риск развития нежелательных эффектов при использовании P_2 -адреномиметиков короткого действия существенно увеличивается.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

М-холиноблокаторы - одни из первых средств, которые стали применять для лечения бронхообструктивного синдрома. Из пяти известных в настоящее время подтипов м-холинорецепторов для регуляции тонуса бронхов наибольшее значение имеют:

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 137 -</p>
--	---	---	----------------

- M_1 -подтип - рецепторы парасимпатических ганглиев, их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса;

- M_2 -подтип - расположен в парасимпатических постганглио-нарных волокнах, при активации рецепторов этого подтипа прекращается высвобождение ацетилхолина, таким образом, эти рецепторы осуществляют торможение в парасимпатических нервных волокнах; селективная активация этого подвида холинорецепторов *in vivo* вызывает уменьшение выраженности бронхоспазма, индуцированного повышенной активностью блуждающего нерва на 80%, в то же время блокада M_2 -рецепторов приводит к увеличению бронхоконстрикции в 5-10 раз;

- M_3 -подтип - расположен на поверхности мышечных клеток бронхов, при активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя.

Атропин и ипратропия бромид неселективно блокируют все три подтипа M -холинорецепторов в бронхах. При этом путем блокады M_2 -рецепторов эффективность этих средств ниже, чем могла бы быть. Более новый тиотропия бромид отчасти лишен этого недостатка. Он так же, как ипратропия бромид, имеет свойства антагониста всех трех подтипов холинорецепторов. Однако если период полувыведения для связи с M_1 - и M_3 -рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 ч и 34,7 ч соответственно, то для M_2 -рецепторов эта величина равна всего лишь 3,6 ч. Таким образом, тиотропия бромид обладает временной селективностью по отношению к M_1 - и M_3 -подвидам холинорецепторов. Кроме того, большая продолжительность связи этого препарата с холинорецепторами позволяет принимать его один раз в сутки, что существенно удобнее, чем назначение ипратропия бромида 3-4 раза в день.

По эффективности бронхолитики этой группы существенно уступают R_2 -адреномиметикам. Ответ на применение M -холиноблокаторов зависит от состояния парасимпатического тонуса. У больных с тяжелыми обострениями БА, которые сопровождаются десенситизацией R_2 -адренорецепторов, назначение M -холиноблокаторов дает более выраженный эффект, по сравнению с более легкими больными.

Препараты этой группы можно назвать одними из самых безопасных бронхолитиков. При их приеме больные изредка отмечают сухость во рту, приступы кашля и парадоксальный бронхоспазм.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МЕТИЛКСАНТИНОВ

Фармакокинетика теofilлина

Достоинства препарата существенно ограничены узким диапазоном терапевтической концентрации (от 10 до 15-20 мкг/мл), кроме того, на фармакокинетику теofilлина оказывает разнонаправленное влияние большое число различных факторов. Таким образом, безопасное применение теofilлина возможно лишь при индивидуальном подборе дозы и требует проведения терапевтического мониторинга концентрации препарата в крови.

Теofilлин при приеме внутрь относительно быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, при этом достигая приблизительно таких же концентраций в плазме, что и при внутривенном введении. Метаболизм препарата происходит в печени путем окисления и метилирования. Период полувыведения теofilлина у взрослых составляет около 8-9 ч, но эта величина индивидуальна.

Некоторые параметры фармакокинетики теofilлина также зависят от времени суток. Так, при приеме препарата внутрь в утренние часы максимальная концентрация в плазме наблюдается уже через 2 ч. Вечером для достижения пиковой концентрации может потребоваться в 2-3 раза больший промежуток времени.

Фармакодинамика теofilлина

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 138 -</p>
--	---	---	----------------

Препарат обладает выраженным бронхолитическим действием, механизм которого заключается в неселективном ингибировании всех подтипов фосфодиэстеразы.

Теofilлин в терапевтических дозах снижает активность фос-фодиэстеразы только на 15%, но это достаточно для выраженного бронхолитического действия. Кроме того, теofilлин стимулирует высвобождение катехоламинов в нервных окончаниях и обладает слабой противовоспалительной активностью.

Бронхолитический эффект теofilлина зависит от дозы. В терапевтических концентрациях максимально возможный эффект не достигается.

Нежелательные лекарственные реакции

К нежелательным эффектам теofilлина относят беспокойство, головную боль, тремор, расстройства ЖКТ, проявляющиеся тошнотой, рвотой, болями в животе, диареей, кроме того, возможен выраженный диуретический эффект. Развитие тяжелого синдрома передозировки вплоть до возникновения угрожающих жизни больного аритмий отмечается при концентрации теofilлина крови 20-25 мкг/мл.

Назначение лекарственных форм теofilлина с длительным высвобождением активного вещества позволяет несколько снизить колебания концентрации препарата в крови, характерные для обычных лекарственных форм.

Взаимодействие теofilлина

с другими препаратами

Многие ЛС, влияющие на активность изоферментов цитохрома Р-450, оказывают существенное влияние на клиренс теofilлина, модифицируя его метаболизм в печени. Например, аллопуринол в дозе 600 мг/сут снижает клиренс теofilлина на 25%, эритромицин к 5 сут приема уменьшает величину клиренса теofilлина на 25%, олеандомицин - на 50%, гормональные контрацептивы - в среднем на 30%, а циметидин - на 40%. Эффект циметидина проявляется через 24 ч после начала приема и исчезает только через 3 сут после его отмены. Рифампицин и фенитоин способны увеличить клиренс креатинина на 50-75%.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

Клиническую фармакологию средств, влияющих на бронхиальную проходимость.

Клинические рекомендации по лечению неотложных состояний при БА у детей.

Студент должен уметь:

3. Выбирать эффективные, безопасные бронхолитики в лечении БА в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

4. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения бронхолитиков для терапии бронхообструктивной патологии у детей.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Селективные β_2 -агонисты короткого и длительного действия: классификация, механизм действия, основные эффекты.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 139 -</p>
--	---	---	----------------

2. Антихолинергические средства: классификация, механизм действия, основные эффекты.
3. Метилксантины: классификация, механизм действия, основные эффекты. Почему необходимо проводить лекарственный мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке крови?

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями и бронхообструктивными заболеваниями.

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2335/?dept=3&rdir=2333>
https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

1. Пациент Ф., 8 лет, 34 кг, 132 см, мужского пола, славянской национальности. Родители пациента вызвали карету скорой медицинской помощи по поводу остро возникшего у мальчика приступа сердцебиения, общего плохого самочувствия, появление чувства нехватки воздуха.

Из данных анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, вес при рождении 3400 г, находился на искусственном вскармливании с возраста 1 месяц, на первом году жизни ребенок наблюдался у педиатра с диагнозом атопический дерматит. С 6-летнего возраста страдает атопической бронхиальной астмой, по поводу чего длительно получает флутиказона пропионат (ДАИ) в дозе 125 мкг 2 раза в сутки, сальбутамол по 1 дозе при приступах. Приступы в дневное время 2-3 раза в неделю на фоне интенсивной физической нагрузки. 3 дня назад у пациента отмечалось повышение температуры до 38С, появление отделяемого из носа слизистого характера, сухого кашля, ежедневные приступы одышки, ночные пробуждения из-за симптомов астмы.

К врачу не обращались, в аптеке фармацевт посоветовал принимать Аскорил и парацетамол. Аскорила экспекторант получал по 1 ст. ложке каждые 6 часов, парацетамол по 0,5 г каждые 6 часов. Сегодня остро почувствовал головокружение, чувство «дурноты», ощущение сердцебиения.

Врач кареты СМП выполнил ЭКГ: ритм несинусовый. ЧСС - 165 уд. в минуту, PQ – 0,6 с, QRS- 0,1 с, QT – 0,2 с. Диагностирован пароксизм суправентрикулярной тахикардии, пациенту введен Аденозин в дозе 6 мг в/в 2хкратно с интервалом 5 минут. Ритм нормализован. Ребенок госпитализирован в стационар.

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $3.8 \cdot 10^{12}$, ЦП - 0.95, Г - 127 г/л, Л - $4.6 \cdot 10^9$, п/я - 5, с/я - 39, э - 6, м - 2, л - 48, СОЭ – 10 мм/час.

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутность – прозрачная, удельный вес – 1022, белок – 0, сахар – 0, слизь – 0, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 1-2 в поле зрения.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции – со стороны мягких тканей и костных образований грудной клетки патологических изменений не выявлено. Легочные поля симметричные, без видимых очаговых теней. Корни легких структурны, легочный рисунок усилен. Синусы свободные. Сердце и диафрагма в норме.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 140 -</p>
--	---	---	----------------

Функция внешнего дыхания – **ЖЕЛ – 88% от возрастной нормы, ФЖЕЛ – 82%, ОФВ₁ - 65%, индекс Тиффно – 64%, ПОС - 60%, МОС₅₀ - 50%, МОС₂₅ - 15%.**

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 100 уд.в мин., горизонтальное положение ЭОС.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования выставлен диагноз:

Бронхиальная астма, атопическая форма, частично контролируемое течение, обострение. ДН 0. Состоявшийся пароксизм суправентрикулярной тахикардии. ХСН 0.

Известно, что ребенку назначено лечение обострения астмы: бронхолитик ингаляционно через небулайзер 4 раза в сутки, глюкокортикостероид ингаляционно через небулайзер 2 раза в сутки, препарат для профилактики пароксизмов суправентрикулярной тахикардии таблетированный 2 раза в день.

Вопросы:

1. Предположите возможную причину пароксизма суправентрикулярной тахикардии.
2. Назовите бронхолитик, назначенный для лечения обострения астмы, объясните преимущества его назначения перед другими препаратами.
3. Назовите ГКС, назначенный для лечения обострения астмы. Выберите возможную альтернативу.
4. Назовите препарат для профилактики пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, обоснуйте выбор. Рассчитайте дозу препарата, если известно, что средняя суточная доза для взрослого для данных показаний составляет 240 мг.

Эталон ответа.

1. Развитие пароксизма суправентрикулярной тахикардии возможно связано с приемом препарата «Аскорил». Для пероральных форм бета-агонистов выше риск развития побочных эффектов, в первую очередь со стороны ССС (синусовая тахикардия, различные виды тахиаритмий). Кроме того, в инструкции нет четких указаний на дозу в мл (указания в чайных ложках) и рекомендованная доза была превышена: препарат рекомендован по 1-2 ч.л. (пациент получал по столовой), также превышена кратность приема препарата 4 раза в день вместо 3.

2. Бронхолитик - ипратропия бромид (Атровент, раствор для ингаляций), выбор обоснован возможностью применения у пациентов с тахиаритмиями, разработаны педиатрические дозы. Группы бета-адреностимуляторов и метилксантины противопоказаны пациентам с тахиаритмиями.

3. Будесонид (Пульмикорт) – единственный ИГКС, имеющий форму введения через небулайзер. Альтернатива – пероральные ГКС (преднизолон 1 мг/кг).

4. Верапамил, препарат выбора для купирования и профилактики SVT у пациентов с астмой. Бета-блокаторы строго противопоказаны, гликозиды и препараты I класса более токсичны и не рекомендованы в качестве препаратов первой линии.

Расчет дозы у ребенка:

Способ 1:

$$S = 1,12 \text{ м}^2$$

$$\text{Доза ребенка} = \text{Доза взрослого} \times S/1,73$$

$$\text{Доза ребенка} = 240 \text{ мг} \times 1,12/1,73 = 155 \text{ мг}$$

Способ 2:

$$\text{Доза ребенка} = \text{возраст(годы)} / (\text{возраст(годы)} + 12) \times \text{Дозу взрослого}$$

$$\text{Доза ребенка} = 8 / 20 \times 240 = 96 \text{ мг}$$

Способ 3:

$$\text{Доза ребенка} = \text{Доза взрослого} \times m/68$$

$$\text{Доза ребенка} = 240 \times 34 / 68 = 120 \text{ мг}$$

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 141 -</p>
--	---	---	----------------

2. Ребенок У., 7 дней жизни, гестационный возраст 34 недели, мужского пола, 2100 г, 41 см.

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 12- 13 недель, 17 недель, 21 неделю, на фоне токсикоза второй половины беременности. Срочные роды в сроке 34 недели, двукратное обвитие пуповиной. Оценка по шкале Апгар 4/6 балла. В течение 2 суток проводилось СРАР через носовые канюли с потоком кислорода 3л/мин. Питание прерывистое зондовое. На 3-ти сутки адекватное самостоятельное дыхание без респираторной поддержки, ЧСС 140 уд/мин. Вес на 5-е сутки 1950 г. Последние двое суток у ребенка 12-15 эпизодов апноэ более 20 сек., сопровождающиеся брадикардией 100 уд/мин и менее. Ребенку начата терапия аминофиллином парентерально (через зонд) в нагрузочной дозе 5 мг/кг, затем в поддерживающей 2 мг/кг каждые 12 часов. Терапия с положительным эффектом: эпизоды апноэ за последние сутки трижды продолжительностью менее 16 сек. Сывороточная концентрация аминофиллина при проведении терапевтического лекарственного мониторинга 5-8 мкг/мл.

Диагноз: Недоношенность II степени. Респираторный дистресс-синдром средней тяжести. Синдром кратковременного апноэ.

Вопросы:

5. Опишите механизм действия аминофиллина и цель назначения у недоношенного с эпизодами кратковременного апноэ.
6. Перечислите особенности фармакокинетики метилксантинов у новорожденных.
7. Сывороточная концентрация аминофиллина у данного ребенка 5-8 мкг/мл, есть ли необходимость в увеличении дозы вводимого препарата (терапевтическая концентрация у взрослого 10-18 мкг/мл)?
8. Какие нежелательные лекарственные реакции необходимо отслеживать у новорожденного при назначении аминофиллина?
9. Как долго необходимо проводить терапию аминофиллином у недоношенного с эпизодами кратковременного апноэ?

Эталон ответа:

1. Метилксантины (аминофиллин и кофеин) препараты выбора для лечения апноэ у недоношенных детей. Механизм действия основан на неселективном ингибировании фермента фосфодиэстеразы, расширении сосудов большого круга кровообращения и возбуждении сосудодвигательного центра продолговатого мозга, а также эффект учащения и углубления дыхания, особенно на фоне угнетения дыхательного центра.

2. При пероральном приеме аминофиллин быстро всасывается и через 2 ч достигает максимальной концентрации в крови. Прием пищи уменьшает скорость всасывания, но не влияет на степень его. Биодоступность при пероральном приеме у новорожденных аналогична показателю у взрослых. Объем распределения у недоношенных новорожденных выше (0,69 л/кг), что объясняется повышенным содержанием внеклеточной жидкости и пониженным связыванием с белком. У взрослых связывание составляет 65%, а у новорожденного только 36%. Скорость элиминации аминофиллина снижена по сравнению со взрослыми, за счет снижения как печеночного, так и почечного клиренса. Печеночный клиренс снижен за счет незрелости ферментов цитохрома (реакции окисления), однако у недоношенных аминофиллин метилируется до кофеина (у взрослых этот путь метаболизма не функционирует, а кофеин также эффективен в лечении апноэ новорожденных). Около половины аминофиллина у недоношенных новорожденных выводится с мочой в неизменном виде (у взрослых — лишь 10%). Почечный клиренс зависит от клубочковой фильтрации, поэтому при подборе дозы

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 142 -</p>
--	---	---	----------------

необходимо учитывать функцию почек. У недоношенных новорожденных фармакокинетика теофиллина не зависит от дозы, в то время как такая зависимость проявляется у доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца.

3. Нет, необходимости нет. Это связано с особенностями кинетики у новорожденных (низкий % связывания с белками плазмы), а также эффекте кофеина, образующимся в процессе метаболизма аминофиллина у недоношенных.

4. Теофиллин оказывает действие на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, обмен веществ. Препарат вызывает сонливость, возбуждение, тремор, гиперрефлексию, эпилептиформные припадки. Последние обычно не наблюдаются, если сывороточная концентрация теофиллина не превышает 15-20 мг/л. Побочные реакции теофиллина у новорожденных включают также синусовую тахикардию, пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, рвоту, некротический энтероколит, повышение уровня глюкозы.

5. Эпизоды кратковременного апноэ у недоношенных связаны с незрелостью дыхательного центра, следовательно, необходимость терапии до возраста 38 недель гестации.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ.

1. Больной А., 42 лет, 78 кг, госпитализирован с диагнозом: ИБС Стабильная стенокардия напряжения, ФК II. ХСН I. Постоянно принимал пропранолол в дозе 120 мг в сутки. После перенесенной ОРВИ появилась экспираторная одышка, уменьшающаяся после приема 2 доз сальбутамола. Самостоятельно отменил пропранолол, прочитав в аннотации к препарату о его способности вызывать бронхообструкцию. Через 24 часа после отмены появились сильные сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо, тахикардия, повышение АД. ЭКГ: предсердная экстрасистолия, депрессия зубца Т в V5, V6 до 1 мм, гипертрофия левого желудочка. Пациент связывает ухудшение состояния с приемом сальбутамола. В стационаре состояние пациента стабилизировано, дайте рекомендации по дальнейшей терапии. При выборе фармакотерапии учитывайте, что при фармакогенетическом тестировании у пациента выявлена дубликация гена биотрансформации CYP2D6. Аллергологический анамнез не отягощен, семейный анамнез отягощен по кардиологической заболеваемости. Не курит, спиртные напитки принимает спорадически.

2. В пульмонологическое отделение стационара 12.05.11 в 9.15 поступила больная С. 33 лет, рост 172 см, вес 56 кг.

Диагноз:

Основное заболевание: Бронхиальная астма, атопическая форма, средней степени тяжести, тяжелое обострение.

Осложнения основного заболевания: ДН I.

Сопутствующие заболевания: Диффузный токсический зоб II степени, легкой степени тяжести.

Жалобы: на чувство нехватки воздуха, одышку экспираторного характера, кашель с выделением вязкой слизистой мокроты, ощущение сердцебиения.

Из анамнеза: диагноз бронхиальной астмы поставлен в 2008 году, регулярной базисной терапии не получает, для купирования приступа использует атровент. В последний месяц отмечает ухудшение состояния в виде учащения приступов удушья до 6-8 раз в неделю и увеличение потребности в бронхолитике короткого действия до 2-3 доз для купирования 1 приступа. Вечером 11.05.11 во время прогулки появились вышеописанные жалобы.

Приступ удалось купировать самостоятельно 2 ингаляциями атровента. Ночью приступ



повторился и купировался частично 4 ингаляциями атровента (сохранялось ощущение «заложенности» грудной клетки). Утром состояние ухудшилось, ингаляции атровента были неэффективны, в связи с чем больная вызвала скорую помощь и была доставлена в стационар.

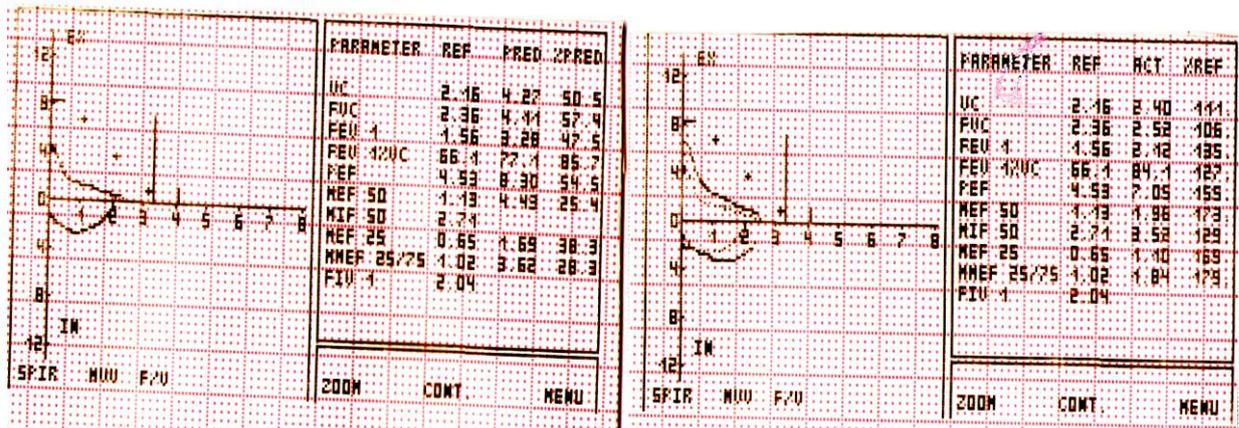
Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные объективного осмотра: больная в положении ортопноэ, кожные покровы теплые, влажные. ЧДД – 24-26 в минуту. Аускультативно: дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. АД 150/100 мм.рт.ст., ЧСС – 92 уд/мин. Границы ОСТ в пределах нормы, аускультативно – тоны сердца ясные, ритмичные. Щитовидная железа увеличена до II степени. Остальные органы и системы – без особенностей.

Данные инструментальных методов исследования:

ФВД: ИСХОД
БРОНХОДИЛАТАЦИОННОЙ

ПОСЛЕ
ПРОБЫ (200 мкг вентолина)



Пульсоксиметрия: SaO₂ – 90%

ЭКГ: ритм синусовый, 95 уд/мин. Вертикальная ЭОС, ST на изолинии, зубец T (+).

Данные лабораторных методов исследования:

➤ **Общий анализ крови:**

- Hb 145 г/л, Ht 0,43%, Eг 4,6 x 10¹²/л, ЦП 0,95, СОЭ 9 мм / час,
- Тг 198 x 10⁹/л; L 7,7 x 10⁹/л; формула: п/ 4; с/ 59; б/ 0; э/ 6; л/ 31; м/ 5

➤ **Общий анализ мочи:**

- удельный вес 1015, белок нет г/л, L 1-2 п/зр; Ег нет п/зр; цилиндры нет п/зр; соли нет

➤ IgE: 249 МЕ/л

➤ **Гормоны щитовидной железы:** ТТГ 0,78 мМЕ/л, Т_{3(св)} – 6,7 пмоль/л, Т_{4(св)} 26 пмоль/л

➤ **Фармакогенетический профиль:** медленный метаболит CYP1A2.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

Выберите препарат первого выбора для купирования астматического приступа:

А) сальбутамол

В) эуфиллин



- С) сальметерол
D) флютиказона пропионат
1. Противопоказанием к назначению β_2 -агонистов является:
A) катаракта
B) остеопороз
C) мерцательная аритмия
D) почечная недостаточность
2. У курящих метаболизм теofilлина:
A) ускоряется в 2 раза
B) замедляется в 2 раза
C) не изменяется
3. Применение какого препарата определяет наименьший риск побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы:
A) фенотерол
B) тербуталин
C) сальбутамол
4. Выберите селективный ингаляционный M-холинолитик, применяющийся в лечении бронхообструктивного синдрома:
A) тербуталин
B) тиотропиум бромид
C) орципреналин
D) азаметония бромид
5. Основными эффектами ингаляционных холинолитиков являются:
A) стабилизация мембран тучных клеток и стимулирование выработки эндогенных глюкокортикостероидов
B) бронходилатация и стабилизация мембран тучных клеток
C) бронходилатация и снижение продукции слизи
D) бронходилатация и противовоспалительное действие
- Часть 2. Понятие о базисной терапии бронхиальной астмы у детей. КФ мембраностабилизаторов, антилейкотриеновых препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов.**

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут,
самостоятельная работа студентов: 25 мин

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Рецепторы к глюкокортикоидам циркулируют в цитоплазме клеток. Взаимодействие между препаратом и его рецептором в этом случае выглядит сложнее, а реализация эффекта занимает больше времени, чем при взаимодействии с поверхностно расположенными трансмембранными рецепторами. Считают, что глюкокортикоиды контролируют (напрямую или благодаря взаимодействию с другими факторами транскрипции) от 10 до 100 различных генов. Кроме того, имеются данные о том, что глюкокортикоиды, взаимодействуя с факторами транскрипции, способны подавлять экспрессию генов целого ряда белков, участвующих в процессах воспаления в дыхательных путях. Опосредованная глюкокортикоидами транскрипция некоторых биологически активных белков вызывает изменения функционального состояния клеток респираторного тракта, обеспечивая тем самым противовоспалительное действие.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 145 -</p>
--	---	---	----------------

Фармакокинетика глюкокортикоидов

Доля легочной депозиции ингаляционных глюкокортикоидов в значительной степени зависит от средства доставки. Однако в любом случае значительная часть препарата осаждается в орофарингеальной области, проглатывается со слюной или покидает дыхательные пути на выдохе. Часть препарата, попадающая в ЖКТ, не вызывает опасений относительно нежелательных явлений благодаря эффекту первого прохождения через печень (при этом пути введения, биодоступность современных ингаляционных глюкокортикоидов очень низкая). С другой стороны, эти препараты могут поступать в кровь, минуя печень, путем абсорбции в дыхательных путях.

Активные метаболиты имеются только у двух современных глюкокортикоидов - беклометазона (образует три активных метаболита, из которых наибольшее значение имеет беклометазон-17-монопропионат) и циклезонида*³.

Метаболизм циклезонида*³ происходит непосредственно в дыхательных путях. Практически не обладающий активностью цикле-зонид*³ путем гидролиза превращается в активный метаболит дес-циклезонид, аффинность которого в 100 раз выше, чем у исходного препарата. Благодаря тому, что метаболизм (и, как следствие, активация) циклезонида* происходит исключительно в легочной ткани, препарат не вызывает нежелательных системных эффектов.

Обратимая эстерификация (образование эфиров) некоторых глю-кортикоидов (будесонид, циклезонид*) позволяет накапливать в клетках депо препарата, благодаря чему увеличивается их продолжительность действия.

Фармакодинамика глюкокортикоидов

При назначении больным БА глюкокортикоидов в виде ингаляций начинают действовать уже через несколько десятков минут. При этом

эффект ингаляционных глюкокортикоидов (их влияние на показатели спирометрии и снижение риска госпитализации в стационар) достоверно выше, чем у плацебо и глюкокортикоидов, назначаемых в виде инъекций. Однако о полном эффекте регулярного приема ингаляционных глюкокортикоидов можно судить только спустя 3-4 мес лечения.

У препаратов, способных накапливаться в клетках в эстерифицированном виде (будесонид, циклезонид*, мометазон) была доказана хорошая эффективность при приеме 1 раз в сутки, но более частое назначение ингаляционных глюкокортикоидов (4 раза в сутки) позволяет добиться лучшего ответа на лечение, чем использование такой же суточной дозы, разделенной на 2 приема.

Соотношение доза - эффект для глюкокортикоидов носит нелинейный характер. В частности, в опытах на биологических моделях определено, что десятикратное увеличение дозы препаратов сопровождается увеличением максимальной выраженности эффекта только на 50% и удвоением продолжительности действия препарата. Больные БА, получающие будесонид в дозе 200-400 мкг, имеют 80%, а получающие 400-600 мкг, - 90% эффекта препарата в дозе 1600 мкг. Аналогичные данные были получены для флутиказона. Степень ответа на назначение глюкокортикоидов может существенно варьировать, а у ряда больных ответ на действие этих препаратов может полностью отсутствовать (резистентность к глюкокортикоидам).

Нежелательные лекарственные реакции

Риск появления и выраженность НЛР увеличиваются пропорционально дозе глюкокортикоидов и продолжительности лечения. К числу нежелательных эффектов относят: орофарингеальный кандидоз, изменение тембра голоса (дисфония), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, различные проявления синдрома



Кушинга, снижение костной плотности у взрослых, развитие катаракты (у пожилых) и глаукомы, появление капиллярпатий и истончения кожи.

Дисфония (охриплость голоса) встречается в той или иной степени почти у половины больных, принимающих ингаляционные глюкокор-тикоиды в виде дозированных аэрозолей. Причина дисфонии заключается в миопатии мышц гортани. Применение спейсера не уменьшает риск развития этого нежелательного явления, но после отмены глю-кокортикоидов дисфония исчезает. Другим частым нежелательным эффектом этих препаратов считают развитие системного кандидоза (риск кандидоза имеет дозозависимый характер). Ингаляции через

спейсер и полоскание полости рта после ингаляции достоверно снижают риск этой инфекции. Все остальные нежелательные явления при приеме глюкокортикоидов встречаются существенно реже.

Особенно остро встает вопрос о безопасности ингаляционных глюкокортикоидов у детей. В частности, предметом постоянной дискуссии является задержка роста у детей, принимавших эти препараты. По данным ряда исследований, влияние ингаляционных глюкокортикоидов на рост может колебаться от слабого замедления роста в течение первого года лечения до отсутствия долгосрочного влияния на рост во взрослом состоянии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цистеиниловые лейкотриены (C_4 , D_4 и E_4) - биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. По своей химической природе лейкотри-

ены - жирные кислоты, за синтез которых из арахидоновой кислоты отвечает фермент 5-липооксигеназа. Из числа эффектов лейкотриенов в дыхательных путях следует упомянуть стойкий бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости мелких сосудов. Лейкотриены способствуют таким процессам, как инфильтрация стенок бронхов клетками воспаления и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов. Взаимодействие лейкотриенов с клетками дыхательных путей происходит через цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы. Существуют антилейкотриеновые препараты с различным механизмом действия: зафирлукаст и монтелукаст - антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов I типа ($ЦЛТ_1$ -рецепторы), а зилеу-тон* ингибирует активность 5-липооксигеназы.

Фармакокинетика антилейкотриеновых препаратов

Все антилейкотриеновые препараты назначают внутрь. Монтелу-каст, зафирлукаст и зилеу-тон* всасываются из ЖКТ быстро и достаточно полно. Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы, зилеу-тон* - на 93%. Все эти препараты подвергаются биотрансформации в печени и имеют средний период полувыведения, а их экскреция происходит преимущественно с желчью.

Фармакодинамика антилейкотриеновых препаратов

Конкурентные селективные антагонисты $ЦЛТ_1$ -рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) ингибируют эффекты цистеинило-вых лейкотриеновых рецепторов C_4 , D_4 и E_4 , но не воздействуют на рецепторы 2 типа, отвечающие за взаимодействие с простагландинами и тромбоксанами. Блокаторы $ЦЛТ_1$ способны устранять спазм гладкой мускулатуры бронхов, они также уменьшают проницаемость сосудов и гиперсекрецию слизи, оказывают положительное влияние на мукоцилиарный клиренс и уменьшают хемотаксис эозинофилов. Для этих препаратов доказана способность предупреждать приступы БА, вызванные ацетилсалициловой кислотой, контактом с антигенами, физической нагрузкой и холодным воздухом.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 147 -</p>
--	---	---	----------------

Терапевтический эффект монтелукаста достигается после приема первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Терапевтический эффект зафирлукаста развивается в течение первых недель или дней приема этого препарата.

В настоящее время продемонстрирована клиническая эффективность применения монтелукаста, зафирлукаста и других антилейкотриеновых препаратов для лечения различных форм БА, в том числе у детей: атопической, аспириновой, астмы физического усилия. Антилейкотриеновые препараты успешно применяют в качестве основного средства базисной терапии при БА легкого течения и в сочетании с глюкокортикоидами при тяжелом течении БА.

Часть своих эффектов лейкотриены реализуют через цистеинило-вые лейкотриеновые рецепторы 2 типа. Несмотря на то что ингибитор синтеза лейкотриенов zileuton* нарушает действие лейкотриенов независимо от типа рецептора, клинически этот препарат не имеет преимуществ перед антагонистами лейкотриеновых рецепторов I типа.

Нежелательные лекарственные реакции

Антилейкотриеновые средства, как правило, хорошо переносятся. В крупных клинических исследованиях зафирлукаст и монтелукаст не отличались от плацебо по частоте нежелательных явлений. Встречались единичные случаи эозинофилии и васкулита, это осложнение часто совпадало с уменьшением дозы глюкокортикоидов, что позволяет заподозрить заболевание, начавшееся еще до приема антилейкотриеновых средств. Зилеутон*³ практически столь же безопасен, но у 4-5% больных отмечалось повышение активности печеночных ферментов в первые 2 мес лечения.

Взаимодействие антилейкотриеновых препаратов с другими лекарственными средствами

Зафирлукаст - ингибитор активности изоферментов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP3A4; таким образом, при одновременном назначении с субстратами этого изофермента возможен целый ряд нежелательных взаимодействий. В частности, при его назначении с теофиллином происходят повышение концентрации теофиллина в плазме крови и увеличение риска развития побочных эффектов. Теофиллин, в свою очередь, вызывает снижение концентрации зафирлукаста на 30%. Подавляя активность CYP2C9, зафирлукаст также способен увеличивать концентрацию варфарина, что приводит к удлинению протромбинового времени в среднем на 35%.

Зилеутон*³ ингибирует изофермент CYP3A4 и может увеличивать концентрацию препаратов, подвергающихся биотрансформации с участием этого изофермента.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IgE

IgE - ключевая молекула в патогенезе гиперчувствительности немедленного типа. У большей части больных БА отмечается генетически обусловленная гиперпродукция IgE. Первым из препаратов, влияющих на циркулирующие IgE, стал омализумаб. Он относится к числу гуманизированных моноклональных антител, производимых путем слияния фрагментов мышиных и человеческих антител. Таким образом, аминокислотная последовательность препарата на 95% гомологична человеческим антителам. Препарат избирательно блокирует IgE, образуя различные по строению биологически неактивные комплексы.

Уже в первых клинических исследованиях было установлено, что препарат позволяет снизить концентрацию сывороточного IgE в среднем на 90%. Результаты дальнейших исследований свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты обострений БА (приблизительно на 50%) и снижении потребности в ингаляционных глюкокортикоидах у

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 148 -</p>
--	---	---	----------------

больных, принимавших омализумаб. Существуют положительные результаты применения омализумаба при атопическом рините.

Омализумаб назначают для лечения аллергической астмы от сред-нетяжелой до тяжелой степени у пациентов, невосприимчивых к действию ингаляционных глюкокортикоидов. Препарат доказал свою эффективность при тяжелой БА в целом ряде крупных клинических исследований (в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами). Рекомендуют применение этого препарата в тех случаях, когда контроль над атопической БА не достигается применением высоких доз ингаляционных или таблетированных глюкокортикоидов.

Препарат назначают в виде инъекций, исходя из массы тела больного и концентрации циркулирующего IgE (омализумаб блокирует только циркулирующий в плазме иммуноглобулин).

В ходе клинических исследований препарат хорошо переносился больными. Существуют данные метаанализа по безопасности ома-лизумаба у 1763 пациентов, получавших его от 24 до 52 нед в ходе II и III фаз клинических исследований. Серьезные нежелательные явления при приеме омализумаба отмечали только 2,6% больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена C₄, простагландина D₂ и других биологически активных веществ из различных клеток, находящихся в просвете бронхиального дерева и в слизистой оболочке бронхов. Благодаря этому они обладают умеренным (по сравнению с глюкокортикоидами) противовоспалительным действием. Длительное непрерывное применение этих средств уменьшает гиперреактивность бронхов, интенсивность и частоту возникновения приступов БА, улучшает бронхиальную проходимость. Препараты этой группы обладают эффективностью только при легких формах БА. При их приеме снижается потребность в назначении бронхорасширяющих препаратов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели приема.

Кромоглициевая кислота и недокромил имеют разную химическую структуру, но обладают примерно одинаковой эффективностью. При длительном применении 4 раза в сутки они улучшают течение атопической БА и астмы физического усилия. Эффективность этих препаратов существенно ниже, чем у ингаляционных глюкокортикоидов. Поскольку они плохо проникают через слизистые оболочки, в системном кровотоке их высокие концентрации не создаются, а уровень нежелательных реакций минимален. С другой стороны, терапевтическая ценность этих средств также невелика.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Клиническую фармакологию противовоспалительных средств для лечения бронхиальной астмы у детей.
2. Клинические рекомендации по лечению БА у детей (ступенчатая терапия).

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении БА в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учетом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 149 -</p>
--	---	---	----------------

2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС, для терапии воспалительных заболеваний и бронхообструктивной патологии.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Ингаляционные ГКС: классификация, механизм действия, основные эффекты. Безопасность использования.
2. Кромоны и антилейкотриеновые препараты: классификация, механизм действия, основные эффекты.
3. Базисная противовоспалительная терапия БА у детей до 5-лет и старше.
4. Моноклональные антитела к Ig E и ИЛ-5, КФ, эффективность и безопасность у детей.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями и бронхообструктивными заболеваниями.

<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2335/?dept=3&rdir=2333>

https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. . Пациентка Р., 15 лет, 55 кг, 164 см, русская, обратилась к врачу с жалобами на ежедневные приступы одышки, затрудненного свистящего дыхания. Приступы дневные и ночные с пробуждением в ранние утренние часы. По совету соседки принимает зуфиллин до 2 таблеток в день по требованию с положительным эффектом. В течение последних двух дней отмечает ухудшение состояния, с симптомами частых приступов, в том числе в ночное время, кашель, плохую переносимость физической нагрузки.

Приступы отмечает в течение последнего года, плохо переносит обыденную физическую нагрузку. Вредные привычки отрицает. работает бухгалтером. Среди сопутствующих заболеваний отмечает ринополипоз, по поводу чего наблюдается у оториноларинголога. Наследственный анамнез: по линии отца язвенные поражения ЖКТ, по линии матери – сердечно-сосудистые заболевания. Лекарственный анамнез: не переносит ацетилсалициловую кислоту (бронхоспазм).

Проведено обследование:

Общий анализ крови – Эр - $4.6 \cdot 10^{12}$, ЦП - 0.95, Г - 130 г/л, Л - $4.6 \cdot 10^9$, п/я - 1, с/я - 53, э - 3, м - 6, л - 37, СОЭ - 8 мм/час.

Кровь общий Ig E – 12 МЕд.

Кровь на печеночные пробы – Вi – 12 мкмоль/л, Тi – 1 ед.

Кровь на сахар – 4 ммоль/л

Анализ крови на мочевины и креатинин – мочевина – 7,8 ммоль/л, креатинин – 93 мкмоль/л.

Общий анализ мочи – количество – 90 мл, цвет – светло-желтый, мутность – прозрачная, удельный вес – 1022, белок – 0, сахар – 0, слизь – 0, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, эпителий – 1-2 в поле зрения.



Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек - органической патологии не выявлено. Нормокинезия желчного пузыря.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции – со стороны мягких тканей и костных образований грудной клетки патологических изменений не выявлено. Легочные поля симметричные, без видимых очаговых теней. Корни легких структурны, легочный рисунок не изменен. Синусы свободные. Сердце и диафрагма в норме.

Рентгенография придаточных пазух носа – гипертрофия слизистой оболочки.

Консультация оториноларинголога – Двусторонний ринополипоз.

Функция внешнего дыхания – **ЖЕЛ – 87% от возрастной нормы, ФЖЕЛ – 79%, ОФV₁ - 61%, индекс Тиффно – 100%, ПОС - 55%, МОС₅₀ - 41%, МОС₂₅ - 25%.**

Пробы с бронхолитиками: сальбутамол +27%, атровент +14%.

Проба с физической нагрузкой – снижение ПОС на 12% на 5-й минуте после 10 минут дозированной физической нагрузки;

Проба с метахолином – при концентрации 0,5 мг/мл аускультативно в легких свистящие хрипы, снижение ПОС на 20%.

Заключение – определяются признаки выраженной рестриктивной и обратимой обструктивной дыхательной недостаточности и гиперреактивности бронхов.

Суточная пикфлоуметрия: Циркадный ритм высокоамплитудный. Суточная проходимость бронхов – снижена (СПБ – 60.86%). Зона риска возникновения приступа выраженная (ЗР – 3:15). Хронотип ночной. СЛБ – 34.18%.

Кожно-скарификационные пробы:

- с бытовыми аллергенами - гистамин +++, тест-контроль отр., остальные отрицательные;
- с пищевыми аллергенами – гистамин +++, тест-контроль отр., остальные отрицательные;
- с пылевыми аллергенами – гистамин +++, тест-контроль отр., остальные отрицательные.

Диагноз: Аспириновая астма, среднетяжелое персистирующее течение, обострение.

Порекомендуйте терапию.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Наиболее частым побочным эффектом на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов является:

- A) катаракта
- B) стероидный диабет
- C) кандидоз слизистой полости рта**
- D) язвенная болезнь желудка

2. Ингибитором фермента 5-липооксигеназы является препарат:

- A) монтелукаст
- B) zileuton**
- C) сальметерол
- D) зафирлукаст

3. Серетид - это комбинированный препарат, в состав которого входят:

- A) фенотерол + кромогликат натрия
- B) ипратропиум бромид + флютиказона пропионат
- C) сальметерол + флютиказона пропионат**
- D) ипратропиум бромид + фенотерол

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 151 -</p>
--	---	---	----------------

4. Основной механизм действия кромогликата натрия:

- A) препятствуют миграции эозинофилов в очаг аллергического воспаления:
- B) усиливают выработку эндогенных бронходилататоров
- C) блокирование рецепторов к цистеинил-лейкотриенам

D) стабилизация мембран тучных клеток

5. К первому поколению ингаляционных глюкокортикостероидов относятся:

- A) беклометазона дипропионат

B) триамцинолона ацетонид

- C) флутиказона пропионат

- D) мометазона фуруат.

6. Отличие ингаляционных глюкокортикостероидов от системных.

- A) менее высокая селективность по отношению к ткани легкого.

- B) менее выраженная минералокортикоидная активность.

- C) менее выраженная противовоспалительная активность.

- D) более высокая селективность по отношению к ткани легкого.

- E) более выраженная противовоспалительная активность.

- F) менее выраженная минералокортикоидная активность.

- G) Верно B), C)

- I) Верно A), B), E)

- H) Верно B), D), E)**

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 152 -</p>
--	---	---	----------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

освоение основных принципов рациональной антибиотикотерапии, умением оперировать знаниями по КФ антимикробных средств в вопросах выбора препарата, дозы, пути введения, длительности терапии при заболеваниях, вызванных бактериальной флорой у детей.

Часть 1. КФ пенициллинов, цефалоспоринов, карбопенемов, аминогликозидов, макролидов

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Бактериальная инфекция является причиной заболеваний человека и с ней сталкивается в клинической практике врач любой специальности. Рациональный выбор антимикробных препаратов является залогом не только эффективной терапии и повышения выживаемости при тяжелом течении инфекций, но и фактором сдерживания резистентности микроорганизмов, которая в свою очередь является глобальной проблемой не только в медицине, но и всемирной угрозой. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного антибактериального препарата остается сложной задачей, что связано с ростом устойчивой бактериальной флоры и зачастую невозможностью выделения возбудителя заболевания, определения его чувствительности к антимикробным ЛС, увеличением числа пожилых людей с хроническими заболеваниями, а также увеличением числа больных с различными иммунодефицитами. Знание клинической фармакологии антимикробных препаратов необходимо врачу для грамотного выбора фармакотерапии и достижения наилучших результатов в лечении каждого конкретного больного и влияние на здоровье человечества в целом.

Классификация противомикробных лекарственных средств в зависимости от применения:

1. Дезинфицирующие средства – применяются для неизбежного уничтожения микроорганизмов, находящихся вне макроорганизма (на предметах ухода, постели, инструментах и т.д.). Эти средства действуют бактерицидно, обладают выраженной противомикробной активностью, токсичны для макроорганизма.

2. Антисептические средства – применяются для неизбежного уничтожения микроорганизмов на поверхности слизистых, серозных оболочек и кожи. Они не должны быть очень токсичными и вызывать тяжелых побочных эффектов, так как способны проникать через эти оболочки. Оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие.

3. Химиотерапевтические средства – применяются для уничтожения микроорганизмов в организме человека, должны оказывать избирательное действие (действовать только на микроорганизм, не нарушая функции макроорганизма). Главный принцип химиотерапии – достижение и поддержание необходимой концентрации препарата в месте поражения.

Химиотерапевтические средства в зависимости от происхождения делятся на:

1. Химиотерапевтические средства синтетического происхождения
2. Антибиотики – химиотерапевтические средства биологического

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 153 -</p>
--	---	---	----------------

происхождения и их синтетические аналоги.

Синтетические противомикробные средства (сейчас тоже могут называться антибиотиками)

1. Сульфаниламидные средства
2. Нитрофураны
3. Производные 8-оксихинолина
4. Хинолоны
5. Фторхинолоны
6. Производные хиноксалина

Антибиотики

1. β -лактамы антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы;
2. макролиды (эритромицин и др.) и азалиды (азитромицин);
3. тетрациклины (тетрацилин и др.);
4. аминогликозиды (гентамицин, канамицин и др.);
5. полимиксины (полимиксин В и др.);
6. гликопептиды (ванкомицин и др.);
7. линкозамиды (линкомицин, клиндамицин и др.);
8. левомицетин;
9. фузидиевая кислота;
10. фузафунжин;
11. ристомицин.

По механизму действия антибактериальные препараты делятся на:

I. Действующие на клеточную стенку

1. Синтез пептидогликана (конечный этап – образование «поперечных сшивок»)

- **Бета-лактамы- ингибируют пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)**
- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы
- **Гликопептиды – ингибируют синтез клеточной стенки, связываясь с D-ala-D-ala ПСБ**
- **Ванкомицин, тейкоплакин**

2. Внутриклеточные ингибиторы – ингибируют синтез и транспорт составляющих пептидогликан единиц:

- ингибирование синтеза NAM (Фосфомицин)
 - DADAL/AR ингибиторы (Циклосерин)
 - Ингибиторы бактопренола (Бацитрацин)
- ##### 3. Другие
- Полимиксины/детергенты (Колистин, Полимиксин В)
 - Деполяризующие (Даптомицин)
 - Гидролизующие NAM-NAG (Лизоцим) Грамицидин

II. Ингибирование синтеза белка

30S

- ◎ Аминогликозиды (initiation inhibitors)
- -mycin (Streptomyces)



- -micin (Micromonospora)
- ◎ Тетрациклины (связывание tRNA)
- Тетрациклины
- Глицилциклины (Тигециклин) new!
- 50S**
- ◎ Оксазолидиндионы (initiation inhibitors)
- Линезолид
- ◎ Пептидилтрансферазы
- Амфениколы (хлорамфеникол)
- Плеуромутилины
- ◎ MLS группа (транспептидазы/транс-локация)
- Макролиды
- Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)
- Стрептограммины
- Стероидные антибиотики – Фузидиевая кислота**

III. Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот

1. Антифолаты (ингибируют метаболизм пурина, т.о. ингибируя синтез ДНК и РНК)
 - ингибитор дигидрофолат редуктазы (Триметоприм)
 - Сульфонамиды
 - Комбинир. – сульфаметаксазол+триметоприм
2. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
 - Ингибиторы топоизомеразы (ингибируют репликацию ДНК)
 - хинолоны/фторхинолоны
 - Анаэробные ингибиторы ДНК
 - Производные нитроимидазола
 - Производные нитрофурана
 - Синтез РНК
 - Рифампицин/ РНК полимеразы

Бета-лактамы антибиотики

Группа пенициллинов

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β -лактамов, который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β -лактамное кольцо. β -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Классификация пенициллинов

Природные:

Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли
Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)
Бензатин бензилпенициллин
Феноксиметилпенициллин

Полусинтетические:

изоксазолилпенициллины
Оксациллин



аминопенициллины

Ампициллин

Амоксициллин

карбоксипенициллины

Карбенициллин

Тикарциллин

уреидопенициллины

Азлоциллин

Пиперациллин

ингибиторозащищенные пенициллины

Амоксициллин/клавуланат

Ампициллин/сульбактам

Тикарциллин/клавуланат

Пиперациллин/тазобактам

Родоначальником пенициллинов (и вообще всех β -лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов. В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных АМП или промежуточных продуктов их биосинтеза.

Механизм действия

Пенициллины (и все другие β -лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерий.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов - β -лактамаз, разрушающих β -лактамы, - были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β -лактамаз - клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

Поскольку пептидогликан и пенициллинсвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β -лактамов нехарактерна.

Спектр активности

Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Величина МПК феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина.

Эти АМП активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени - в отношении *Enterococcus* spp. Для энтерококков характерны также межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E.faecalis* обычно чувствительны, то *E.faecium*, как правило, устойчивы.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 156 -</p>
--	---	---	----------------

К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L.monocytogenes*), эризипелотрикс (*E.rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C.diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Важным исключением является высокая частота устойчивости среди *S.jejkeium*.

Из грамтрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P.multocida* и *H.ducreyi*.

Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *B.fragilis* и другие бактероиды.

Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β-лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллиносвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

В России основным АМП этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими β-лактамазами.

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым β-лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая PRSA) - возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β-лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ - MRSA.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* - *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных β-лактамаз. По активности в отношении шигелл ампициллин несколько превосходит амоксициллин.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H.pylori*.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Однако листерии более чувствительны к аминопенициллинам.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми β-лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамтрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также анаэробов группы *B.fragilis*, которые синтезируют хромосомные β-лактамазы класса А.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M.catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E.coli*, *P.mirabilis*.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 157 -</p>
--	---	---	----------------

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией β -лактамаз (например, MRSA, *S.pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина- в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.

Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*), а также на *P.aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных β -лактамаз. Негативный эффект некоторых из этих ферментов (класс А) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина - тикарциллин/клавуланата, который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также *B.fragilis*. К нему реже отмечается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. Однако наличие ингибитора β -лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные β -лактамазы класса С. Необходимо также иметь в виду, что тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P.aeruginosa*.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*).

Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства β -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включаящим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие β -лактамазы класса С, являются устойчивыми к пиперациллин/тазобактаму.

Фармакокинетика

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40-60% (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%), причем пища значительно

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 158 -</p>
--	---	---	----------------

уменьшает их биодоступность. Всасывание ингибитора β -лактамаз клавуланата составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только в/м. Медленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18-24 ч, а бензатин бензилпенициллина - до 2-4 нед.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов β -лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменном виде. Среди ингибиторов β -лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени - сульбактам (около 25%), еще слабее - тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа на 30-40%.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

ЦНС: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллин прокаина).

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь применяют антибиотики, активные в отношении *S.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

Нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия (при использовании больших доз бензилпенициллина калиевой соли у больных с почечной недостаточностью, а также при сочетании ее с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 159 -</p>
--	---	---	----------------

АПФ); гипернатриемия (чаще при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов и больших доз бензилпенициллина натриевой соли), которая может сопровождаться появлением или усилением отеков (у пациентов с сердечной недостаточностью), повышением АД.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевой соли), флебит при в/в введении (чаще при использовании карбенициллина).

Печень: повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов).

Гематологические реакции: понижение уровня гемоглобина, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда с тромбоцитопенией (при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов).

Почки: транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина); интерстициальный нефрит (очень редко).

Сосудистые осложнения (вызываются бензилпенициллин прокаинам и бензатин бензилпенициллином): синдром Онэ - ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию; синдром Николау - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену. Меры профилактики: введение строго в/м в верхний наружный квадрант ягодицы, пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении.

Другие: неаллергическая («ампициллиновая») макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (при использовании аминопенициллинов).

Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз (при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

Показания

Природные пенициллины

В настоящее время природные пенициллины целесообразно использовать для эмпирической терапии только инфекций известной этиологии (лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной). В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или пероральных лекарственных форм природных пенициллинов.

Инфекции, вызванные *S.pyogenes*, и их последствия:

тонзиллофарингит; скарлатина; рожа; круглогодичная профилактика ревматизма.

Инфекции, вызванные *S.pneumoniae*: внебольничная пневмония; менингит; сепсис; профилактика пневмококковых инфекций после спленэктомии.

Инфекции, вызванные другими стрептококками: инфекционный эндокардит (в комбинации с гентамицином или стрептомицином); Менингококковые инфекции (менингит, менингококцемия). Сифилис. Лептоспироз. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма). Газовая гангрена. Актиномикоз.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, они не применяются для лечения тяжелых инфекций.

Показания к их использованию ограничиваются лечением тонзиллофарингита и сифилиса (кроме нейросифилиса), профилактикой рожи, скарлатины и ревматизма.

Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожа).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 160 -</p>
--	---	---	----------------

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение для лечения гонореи неоправданно.

Оксациллин

Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации (при подтверждении чувствительности к оксациллину или при незначительном риске распространения метициллинорезистентности).

Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Пневмония. Инфекционный эндокардит. Менингит. Сепсис.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Основные показания для применения этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных - при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β -лактамазопродуцирующих микроорганизмов.

Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Инфекции ВДП и НДП: ОСО, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.

Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, пиелонефрит.

Менингит, вызванный *H. influenzae* или *L. monocytogenes* (ампициллин).

Эндокардит (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином).

Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез (ампициллин).

Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни (амоксициллин).

Профилактика эндокардита.

Дополнительными показаниями для назначения ингибиторозащищенных аминопенициллинов являются: инфекции кожи и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции; периоперационная профилактика.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P. aeruginosa*. При этом карбоксипенициллины следует назначать только в комбинации с другими АМП, активными в отношении синегнойной палочки (аминогликозиды II-III поколения, фторхинолоны).

Показания для применения тикарциллина/клавуланата несколько шире и включают тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:

инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); осложненные инфекции МВП; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; сепсис.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Уреидопенициллины в комбинации с аминогликозидами применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P. aeruginosa*).

Пиперациллин/тазобактам используется для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации:

НДП (нозокомиальная пневмония, включая ВАП; эмпиема плевры, абсцесс легкого); кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу);

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 161 -</p>
--	---	---	----------------

интраабдоминальных и малого таза;
послеродовых гнойно-септических осложнений;
ЖВП, желчного перитонита, абсцессов печени;
МВП (осложненных, на фоне постоянных катетеров);
инфекций на фоне нейтропении и других форм иммунодефицита.

Противопоказания

Аллергическая реакция на пенициллины. Бензилпенициллин прокаин также противопоказан у пациентов, имеющих аллергию на прокаин (новокаин).

Предупреждения

Аллергия. Является перекрестной ко всем АМП пенициллиновой группы. У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия и на пенициллины. Необходимо учитывать данные аллергологического анамнеза, в сомнительных случаях проводить кожные пробы. Пациентам с аллергией на прокаин (новокаин) нельзя назначать бензилпенициллин прокаин. При появлении во время лечения пенициллинами признаков аллергической реакции (сыпь и др.) следует немедленно отменить АМП.

Беременность. Пенициллины, включая ингибиторозащищенные, используются у беременных женщин без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых исследований безопасности у людей не проводилось.

Кормление грудью. Несмотря на то, что пенициллины не создают высоких концентраций в грудном молоке, их применение у кормящих женщин может приводить к сенсibilизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

Педиатрия. У новорожденных и детей раннего возраста вследствие незрелости систем почечной экскреции пенициллинов возможна их кумуляция. Отмечается повышенный риск нейротоксического действия с развитием судорог. При использовании оксациллина может наблюдаться транзиторная гематурия. Пиперациллин/тазобактам не применяется у детей до 12 лет.

Гериатрия. У пожилых людей, вследствие возрастных изменений функции почек, может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов.

Нарушение функции почек. Поскольку пенициллины экскретируются преимущественно почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходимо корректировать режим дозирования. У пациентов с нарушениями функции почек возрастает риск развития гиперкалиемии при использовании бензилпенициллина калиевой соли.

Патология свертывания крови. При использовании карбенициллина, нарушающего агрегацию тромбоцитов, может повышаться риск кровотечений. В меньшей степени это характерно для уреидопенициллинов.

Застойная сердечная недостаточность. Большие дозы бензилпенициллина натриевой соли, карбенициллина и, в меньшей степени, других пенициллинов, действующих на синегнойную палочку, могут вызывать появление или усиление отеков.

Артериальная гипертензия. Большие дозы бензилпенициллина натриевой соли, карбенициллина и в меньшей степени других пенициллинов, действующих на синегнойную палочку, могут приводить к повышению АД и понижению эффективности антигипертензивных препаратов (в случае их применения).

Инфекционный мононуклеоз. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75-100% пациентов с мононуклеозом.

Стоматология. Длительное применение пенициллинов, особенно расширенного спектра и ингибиторозащищенных, может приводить к развитию кандидоза полости рта.

Группа цефалоспоринов



Цефалоспорины относятся к β -лактамам и представляют один из наиболее обширных классов АМП. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП. Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Парентеральные</i>			
Цефазолин	Цефуросим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	
		Цефтазидим	
		Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
<i>Пероральные</i>			
Цефалексин	Цефуросим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

Механизм действия

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий (см. «Группа пенициллинов»).

Спектр активности

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, MRSA и *L.monocytogenes*. КНС, менее чувствительны к цефалоспорином, чем *S.aureus*.

Цефалоспорины I поколения

Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 163 -</p>
--	---	---	----------------

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых β -лактамаз, отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную ПР к цефалоспорином I поколения и пенициллинам.

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria* spp., однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis* клинически незначима. Природная активность в отношении *M.catarrhalis* достаточно высока, однако они чувствительны к гидролизу β -лактамазами, которые продуцируют практически 100% штаммов. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения. Среди штаммов *E.coli* и *P.mirabilis*, вызывающих внебольничные и особенно нозокомиальные инфекции, широко распространена приобретенная устойчивость, обусловленная продукцией β -лактамаз широкого и расширенного спектров действия.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas* spp. и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.

Цефалоспорины II поколения

Между двумя основными представителями этого поколения - цефуросимом и цефаклором - существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуросим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, MRSA и листерий.

Пневмококки проявляют ПР к цефалоспорином II поколения и пенициллину.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуросима в отношении гонококков. Цефуросим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гидролизу их β -лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами β -лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуросиму. Цефуросим и цефаклор разрушаются БЛРС.

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуросиму *in vitro*, однако клиническое применение этого АМП при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B.fragilis* устойчивы к цефалоспорином II поколения.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 164 -</p>
--	---	---	----------------

Эта же закономерность характерна и для зеленеющих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C.jejkeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, MRSA, *L.monocytogenes*, *B.antracis* и *B.cereus* - устойчивы.

Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E.coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса С.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P.aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B.fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;

существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *S.pneumoniae*;

высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.;

цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленеющих стрептококков;

оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса С. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

высокую активность в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;

активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз класса С, таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*;

более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Единственным представителем этой группы β -лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 165 -</p>
--	---	---	----------------

лактамазы широкого и расширенного спектров. Данный АМП высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp. за счет антибактериальной активности сульбактама.

Фармакокинетика

Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуется с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу. Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении. Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Цефалоспорины, особенно цефуроксим и цефтазидим, хорошо проникают во внутриглазную жидкость, но не создают терапевтических уровней в задней камере глаза.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью. Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

Гематологические реакции: положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.

ЦНС: судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).

Печень: повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз.

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначают антибиотики, активные в отношении *C.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 166 -</p>
--	---	---	----------------

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.

Другие: кандидоз полости рта и влагалища.

Показания

Цефалоспорины I поколения

Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекций МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

Цефалексин:

стрептококковый тонзиллофарингит (препарат второго ряда);

внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Цефалоспорины II поколения

Цефуроксим:

внебольничная пневмония, требующая госпитализации;

внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;

инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);

периоперационная профилактика в хирургии.

Цефуроксим аксетил, цефаклор:

инфекции ВДП и НДП (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);

инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);

внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Цефуроксим и цефуроксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции:

острая гонорея; ОСО (цефтриаксон).

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:

инфекции НДП; тяжелые формы инфекций МВП; тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; генерализованный сальмонеллез; менингит; сепсис.

Цефтазидим, цефоперазон

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.

Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).

Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМП других групп.

Цефиксим, цефтибутен

Инфекции МВП: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.



Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.

Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).

Цефоперазон/сульбактам

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:

интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;

инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);

осложненные инфекции МВП;

сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефалоспорины IV поколения

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:

инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); осложненные инфекции МВП; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; интраабдоминальные инфекции;

сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ V поколения

цефтобипрол - цефалоспорин для парентерального введения, действует на мутантный пенициллинсвязывающий белок - активен в отношении MRSA

Группа аминогликозидов

Аминогликозиды являются одним из ранних классов антибиотиков. Первый аминогликозид - стрептомицин был получен в 1944 г. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов.

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Однако учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии и ТЛМ могут уменьшить степень проявления НР.

Механизм действия

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Степень антибактериальной активности аминогликозидов



зависит от их максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови. При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении некоторых грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.

Спектр активности

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме MRSA. Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*, в то время как амикацин более активен в отношении *M.avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды неактивны в отношении *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.cepacia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, резистентность *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* и *B.cepacia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны в отношении гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

Фармакокинетика

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии и через 0,5-1,5 ч после в/м введения.

Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента. У больных с лихорадкой она может увеличиваться, при понижении функции почек значительно замедляется. У людей пожилого возраста в результате уменьшения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.



Нежелательные реакции

Почки: нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин). Меры контроля: повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при уменьшении этого показателя на 50% аминогликозид следует отменить).

Ототоксичность: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходное нарушение слуха, большие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других ототоксичных препаратов. Меры профилактики: контроль слуховой функции, включая проведение аудиометрии.

Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, высокие дозы, длительные курсы лечения. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб.

Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Нервная система: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.

Аллергические реакции (сыпь и др.) встречаются редко.

Местные реакции (флебит при в/в введении) отмечаются редко.

Показания

Эмпирическая терапия (в большинстве случаев назначают в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):

Сепсис неясной этиологии.

Инфекционный эндокардит.

Посттравматические и послеоперационные менингиты.

Лихорадка у пациентов с нейтропенией.

Нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную).

Пиелонефрит.

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции органов малого таза.

Диабетическая стопа.

Послеоперационные или посттравматические остеомиелиты.

Септический артрит.

Местная терапия:

Инфекции глаз - бактериальный конъюнктивит и кератит.

Специфическая терапия:

Чума (стрептомицин).

Туляремия (стрептомицин, гентамицин).

Бруцеллез (стрептомицин).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 170 -</p>
--	---	---	----------------

Туберкулез (стрептомицин, канамицин).

Антибиотикопрофилактика:

Деконтаминация кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (неомицин или канамицин в сочетании с эритромицином).

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения внебольничной пневмонии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков в отношении основного возбудителя - пневмококка. При терапии нозокомиальной пневмонии аминогликозиды назначают парентерально. Эндотрахеальное введение аминогликозидов ввиду непредсказуемой фармакокинетики не приводит к повышению клинической эффективности.

Ошибочным является назначение аминогликозидов для терапии шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально), поскольку они клинически неэффективны в отношении возбудителей, локализованных внутриклеточно.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций, так как существуют другие эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не следует применять для лечения неосложненных инфекций МВП, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

Аминогликозиды также не следует использовать для местного применения при лечении инфекций кожи ввиду быстрого формирования резистентности у микроорганизмов.

Необходимо избегать использования аминогликозидов для проточного дренирования и ирригации брюшной полости из-за их выраженной токсичности.

Правила дозирования аминогликозидов

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения аминогликозидов: *традиционный*, когда их вводят 2-3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин - 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетилмицин - 2-3 раза), и *однократное введение всей суточной дозы*.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы уменьшаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов не должен использоваться при лечении инфекционного эндокардита.

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях МВП - минимальные или средние. Максимальные дозы не следует назначать людям пожилого возраста.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 171 -</p>
--	---	---	----------------

У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны понижаться. Это достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от целого ряда причин, для достижения максимального клинического эффекта при одновременном уменьшении риска развития НР проводят ТЛМ. При этом определяют пиковые и остаточные концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Пиковые концентрации (через 60 мин после в/м или через 15-30 мин после окончания в/в введения), от которых зависит эффективность терапии, при обычном режиме дозирования должны составлять для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина не менее 6-10 мкг/мл, для канамицина и амикацина - не менее 20-30 мкг/мл. Остаточные концентрации (перед очередным введением), которые свидетельствуют о степени кумуляции аминогликозидов и позволяют контролировать безопасность терапии, для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина должны быть менее 2 мкг/мл, для канамицина и амикацина - менее 10 мкг/мл. Проведение ТЛМ прежде всего необходимо у пациентов с тяжелыми инфекциями и при наличии других факторов риска токсического действия аминогликозидов. При назначении суточной дозы в виде однократного введения обычно контролируют остаточную концентрацию аминогликозидов.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Клиническую фармакологию antimicrobных препаратов, относящихся к группам в-лактамных антибиотиков и аминогликозидов.
2. Механизмы резистентности микроорганизмов к этим препаратам, факторы сдерживания роста резистентности.

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные АБП в лечении бактериальных инфекций в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения АБП, для терапии заболеваний бактериальной этиологии у детей.
3. Анализировать результаты антибиотикограммы, по ее данным корректировать эмпирическую терапию.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Бета-лактамы антибиотиков. Классификация.
2. Антибиотики группы пенициллина. Классификация. Спектр действия различных групп. Механизмы действия. Показания к применению. Побочные действия. Комбинированные препараты полусинтетических пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз.
3. Цефалоспорины. Классификация. Механизм действия. Спектр действия. Показания к применению. Побочные действия.
4. Карбапенемы. Механизм действия. Спектр действия. Показания к применению. Побочные действия. Сочетание с ингибиторами дипептидаз.



5. Монобактамы. Механизм действия. Спектр действия. Показания к применению. Побочные действия.
6. Аминогликозиды. Классификация. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа на сайте <http://www.antibiotic.ru/>

Вопросы для самостоятельной работы:

1. понятие о внебольничных и нозокомиальных инфекциях
2. уровень резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций в России

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

1. Пациенту назначен пенициллин, 1 000 000ед, имеются флаконы по 500 000ед
Определите дозу лекарственного раствора на 1 инъекцию.

Алгоритм решения.

1 способ.

1. Набираем в шприц 10 мл растворителя и вводим в 2 флакона с антибиотиком по 5 мл в каждый.
2. Концентрация антибиотика в 1 мл лекарственного раствора в каждом флаконе составит по 100 000ед
3. Для выполнения инъекции набираем в шприц все содержимое 2 флаконов, т.е. 10 мл
Ответ 10 мл.

Решение

2 способ.

1. Набираем в шприц 5 мл растворителя и вводим в 2 флакона с антибиотиком по 2,5 мл в каждый.
2. Концентрация антибиотика в 1мл лекарственного раствора составит 200 000ед
3. Для выполнения инъекции набираем в шприц все содержимое 2 флаконов, т.е. 5 мл
Ответ 5 мл

2. Больному с перитонитом в качестве эмпирической терапии назначена комбинация цефуроксима с гентамицином. Мед.сестра вводила препараты в одном шприце. В чем причина неэффективности терапии?

Алгоритм ответа:

Цефалоспорины и аминогликозиды нельзя вводить в одном шприце вследствие их фармацевтического взаимодействия в результате химической несовместимости.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. У больного Н., 5 лет, после охлаждения повысилась температура до 38° С на 3-й день появился кашель с отделением скудной слизистой мокроты. Над нижней долей левого легкого- крепитирующие хрипы на фоне укорочения перкуторного звука и бронхиального

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 173 -</p>
--	---	---	----------------

дыхания. К тому же, у больного имеется митральный порок сердца и недостаточность кровообращения II степени.

- 1) Какой антибиотик применить?
- 2) Обосновать выбор антибиотика
- 3). На какой день может быть оценена эффективность лечения?
- 4) Какие наиболее важные критерии, определяющие прекращение выведения эффективного антибактериального препарата при острых инфекциях?

2. Во время удаления миндалин при введении 40 мл. 1% раствора новокаина и пенициллина больная резко побледнела, появился холодный пот, непроизвольное мочеиспускание, исчез пульс. После оказания срочной помощи состояние улучшилось. От удаления второй миндалины решено временно отказаться. Через 2 недели после припудривания ложа удаленной миндалины пенициллиновым порошком у больной внезапно появился зуд и

кожные высыпания. На следующий день у больной через 3 минуты после инъекции витаминов В 1 и В 12, возникло острое чувство нехватки воздуха, на коже пятнистые высыпания, непроизвольное мочеиспускание, резкое расширение зрачков. Пульс нитевидный. Дан кислород, сделаны инъекции камфоры, цититона, кофеина. Произошла остановка дыхания, резкий цианоз. Проведено искусственное дыхание, введен гепарин в/в (2500 ед.).

Заключение: смерть от анафилактического шока.

Какие ошибки в ведении больного?

Какую помощь надо было оказать?

3. Больной, 13 лет, получает лечение по поводу острого аппендицита осложненного послеоперационным перитонитом. Назначенные Имипенем и Гентамицин получает в/в капельно, 4 р/сут, в одно время.

- К каким группам антибиотиков относятся данные препараты? -Какие ошибки допущены при выборе и использовании препаратов? Какая длительность инфузии при введении этих препаратов предпочтительна? Укажите длительность терапии.

- Рекомендации по рациональному использованию аминогликозидов. Побочное действие аминогликозидов. Какие антибиотики имеют похожее действие?

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Самолечене антибиотиками

1 Возможно

2 Рационально, если ранее применялось при таких же симптомах

3 Недопустимо

2. Главная причина озабоченности Всемирной Организации Здравоохранения массовым и бесконтрольным применением антибиотиков обосновывается тем, что

1 это приводит к стремительному росту количества бактерий, устойчивых к антибиотикам

2 имеется существенный риск того, что антибиотики, уничтожив большинство «вредных» бактерий, примутся за бактерии «полезные»

3 возникает неоправданная финансовая нагрузка на общественное здравоохранение

3. Какой из перечисленных антибиотиков обладает бактерицидным действием?

1 пенициллин



2 тетрациклин

3 эритромицин

4. Антибиотики группы пенициллинов (выберите ПРАВИЛЬНОЕ утверждение):

1 обладают высокой токсичностью

2 часто вызывают аллергические реакции

3 верны все утверждения

4 нельзя применять у беременных потому, что они повышают эффективность отхаркивающих средств

5. На второй день после начала антибиотикотерапии стало значительно лучше. Прием препарата необходимо

1 продолжить, но уменьшить дозу на 50—75%

2 прекратить вовсе

3 продолжить в той же дозе

6. Антибиотикотерапия однозначно показана при:

1 бронхите, фарингите, тонзиллите

2 скарлатине, ангине, дизентерии

3 отите, конъюнктивите, стоматите

7. Синтез клеточной стенки бактерий нарушают:

Пенициллины.

Тетрациклины.

Макролиды.

Гликопептиды.

Цефалоспорины.

Рифампицин.

8. Бета-лактамы, обладающие наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки:

Ампициллин.

Оксациллин.

Цефтриаксон.

Амоксициллина клавуланат

Цефаперазон.

Меропенем.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 175 -</p>
--	---	---	----------------

Часть 2. КФ тетрациклинов, гликопептидов, линезолида, фторхинолонов, котримаксозола, нитроимидазолов, циклических липопептидов.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Группа хинолонов/фторхинолонов

Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других АМП, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

Классификация хинолонов

I поколение:

Налидиксовая кислота
Оксолиновая кислота
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

Ломефлоксацин
Норфлоксацин
Офлоксацин
Пефлоксацин
Ципрофлоксацин

III поколение:

Левифлоксацин
Спарфлоксацин

IV поколение:

Моксифлоксацин

Перечисленные препараты зарегистрированы в России. За рубежом применяются и некоторые другие препараты класса хинолонов, главным образом фторхинолоны.

Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Фторхинолоны, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов (II поколение), отличаются широким спектром антимикробного действия, включая стафилококки, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Фторхинолоны, введенные в практику с середины 90-х годов (III-IV поколение), характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных патогенов, анаэробов (IV поколение), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для в/в введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью позволяет проводить ступенчатую терапию, которая при сопоставимой клинической эффективности существенно дешевле парентеральной.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 176 -</p>
--	---	---	----------------

Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель.

Механизм действия

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Спектр активности

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S.aureus* и некоторых штаммов *P.aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Кроме того, фторхинолоны, как правило, активны в отношении бактерий, устойчивых к хинолонам I поколения. Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M.tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M.avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций ВДП и НДП их иногда называют «респираторными» фторхинолонами.

В различной степени к фторхинолонам чувствительны энтерококки, *Corynebacterium* spp., *Campylobacter* spp., *H.pylori*, *U.urealyticum*.

Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизменном виде. Период полувыведения налидиксовой кислоты составляет 1-2,5 ч, пипемидовой кислоты - 3-4 ч, оксолиновой кислоты - 6-7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.

При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Фторхинолоны, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 177 -</p>
--	---	---	----------------

клеток. Исключение составляет норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, МВП и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций.

Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3-4% до 15-28% принятой дозы.

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин - 10-30%, остальные препараты - менее 10%).

Нежелательные реакции

Общие для всех хинолонов

ЖКТ: изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Характерные для хинолонов I поколения

Гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.

Печень: холестатическая желтуха, гепатит.

Характерные для фторхинолонов (редкие и очень редкие)

Опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.

Почки: кристаллурия, транзиторный нефрит.

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Другие: наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Показания

Хинолоны I поколения

Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций. Не следует применять при остром пиелонефрите.

Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

Фторхинолоны

Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.

Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.

Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.

Сибирская язва.



Интраабдоминальные инфекции.
Инфекции органов малого таза.
Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).
Простатит.
Гонорея.
Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
Инфекции глаз.
Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).
Сепсис.
Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.
Нейтропеническая лихорадка.
Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).
Норфлоксацин, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВП и простатите.

Группа макролидов

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

Механизм действия

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на БГСА, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют ПАЭ в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

Спектр активности

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 179 -</p>
--	---	---	----------------

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам.

Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, анаэробы (исключая *B.fragilis*).

Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H.influenzae*, а кларитромицин - против *H.pylori* и атипичных микобактерий (*M.avium* и др.). Действие кларитромицина на *H.influenzae* и ряд других возбудителей усиливает его активный метаболит - 14-гидроксикларитромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T.gondii*, *Cryptosporidium* spp.).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Фармакокинетика

Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие - у азитромицина.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы крови. Наибольшее связывание с белками плазмы отмечается у рокситромицина (более 90%), наименьшее - у спирамицина (менее 20%). Они хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах (в том числе в предстательной железе), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Один из метаболитов кларитромицина обладает антимикробной активностью. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, почечная экскреция составляет 5-10%. Период полувыведения препаратов колеблется от 1 ч (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется. При циррозе печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина.

Нежелательные реакции

Макролиды являются одной из самых безопасных групп АМП. НР в целом встречаются редко.

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетиическое действие, реже всего - спирамицин и джозамицин).

Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью,

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 180 -</p>
--	---	---	----------------

болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина).

ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина или кларитромицина).

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).

Местные реакции: флебит и тромбоз флебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

Показания

Инфекции ВДП: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, ОСО у детей (азитромицин).

Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (включая атипичную).

Коклюш.

Дифтерия (эритромицин в сочетании с антидифтерийной сывороткой).

Инфекции кожи и мягких тканей.

ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема.

Инфекции полости рта: периодонтит, периостит.

Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин).

Кампилобактерный гастроэнтерит (эритромицин).

Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (кларитромицин в сочетании с амоксициллином, метронидазолом и антисекреторными препаратами).

Токсоплазмоз (чаще спирамицин).

Криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).

Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных СПИДом (кларитромицин, азитромицин).

Профилактическое применение:

профилактика коклюша у людей, контактировавших с больными (эритромицин);

санация носителей менингококка (спирамицин);

круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин (эритромицин);

профилактика эндокардита в стоматологии (азитромицин, кларитромицин);

деконтаминация кишечника перед операцией на толстой кишке (эритромицин в сочетании с канамицином).

На сегодняшний момент врач обладает большим арсеналом антимикробных препаратов, поэтому наиболее важной является проблема рационального их использования. До сих пор выбор эффективного и безопасного антибактериального средства остается сложным, что обусловлено рядом факторов:

1) рост устойчивости бактериальной флоры к противомикробным средствам (часто – вследствие их неправильного и необоснованного применения);

2) увеличение числа больных с иммунодефицитными состояниями;

3) увеличение числа пожилых больных с хронической патологией;

4) увеличение числа и травматичности диагностических и лечебных медицинских манипуляций, что способствует возникновению инфекций, вызванных нетипичной флорой и/или с ее необычной локализацией.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 181 -</p>
--	---	---	----------------

Целью противомикробной терапии является эрадикация бактерий или максимальное снижение бактериальной нагрузки. При выборе антибиотика, его дозы, длительности применения необходимо учитывать многие факторы, в том числе следующие:

- наиболее вероятный возбудитель;
- сведения об антибиотикорезистентности;
- особенности фармакодинамики и фармакокинетики противомикробного средства;
- особенности пациента.

Таким образом, при назначении антибиотика врач имеет дело с составляющими 3-х компонентной системы:

- микроорганизм;
- макроорганизм;
- лекарство.

Микроорганизм

Инфекционные заболевания у человека могут вызвать микроорганизмы, бактерии, вирусы, грибы, паразитические простейшие, черви и др. Развитие инфекционного заболевания зависит от их патогенности (способности вызвать инфекционный процесс), вирулентности (степени патогенности), метаболической активности (продуцирования биологически активных веществ: экзотоксинов, ферментов и др.) и инвазивности (способности преодолевать защитные барьеры и распространяться в организме).

По отношению к противомикробным средствам микроорганизмы могут быть чувствительными (их рост прекращается при достижении в крови терапевтической концентрации лекарственных веществ), умеренно чувствительными (рост прекращается при достижении максимальных концентраций лекарств в крови) и резистентными (только высокие, токсичные концентрации лекарств могут приостановить рост микроорганизмов).

Резистентность (лекарственная устойчивость) может быть:

1) естественная – обусловлена генетически, связана с особенностями биохимизма и морфологии микроорганизма и механизма действия лекарственного средства (например, сульфаниламидные средства будут задерживать рост тех микроорганизмов, фактором роста которых является фолиевая кислота (для ее синтеза необходима парааминобензойная кислота)).

Сульфаниламиды конкурируют с парааминобензойной кислотой, являясь ее структурными аналогами. Те же микроорганизмы, которые используют экзогенную фолиевую кислоту, не будут входить в спектр действия сульфаниламидных средств).

2) приобретенная – развивается в результате мутации и селекции микроорганизмов (размножаются устойчивые микроорганизмы, получившие устойчивость в результате мутации; лекарство при этом выступает в роли селектора). Приобретенная резистентность, в свою очередь, делится на первичную (до применения антибиотиков) и вторичную (развивается в результате лечения противомикробными средствами).

Существует так называемая перекрестная резистентность, когда микроорганизмы устойчивы к антибиотикам с близкой химической структурой.

Резистентность к антибиотикам микроорганизмы приобретают в результате:

- снижения проницаемости клеточной стенки для антибиотиков;
- функционирования аварийных путей обмена веществ при подавлении антибиотиками основных;

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 182 -</p>
--	---	---	----------------

- синтеза и выделения в окружающую среду веществ, разрушающих антибиотики (например, β -лактамазы);

- изменение мишеней (клеточных структур) для антибиотиков (например, пневмококк приобретает резистентность из-за изменения пенициллин-связывающих белков клеточной стенки).

β -лактамазы - ферменты, разрушающие целостность β -лактамного кольца антибиотиков. Различают пенициллиназы, цефалоспорины, β -лактамазы широкого (чаще всего вырабатываются энтеробактериями и некоторыми неферментирующими бактериями, способны разрушать пенициллины, в том числе амино-, карбокси- и уреидопенициллины, цефалоспорины I поколения и цефаклор) и β -лактамазы расширенного спектра действия (вырабатываются представителями семейства энтеробактерий, в основном клебсиеллой пневмонии и кишечной палочкой, инактивируют пенициллины, цефалоспорины, кроме цефокситина и цефотетана, и карбапенемы). Кроме того их подразделяют на плазмидные и хромосомные (хромосомные β -лактамазы класса C и B, гидролизуют практически все β -лактамные антибиотики и нечувствительны к ингибиторам).

Знание механизмов развития резистентности необходимо для создания лекарственных препаратов, эффективных против большинства микроорганизмов, в том числе получивших устойчивость к уже известным противомикробным средствам, так как микроорганизмы, не чувствительные ко многим антимикробным препаратам (полирезистентная флора), зачастую являются серьезным препятствием для успешного лечения инфекционного заболевания.

Макроорганизм

При попадании инфекционного агента в организм человека заболевание развивается далеко не в каждом случае. Это зависит не только от микроорганизмов и их количества, но и от состояния макроорганизма: целостности кожных покровов и слизистых оболочек, состояния клеточного и гуморального иммунитета, уровня микроциркуляции в тканях и других факторов. Иммунореактивность пациента зависит от возраста, состояния питания (ожирение, гипотрофия), наличия или отсутствия иммунодефицита, гипоксии, сопутствующих заболеваний, прежде всего – онкопатологии, недостаточности кровообращения, сахарного диабета, хронических инфекций. Так по результатам исследований, заболеваемость гнойно-септическими инфекциями по Пензенскому онкологическому диспансеру в 2001 году в 3 раза превышает показатели по области, что указывает на снижение иммунологической резистентности онкобольных.

Если микроорганизм имеет высокую вирулентность, инвазивность, а организм человека высокую восприимчивость к инфекционному агенту - развивается инфекционное заболевание.

Инфекционное заболевание может быть:

- 1) первичным (впервые возникло у данного больного);
- 2) вторичным:
 - рецидив (возобновление инфекции через 1-2 недели после окончания лечения);
 - повторная инфекция (заболевание через 14 и более дней после окончания лечения в результате инфицирования другим микроорганизмом);
 - суперинфекция (заболевание на фоне лечения или сразу после его окончания в результате инфицирования несколькими видами микроорганизмов);
 - персистенция (во время лечения в организме человека выявляются те же микроорганизмы).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 183 -</p>
--	---	---	----------------

Инфекция может развиваться при инфицировании одним микроорганизмом (моноинфекция) или несколькими (смешанная инфекция).

По источнику возникновения инфекционный процесс подразделяется на:

- 1) эндогенный – развивается в результате активации условно-патогенных микроорганизмов, существующих в норме в организме человека (например, в полости рта, кишечнике, на кожных покровах и т.д.);
- 2) экзогенный – возникает в результате инфицирования микроорганизмами, поступившими извне. Экзогенная инфекция может быть домашней (заболевание началось до поступления в стационар) и госпитальной или нозокомиальной (возникает через 48 часов и более после поступления в стационар, характеризуется устойчивостью микроорганизмов ко многим антибиотикам).

Лекарство

Противомикробные средства могут оказывать:

1. бактерицидное действие – характеризуется значительными изменениями со стороны клеточных мембран, внутриклеточных органелл, необратимыми нарушениями обмена веществ микроорганизмов, которые несовместимы с жизнью и приводят к их гибели;
2. бактериостатическое действие – характеризуется торможением развития и роста микроорганизмов;
3. смешанное действие – характеризуется развитием бактериостатического эффекта в малых и бактерицидного эффекта – в больших дозах.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Клиническую фармакологию antimicrobных препаратов из групп фторхинолонов, гликопептидов, тетрациклинов, сульфониламидов.
2. Понятие об эмпирической, специализированной и профилактической АБТ.
3. Механизмы резистентности микроорганизмов, факторы сдерживания роста резистентности.

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные АБП в лечении бактериальных инфекций в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения АБП, для терапии заболеваний бактериальной этиологии у детей.
3. Анализировать результаты антибиотикограммы, по ее данным корректировать эмпирическую терапию.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Классификация химиотерапевтических средств. Антибиотики. Классификация. Механизмы действия антибиотиков. Понятие о бактерицидном и бактериостатическом

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 184 -</p>
--	---	---	----------------

действии. Понятие об основных и резервных антибиотиках. Осложнения при антибиотикотерапии, профилактика, лечение. Механизмы антибиотикорезистентности.

2. Макролиды и азалиды. Классификация. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

3. Тетрациклины. Классификация. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

4. Фениколы. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

5. Полимиксины. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

6. Линкозамиды. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

7. Гликопептиды. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

8. Фузидины. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

9. Антибиотики разных химических групп. Особенности и показания к назначению.

10. Сульфаниламидные препараты. Классификация. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия. Комбинированное применение сульфаниламидов с триметопримом.

11. Производные 8-оксихинолина, нитрофурана, хиноксалина. Спектры антимикробной активности. Механизм действия. Показания к применению. Побочные эффекты.

12. Синтетические противомикробные средства. Классификация. Производные хинолона. Классификация. Фторхинолоны. Классификация. Спектр действия. Механизм действия. Показания к применению. Побочные действия.

13. Производные 5-нитроимидазола, тиосемикарбазона, оксазолидиноны. Спектры антимикробной активности. Механизм действия. Показания к применению. Побочные эффекты.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа на сайте <http://www.antibiotic.ru/>

Вопросы для самостоятельной работы:

1. понятие об эмпирической, специфической и профилактической антибактериальной терапии
2. уровень резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций в России
3. механизм действия, эффективность и безопасность новых антибактериальных препаратов

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

1. Пациент Д., 8 лет, поступил в стационар в тяжелом состоянии: частый понос, боли в животе, при осмотре выраженное обезвоживание и симптомы интоксикации. Известно, что в течение недели принимал ампициллин в связи с острым бронхитом. Диагноз: подозрение на псевдомембранозный колит.

1. Назначьте исследование для уточнения диагноза.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 185 -</p>
--	---	---	----------------

2. Какой препарат необходимо назначить?

Алгоритм ответа:

1. Необходимо определение в сыворотке крови токсина Cl.deficille .
2. Учитывая тяжесть состояния больного, давность заболевания и, вероятно, системность процесса, необходимо рекомендовать ванкомицин.

2. Больному У., 4 лет по поводу заглоточного абсцесса была назначена терапия цефазолином. Был взят забор материала после вскрытия и дренирования абсцесса. На 3-и сутки бактериолог сообщил информацию о значимом росте метициллинрезистентного стафилококка. Назначьте препарат, эффективный в данной ситуации.

Алгоритм ответа

Необходимо назначить пациенту ванкомицин.

3. Больной М., 10 лет, находится в стационаре получая лечение по поводу двухсторонней нозокомиальной пневмонии. В течение 10 дней получал гентамицин (в/в капельно, 100 мг x 3 р/сут) без выраженного эффекта; на 11-й день к терапии добавлен ванкомицин (1 г x 2 р/сут). На 15-сутки отмечено ухудшение состояния: отеки, снижение диуреза, повышение уровня креатинина крови.

- Каким состоянием может быть обусловлено появление подобных симптомов?
- Чем с наибольшей вероятностью могло быть вызвано данное состояние? Что стало ошибкой в плане терапии? Как следует оценить режим использования гентамицина?
- Каким путем допустимо введение ванкомицина? Какие реакции возможны при его введении, и каковы меры их предотвращения и лечения?

Алгоритм ответа:

Симптомы соответствуют поражению почек с развитием почечной недостаточности. Данное НПР вероятно связано с совместным использованием гентамицина и ванкомицина – оба препарата имеют нефротоксическое действие. Ошибочным было одновременное назначение (не отменен, несмотря на отсутствие эффекта, гентамицин). 3-хкратное введение гентамицина нежелательно; предпочтительно введение суточной дозы каждые 24 часа. Ванкомицин вводится только внутривенно капельно. Возможно появление вседозаллергической реакции («синдром красного человека») с гиперемией кожи и зудом. Реакция появляется при чрезмерно быстром введении препарата (рекомендуется длительность инфузии не менее 40 минут), купируется введением антигистаминных средств.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. У больной Т., 16 лет, диагностирован подострый бактериальный эндокардит (ПБЭ)

- 1) Первым мероприятием должно быть?
- 2) Чаще всего вызывает ПБЭ?
- 3) Чем проводить лечение до установления природы возбудителя?)
- 4) В каком проценте эта комбинация эффективна при ПБЭ?
- 5) Какова общая длительность антибиотикотерапии?

2. Перечислите антибактериальные препараты, противопоказанные в детском возрасте.

3. Пациентке 18 лет, страдающей железодефицитной анемией, принимающей железа сульфат 320 мг 2 раза в сутки внутрь, в связи с обострением хронического пиелостита, назначен ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в сутки внутрь. Пациентка принимала оба



препарата одновременно. Через 5 дней приема ципрофлоксацина сохраняется субфебрильная лихорадка, поллакиурия, в клиническом анализе мочи сохраняется лейкоцитурия, бактериурия. По данным бактериологического анализа мочи выделена *Escherichia coli* в титре 10^7 , чувствительная к ципрофлоксацину.

- 1.Какая наиболее вероятная причина не эффективности терапии ципрофлоксацином?
- 2.Каков тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия?
- 3.Как можно было бы избежать данного межлекарственного взаимодействия?
- 4.Какие еще лекарственные средства могут взаимодействовать с ципрофлоксацином по подобному механизму? 5.Предложите дальнейшую тактику ведения пациентки.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Какой из перечисленных препаратов является типичным представителем группы антибиотиков-макролидов?

- 1 пенициллин
- 2 гентамицин
- 3 тетрациклин
- 4 эритромицин**
- 5 рифампицин

2. Антибиотики в малых дозах (выберите ПРАВИЛЬНОЕ утверждение):

- 1 обладают иммуностимулирующим действием
- 2 это способ профилактики осложнений при вирусных инфекциях
- 3 способствуют развитию резистентности бактерий**

3. Синтез белка на рибосомах нарушают:

Рифампицин.

Цефалоспорины.

Аминогликозиды.

Макролиды.

Левомецетин.

Тетрациклины.

Ванкомицин.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 187 -</p>
--	---	---	----------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология противовирусных и иммуотропных лекарственных средств».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

освоение основных принципов рациональной фармакотерапии заболеваний вирусной этиологии, применение иммуномодуляторов в педиатрической практике.

Часть 1. КФ противовирусных препаратов, клинико-фармакологические подходы к терапии различных вирусных инфекций у детей

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Вирусные инфекции являются серьезной проблемой в медицине и в обществе в целом. Едва ли не каждый человек ежегодно переносит ОРВИ. Столь высокая заболеваемость ассоциируется со значительными экономическими потерями, прежде всего за счет большого числа нетрудоспособных пациентов. Другой проблемой является тот факт, что практически любой человек считает себя знатоком лечения ОРВИ, что в конечном итоге приводит к огромному числу ошибок и нежелательных явлений, сопровождающих терапию. Другие вирусные инфекции (грипп, гепатиты, СПИД и др) значительно влияют на качество жизни человека и могут являться причиной серьезных осложнений и даже смерти пациентов. В связи с этим, является необходимым приобретение знаний о рациональной фармакотерапии вирусных заболеваний с позиций доказательной медицины.

Противовирусные препараты — это соединения природного или синтетического происхождения, применяющиеся для лечения и профилактики вирусных инфекций. Действие многих из них избирательно направлено на разные стадии развития вирусной инфекции и жизненного цикла вирусов.

В настоящее время известно более 500 вирусов, возбудителей заболеваний человека.

Вирусы содержат одно- или двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) или дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), заключенную в белковую оболочку — капсид. У некоторых из них есть и внешняя оболочка из липопротеинов. Многие вирусы содержат ферменты или гены, обеспечивающие репродукцию в клетке-хозяине. В отличие от бактерий, у вирусов нет собственного обмена веществ, поэтому они используют метаболические пути клетки-хозяина.

Основные механизмы действия противовирусных препаратов

На стадии заражения вирус адсорбируется на клеточной мембране и проникает в клетку. В этот период применяются препараты, нарушающие этот процесс: растворимые ложные рецепторы, антитела к мембранным рецепторам, ингибиторы слияния вируса с клеточной мембраной.

На стадии пенетрации вируса, когда происходит депротенинизация вириона и «раздевание» нуклеопротеида, эффективны блокаторы ионных каналов и стабилизаторы капсида.

На следующем этапе начинается внутриклеточный синтез вирусных компонентов. На этом этапе эффективны ингибиторы вирусных ДНК-полимераз, РНК-полимераз, обратной транскриптазы, геликазы, праймазы, интегразы. На трансляцию вирусных белков действуют интерфероны, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и ингибиторы регуляторных белков, которые активно воздействует на сборку вируса.

Заключительный этап репликационного цикла включает выход дочерних вирионов из клетки и гибель инфицированной клетки-хозяина. На этом этапе эффективны ингибиторы нейраминидазы, противовирусные антитела и цитотоксические лимфоциты.



ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Эпидемиология гриппа.

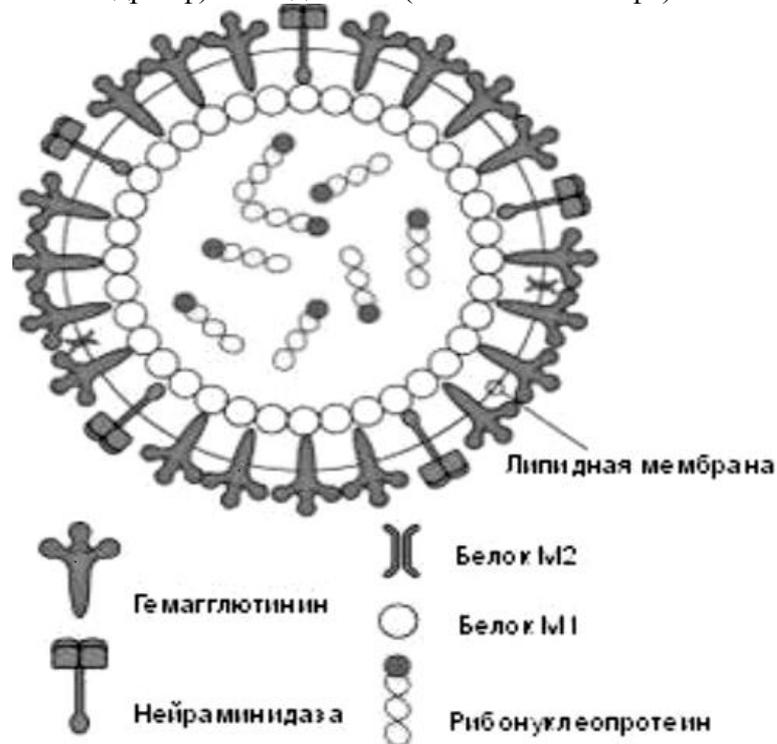
Острая вирусная инфекция, широко распространённая во всех странах мира. Встречается в любом возрасте, характерен ежегодный подъём заболеваемости в осенне-зимний период. Клиническая картина варьирует от лёгких случаев до тяжёлого быстро прогрессирующего заболевания с летальным исходом (3-5 млн. тяжёлых случаев в год, 250-500 тыс. летальных исходов по данным ВОЗ).

Возбудители – РНК-содержащие вирусы семейства ортамиксавирусов.

Различия антигенных свойств внутренних белков вириона обуславливают выделение 3-х типов вируса гриппа – А, В и С.

Тип нейраминидазы (16) и гемагглютинина (9) определяет серотип вируса (H1N1, H3N2 и т.д.).

Вирус гриппа А – высокая изменчивость поверхностных антигенов (Н и N), приводящая к эпидемиям (антигенный дрейф) и пандемиям (антигенный шифт).



Пандемии гриппа за последние 100 лет.

пандемии	годы	Подтип вируса	Кол-во смертельных исходов
«Испанка»	1918-1919	H1N1	50 млн.
Азиатский	1957	H2N2	2 млн.
Гонконгский	1968-1969	H3N2	1 млн.
«Свиной»	2009-2010	H1N1	Около 8 тыс.

Классификация противовирусных препаратов для лечения гриппа.

1. Блокаторы M2 каналов или адамантаны

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 189 -</p>
--	---	---	----------------

- амантадин, римантадин
- 2. Ингибиторы нейраминидазы
- оселтамивир, занамивир
- 3. Другие противовирусные препараты
- ингибиторы «слияния» (арбидол)
- Имидазолилэтанамиид пентандиовой кислоты (ингавирин)

Интерфероны/Индукторы интерферонов

Блокаторы M₂-каналов

Механизм действия: блокируют ионные M₂-каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Спектр активности

Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30%.

Ограничения. Высокая резистентность среди H3N2, отсутствие активности в отношении пандемического типа H1N1, не действует на вирус гриппа В.

Нежелательные реакции

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота.

ЦНС: при применении амантадина - у 14% пациентов, римантадина - у 3–6%: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Ингибиторы нейраминидазы

Механизм действия

Нейраминидаза (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Спектр активности

Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Ограничения.

Возможна резистентность среди сезонного H1N1 к осельтамивиру.

Нежелательные реакции

Занамивир

Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).

ЦНС: головная боль, головокружение.

Другие: синусит.

Осельтамивир

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.

Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Другие противовирусные препараты.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 190 -</p>
--	---	---	----------------

Арбидол.

Препарат группы индолов, сходен по структуре с индометацином.

Механизм противовирусного действия точно не установлен. Полагают, что препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Обладает также интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.

Спектр активности – вирусы гриппа А и В.

Проблемы с доказательной базой: небольшое количество рандомизируемых контролируемых исследований (Россия, Китай). Большинство публикаций – российские, отсутствие в открытом доступе протоколов исследований.

Ингавирин.

Действующее вещество - имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты

Противовирусное действие – снижение репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро

Спектр активности – действует на вирусы гриппа А и В (в т.ч. H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), респираторно-синтициальный вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы.

Иммуномодулирующее действие на продукцию и функциональную активность интерферонов.

Противовоспалительное действие – снижение продукции провоспалительных цитокинов и активности миелопероксидазы.

Рекомендован для лечение гриппа типа А и В, ОРВИ у взрослых.

Проблемы с доказательной базой: небольшое количество исследований; при исследовании *in vitro* противовирусное действие наблюдалось в дозах, многократно превышающих концентрацию препарата в сыворотке крови.

Показания к назначению противовирусных препаратов при гриппе.

-Вероятный или подтверждённый диагноз.

-Госпитализация, связанная с гриппом.

-Тяжёлое, осложнённое течение, быстрое прогрессирование симптомов болезни.

-Амбулаторные пациенты с высоким риском болезни.

Цели терапии: уменьшение продолжительности симптомов на 1-2 дня, уменьшение числа госпитализаций и развития осложнений (пневмонии), снижение тяжести заболевания и летальности у госпитализированных пациентов.

Лечение должно начинаться в как можно более ранние сроки с момента появления симптомов (≤48 ч).

Факторы риска осложнений и неблагоприятного прогноза при гриппе.

-Возраст до 2 лет и старше 65.

-Хронические заболевания дыхательной (в т.ч. бронхиальная астма), сердечно-сосудистой системы, печени, почек, эндокринной системы (в т.ч. сахарный диабет), системы крови, неврологические нарушения.

-Иммуносупрессия, в т.ч. связанная с приёмом ЛС и ВИЧ.

-Беременность и послеродовый период.

-Пациенты до 19 лет, получающие длительно аспирин.

-Ожирение (ИМТ ≥40).

-Резиденты домов престарелых/учреждений длительного ухода.



Показания к профилактическому применению противовирусных ЛС.

Профилактика после контакта:

- Рутинно не рекомендуется.
- Группы для профилактики (длительность 7-10 дней): высокий риск осложнений гриппа и невозможности иного способа защиты, лица с выраженной иммуносупрессией, лица, находящиеся в домах длительного ухода.

Профилактика среди неконтактных лиц:

- Только пациенты с очень высоким риском осложнений гриппа и невозможности иного способа защиты, проводится в течение всего периода повышенного риска.

Основная профилактика – ЕЖЕГОДНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ!

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Клиническое значение семейства вирусов герпеса.

Семейство ДНК-содержащих вирусов.

№	Тип	Клинические проявления
1	Вирус простого герпеса человека 1 типа	Орофасциальный герпес Генитальный герпес (реже) Герпетический энцефалит
2	Вирус простого герпеса человека 2 типа	Генитальный герпес Орофасциальный герпес (реже) Неонатальный герпес
3	Вирус ветряной оспы	Ветряная оспа Опоясывающий лишай
4	Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз Лимфома Беркитта Лимфомы ЦНС у больных иммунодефицитом и др.
5	Цитомегаловирус (ЦМВ)	ЦМВ инфекция (перинатальная инфекция, поражение паренхиматозных органов - гепатит, лимф. узлов, слюнных желез и др.)
6	Розеоловирус	Экзантема (детская розеола)
7	Розеоловирус	Синдром хронической усталости
8	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши	Саркома Капоши

Классификация противогерпетических препаратов.

-Аналоги нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, пенциклавир, фамцикловир, ганцикловир (цитомегаловирус).

-Тромантадин.

-Фоскарнет.

-Интерфероны/индукторы интерферонов.

Аналоги нуклеозидов

Механизм действия

Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира - ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 192 -</p>
--	---	---	----------------

герпеса. Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках.

Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Пенцикловир имеет длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 ч), что значительно выше, чем у ацикловира (менее 1 ч). Но он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир.

В целом, три препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) при приеме внутрь имеют сравнимую клиническую эффективность.

Ганцикловир по структуре, метаболизму и механизму действия очень близок к ацикловиру, но значительно более токсичен. В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Для индукции эффекта при ЦМВ ретините ганцикловир применяется в/в, для поддерживающей терапии - внутрь. В зарубежных странах также имеется специальная лекарственная форма в виде внутриглазных имплантатов, которая применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом.

Спектр активности

Наиболее чувствительны к ацикловиру ВПГ 1 и 2 типа. Вирус varicella-zoster более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа. Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении к ВПГ 1 и 2 типа и вируса varicella-zoster.

Резистентность к противогерпетическим препаратам является редким явлением, особенно у пациентов с нормальным иммунитетом. Ацикловирорезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%. Следует учитывать, что ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру.

В этом случае препаратом выбора является **фоскарнет**

Фоскарнет образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и МВ.

Главное клиническое значение ганцикловира заключается в действии на ЦМВ.

Тромантадин

Тромантадин является производным амантадина, применяющегося для терапии гриппа. Противовирусное действие обусловлено торможением репликации герпесвирусов.

В настоящее время вместо тромантадина применяют более активные препараты из группы ациклических нуклеозидов (ацикловир и др.).

Показания

Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:

- инфекции кожи и слизистых оболочек;
- офтальмогерпес (только ацикловир);
- генитальный герпес;
- герпетический энцефалит;
- неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:

- опоясывающий лишай;
- ветряная оспа;
- пневмония;



-энцефалит.

Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек (ацикловир, валацикловир).

Нежелательные реакции

Ацикловир, как правило, хорошо переносится пациентами, НР развиваются редко.

Местные: жжение при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении; флебит при в/в введении.

Системные:

-ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

-ЦНС: у 1–4% пациентов при в/в введении ацикловира отмечаются заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 сут лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения. Факторы риска: почечная недостаточность, сопутствующее применение других нейротоксичных препаратов, интерферона, метотрексата.

-Почки: вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией. Факторы риска: детский возраст, быстрое в/в введение, большие дозы, высокие концентрации ацикловира в плазме, обезвоживание, заболевания почек, сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина). Меры профилактики: обильное питье. Меры помощи: отмена препарата, инфузионная терапия.

-Другие: головная боль, головокружение (чаще у пожилых людей).

Валацикловир по переносимости близок к ацикловиру для перорального приема. Особенностью являются редкие случаи развития тромботической микроангиопатии у пациентов с иммуносупрессией (больные СПИДом, онкологические пациенты), получающих множественную фармакотерапию.

По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми НР являются головная боль и тошнота.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Классификация ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 1994 г.):

- инкубационный период;
- острая ВИЧ-инфекция;
- асимптомная или латентная стадия;
- персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
- пре-СПИД или СПИД-ассоциированный комплекс;
- СПИД.

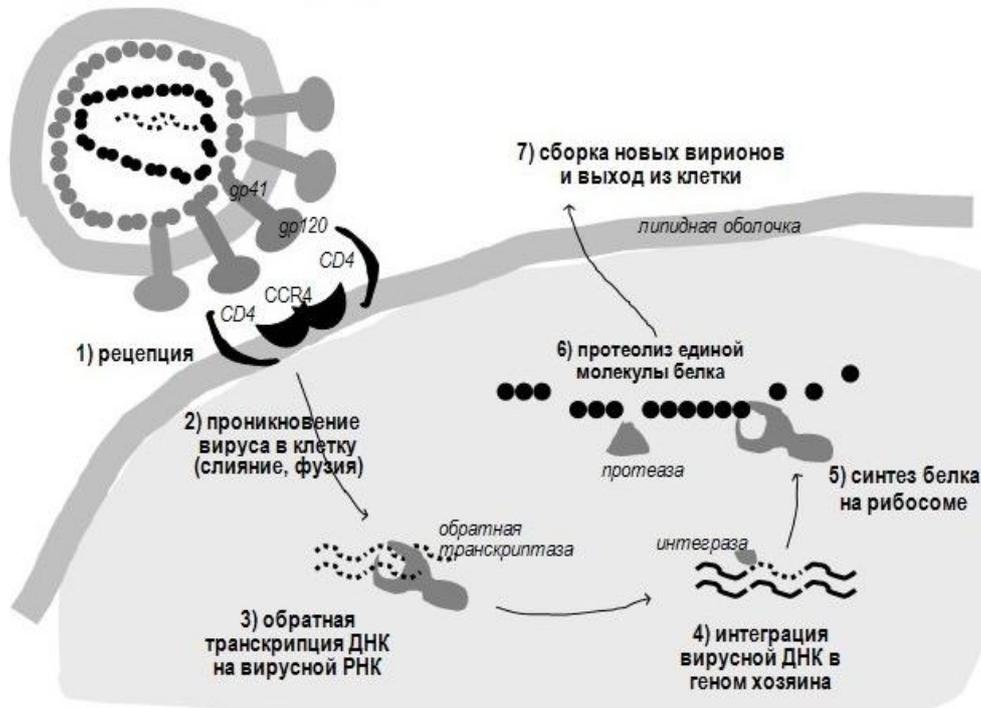
Иммунологические стадии:

Иммунологическая стадия	CD4 лимфоциты, %		CD4 лимфоциты, клеток/мкл
	≤ 12 мес	> 13 мес	≥ 6 лет, взрослые
1. Отсутствие иммуносупрессии	≥ 30	≥ 25	≥ 500
2. Легкая иммуносупрессия	25-29	20-24	350-500
3. Умеренная иммуносупрессия	20-24	15-19	200-350
4. Выраженная иммуносупрессия	< 20	< 15	< 200



Жизненный цикл ВИЧ и мишени действия АРВ препаратов.

К настоящему времени достаточно полно изучен жизненный цикл ВИЧ, определены его ключевые этапы и потенциальные мишени для действия АРВ препаратов.



Доступные препараты воздействуют на несколько различных этапов репликации ВИЧ (проникновение, синтез белка и протеолиз белка), что позволяет при их комплексном применении достигать длительного подавления вирусной репликации.

Классификация и механизм действия.

1. Ингибиторы слияния/ инфузии блокируют связывание и проникновение ВИЧ-1 в клетку хозяина (этап 1 и 2).

А. Ингибиторы gp41: Инфувиртид специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реорганизацию, блокирует проникновение вируса внутрь клетки. Не требует внутриклеточной активации.

Б. Ингибиторы рецепторов CCR5: Маравирок принадлежит к классу препаратов — антагонистов хемокиновых рецепторов CCR5. Рецептор CCR5 клетки-мишени необходим для связывания ВИЧ с клеткой и для проникновения вируса внутрь клетки. Маравирок селективно связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, предотвращая проникновение ВИЧ-1, тропного к данным рецепторам, внутрь клетки.

2. Ингибиторы обратной транскриптазы (этап 3).

А. Нуклеозидные ингибиторы:

- аналоги тимидина (зидовудин (1-й в мире!), фосфазид, ставудин)
- аналог аденина (диданозин)
- аналоги цитидина (зальцитабин, ламивудин)
- аналог гуанина (абакавир).

Нуклеотидные ингибиторы: аналог аденозина монофосфата (тенофовир)



Встраивание аналога в нуклеотидную цепь вместо нуклеозида/нуклеотида блокирует её дальнейшую сборку, так как не содержит групп, необходимых для образования связей в составе нуклеиновой кислоты.

Б. Ненуклеозидные ингибиторы

1-е поколение (невирапин, лозинавир, делавирдин)

2-е поколение (диарилпиримидин, лерсивирин)

Невирапин: Препарат связывает гидрофобные фрагменты молекулы фермента. Штаммы ВИЧ, устойчивые к нуклеозидным ингибиторам, не обладают перекрёстной резистентностью к этому препарату.

Ламивудин также используется для лечения вирусного **гепатита В** в более низких дозах.

3. Ингибиторы интегразы (ралтегравир, элвитегравир) (этап 4).

Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Не включенные в ДНК человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных частиц, вследствие чего происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вирусной инфекции в организме.

4. Ингибиторы созревания (бевиримат) (этап 7)

Так называемые ингибиторы созревания угнетают репликацию ВИЧ на очень поздней стадии жизненного цикла вируса, т. е. на стадии отпочковывания или созревания новых вирионов. Бевиримат ингибирует отпочковывание или созревание новых вирионов путем блокирования превращения прекурсора капсида (p25) в зрелый капсидный белок (p24). Это препятствует образованию вирусных частиц, способных заражать другие клетки.

5. Ингибиторы вирусных протеаз (этап 6).

1-е поколение (фозампренавир, лопинавир, нелфинавир)

2-е поколение (атазанавир, дарунавир, типранавир)

Ингибируют протеазу ВИЧ, которая необходима для расщепления полипептидных прекурсоров, необходимых для репликации вируса.

6. Комбинированные препараты.

Ламивудин/зидовудин

Эмтрицитабин/тенофовир/эфавиренц

Абакавир/ламивудин/зидовудин

и др.

Одной из проблем подавления ВИЧ является его высокая мутагенность, то есть способность варьировать свою РНК и таким образом вырабатывать жизнеспособные мутации даже в неблагоприятных условиях. Основой высокоактивной антиретровирусной терапии является метод применения трёх препаратов одновременно для подавления различных стадий развития вируса. До разработки тритерапии использовался лишь один препарат (первоначально это был зидовудин), к которому вирус быстро приспосабливался. Применение трёх препаратов позволяет эффективно подавлять не только имеющуюся в организме разновидность вируса, но и его естественные мутации.

Комбинация препаратов собирается из трёх или четырёх компонентов.



Вирус может выработать устойчивость к определенному препарату, если он принимается нерегулярно или в недостаточных дозах. Такую устойчивость принято называть резистентностью. Существуют штаммы (разновидности) вируса, резистентные к препаратам того или иного класса; мутации резистентности постепенно накапливаются — резистентные штаммы становятся более распространёнными. Если пациент инфицирован штаммом ВИЧ, устойчивым по отношению к препаратам нескольких классов, подобрать эффективный вариант ВААРТ и тем самым отложить наступление стадии СПИДа становится очень затруднительным.

Тритерапия требует чёткого соблюдения графика приёма (в определённый час или за заданное время до или после еды). Нельзя пропускать приемы препаратов, нельзя принимать уменьшенные или увеличенные дозы в случае пропуска.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Клиническую фармакологию противогриппозных препаратов.
2. Клиническую фармакологию препаратов для лечения герпетической инфекции.
3. Клиническую фармакологию антиретровирусных препаратов.
4. Принципы рациональной фармакотерапии вирусных заболеваний у детей

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении вирусных заболеваний в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Грипп. Эпидемиология гриппа. Патогенез, основные симптомы и принципы диагностики.
2. Классификация противогриппозных препаратов, фармакодинамика, фармакокинетика, особенности применения, побочные эффекты.
3. Герпес. Классификация. Клиника. Клиническая фармакология противогерпетических препаратов.
4. Вирус иммунодефицита человека. Патогенез, эпидемиология СПИДа. Классификация антиретровирусных препаратов. Особенности профилактики и лечения ВИЧ инфекции.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа на сайте <http://www.antibiotic.ru/> по разделам: противовирусные и противогрибковые препараты.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:



ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ:

Пациент, 25 лет, обратился в поликлинику с жалобами на заложенность носа, першение в горле, повышенную слабость. Указанные явления стали беспокоить со вчерашнего вечера. Какое состояние можно диагностировать у больного? Терапию какими препаратами можно порекомендовать? Следует ли назначать антибактериальные препараты?

Алгоритм ответа:

1. У больного ОРВИ.
2. Возможна терапия ЛС, уменьшающими отечность слизистой оболочки носа (антигистаминные препараты-супрастин, тавегил), полоскание горла (стопангин), противокашлевыми средствами (бромгексин).
3. Антибиотики назначать не нужно, поскольку у больного неосложненная вирусная инфекция легкого течения.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА:

Задача 1

Больная Р., 31 год, обратилась к врачу с жалобами на слабость, головную боль, тошноту, тяжесть и эпигастральной области, двукратную рвоту, отсутствие аппетита, высокую температуру (38°C), темную окраску мочи. Считает себя больной 4-й день. Из анамнеза известно, что больная работает продавцом на овощном рынке, правила гигиены соблюдает не всегда, иногда ест немытые фрукты. За последние полгода парентеральных вмешательств, посещений стоматолога, гинеколога не было. Замужем, внебрачные связи отрицает. Ранее гепатитом не болела.

С предварительным диагнозом «*Острый вирусный гепатит А*» госпитализирована. Порекорендуйте рациональную фармакотерапию.

Задача 2

Участковый педиатр был вызван к 8-летнему мальчику. Ребенок болен 2-й день. Заболел внезапно. Резко поднялась температура ($38,5^{\circ}\text{C}$), появились сильная головная боль, мышечные боли, общая слабость. На следующий день присоединился сухой кашель, першение в горле. Аппетит отсутствует. В его классе болеют несколько детей болят гриппом. Порекорендуйте рациональную фармакотерапию.

Задача 3

Больной К., 32 лет, поступил в терапевтическое отделение больницы по поводу пневмонии. В последние полгода он часто болеет: повторяется стоматит (молочница), периодически обостряется фурункулез и опоясывающий герпес. Больной сильно похудел, отмечает нарастающую слабость. Больной имел гомосексуальные связи в течение более 10 лет.

Результаты лабораторного исследования: *предварительный анализ на ВИЧ-инфекцию положительный* (ИФА), выявлена пневмоцистная природа пневмонии. Предварительный диагноз: ВИЧ-инфекция, порекорендуйте стартовую противовирусную терапию в случае подтверждения диагноза, проведите выбор антибактериального препарата для лечения пневмонии.

Задача 4

Женщина, 26 лет, поступила в роддом и родила ребенка весом 2 кг без признаков недоношенности. Во время беременности в женскую консультацию не обращалась. В роддоме матери и ребенку были сделаны анализы на ВИЧ, у обоих результат *положительный* (ИФА). При врачебном обследовании у женщины симптомов ВИЧ-инфекции не обнаружено, ребенок ослабленный. Какая терапия должна быть назначена матери и ребенку.



ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. К противогерпетическим препаратам относят все, кроме:
 - а) ацикловира;
 - б) фамцикловира;
 - в) ганцикловира;**
 - г) рибавирина.
2. К НПР ремантадина относят:
 - а) раздражительность;**
 - б) бессонницу;**
 - в) бронхоспазм.
3. Рибавирин используют при:
 - а) пневмонии у новорожденных;
 - б) тяжелом бронхолите;
 - в) геморрагической лихорадке с почечным синдромом
 - с) все перечисленное
4. Отметить препарат, подавляющий активность обратной транскриптазы ВИЧ:
 - А) ритонавир
 - Б) арбидол
 - В) диданозин**
 - Г) ламивудин
5. Отметить препарат, подавляющий вирусную протеазу ВИЧ:
 - А) ритонавир**
 - Б) арбидол
 - В) диданозин
 - Г) ламивудин
6. При каком заболевании применяют идоксуридин:
 - А) гриппе
 - Б) опоясывающем лишае
 - В) вирусном кератите**
 - Г) гепатите В
7. Указать препарат, ингибирующий вирусную нейраминидазу:
 - А) осельтамивир**
 - Б) ганцикловир
 - В) идоксуридин
 - Г) азидотимидин

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 199 -</p>
--	---	---	----------------

Часть 2. КФ иммуномодуляторов.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Препараты иммуноглобулинов (гамма-глобулинов)

Активные в иммунном отношении гамма-глобулиновые фракции иммунных сывороток или плазмы, содержащие специфические антитела.

Гамма-Глобулиновая фракция составляет не менее 97 % общего белка, основным активным компонентом в таких препаратах является IgG, в небольших концентрациях могут обнаруживаться IgM и IgA. Иммуноглобулины выделяют спиртовым осаждением из смеси большого числа (не менее 5000) сывороток, благодаря чему они содержат широкий спектр антител разнообразной специфичности, отражающий состояние коллективного иммунитета контингента доноров. Поэтому иммуноглобулины имеют несомненные преимущества перед сыворотками. Принципиальное значение для получения высококачественных препаратов иммуноглобулинов имеет очистка от балластных компонентов. Это позволяет уменьшить вводимую дозу препарата и снизить его сенсибилизирующее действие на организм.

Механизмы действия препаратов иммуноглобулинов:

- а) восполняют недостающий спектр антител в организме и участвуют в нейтрализации бактерий, вирусов и токсических субстанций;
- б) активируют систему комплемента, способствуют элиминации циркулирующих иммунных комплексов и диссоциации отложений патологических иммунных комплексов;
- в) активируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, повышая эффективность иммунного фагоцитоза;
- г) активно воздействуют на некоторые звенья клеточного иммунитета: восстанавливают активность субпопуляции CD4+лимфоцитов, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов. При этом прекращается реакция системного воспаления.

Классификации препаратов иммуноглобулинов:

А. По специфичности:

Нормальный иммуноглобулин с общенаправленным влиянием (общий, неспецифический, противокоревой) — получают из донорской, плацентарной или абортной сыворотки. Он содержит антитела против возбудителей многих инфекционных заболеваний, образовавшихся как результат бытовой иммунизации, перенесенных заболеваний или вакцинаций. Используется для профилактики кори, гриппа, ВГА, полиомиелита, коклюша, эпидемического паротита, скарлатины, менингококковой инфекции.

Нормальный Ig для внутримышечного введения вводят глубоко в крупную мышцу, избегая попадания в кровеносный сосуд. Взрослым и детям старшего возраста в одно место инъекции вводят не более 5 мл, детям грудного и младшего возраста не более 1–3 мл препарата. Одновременно вводят не более 20 мл препарата.

Нормальный Ig для в/м введения используют для экстренной профилактики эпидпаротита, кори, полиомиелита, ВГА, краснухи, ветряной оспы, гриппа, менингококковой инфекции, коклюша у контактных лиц.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 200 -</p>
--	---	---	----------------

Нормальные Ig для внутривенного введения (например, интраглобин) в настоящее время применяются чаще, так как в/м инъекции не позволяют вводить нормальный иммуноглобулин в высоких дозах.

В связи с тем, что эффективные дозы препаратов иммуноглобулинов для в/в введения бывают достаточно велики, при их производстве используют усовершенствованные технологии (частичное расщепление протеолитическими ферментами, восстановление и алкилирование, дополнительные этапы хроматографической очистки). При этом важно, чтобы в препарате отсутствовали молекулярные агрегаты, которые способны вызвать активацию комплемента и внутрисосудистое свертывание крови у реципиентов. Преимущество получают те препараты иммуноглобулинов, при приготовлении которых была использована более надежная вирусинактивирующая технология.

Нормальные иммуноглобулины для в/в введения используют:

при первичных иммунодефицитах (X-сцепленной агаммаглобулинемии, тяжелом комбинированном иммунодефиците);

при идиопатической тромбоцитарной пурпуре;

при приобретенных иммунодефицитах (в т. ч. гемобластозах, СПИДе, при трансплантации органов), сопровождающихся рецидивирующими инфекциями;

при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани, системы крови, нервной системы;

для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, в т. ч. сепсиса;

для уменьшения числа случаев послеоперационных инфекционных осложнений.

Нормальные иммуноглобулины не эффективны при частых острых респираторных и аллергических заболеваниях, а также бронхиальной астме.

Препараты, содержащие высокие концентрации отдельных классов иммуноглобулинов:

а) препараты, обогащенные IgG (сандоглобулин, октагам, эндоглобулин). Выбирать препарат иммуноглобулина необходимо не только по наличию в нем титров антител к инфекционным агентам, но и по иммунохимическому составу. Распределение антител по субклассам IgG меняется с возрастом: антитела к бактериальным антигенам в первые годы жизни принадлежат, в основном, к IgG1, в последующем заменяются IgG2, обладающими более сильным аффинитетом. По способности организма осуществлять иммунный ответ за счет синтеза IgG2 судят о степени зрелости иммунной системы.

Если в препаратах иммуноглобулина снижение содержания IgG1

и IgG3 может быть допущено в силу замены их антителами других субклассов IgG, то относительный дефицит незаменимого IgG2 недопустим. Поэтому при подборе препаратов иммуноглобулина необходимо отбирать обогащенные по IgG2;

б) препараты, обогащенные IgM (пентаглобин). За счет дополнительно введенного IgM пентаглобин обладает мощным антитоксическим эффектом. Эндо- и экзотоксины эффективно нейтрализуются IgM, благодаря его уникальной структуре, содержащей сразу 5 F(ab)2-фрагментов. 5 Fc-фрагментов IgM более мощно, чем IgG, активируют комплемент, усиливают фагоцитоз, что ведет к более быстрой элиминации бактерий и нейтрализации токсинов и провоспалительных цитокинов, способных вызвать иммунологический паралич. Пентаглобин синергично действует с антибиотиками, эффективно ингибирует стрептококковый

суперантиген. Сравнительно со стандартным препаратом гамма-глобулина пентаглобин более эффективен при лечении сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями;

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 201 -</p>
--	---	---	----------------

в) препараты, обогащенные IgA (чигаин и КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат)). Они используются для местной заместительной терапии у часто и длительно болеющих пациентов, у новорожденных с нарушениями локального иммунитета и при дефиците секреторного IgA. Чигаин используется местно для обработки слизистой полости рта и носа. КИП используется перорально при лечении дисбактериозов кишечника.

Специфические иммуноглобулины применяют для профилактики и лечения конкретных инфекций. Их получают из иммунных гомологичных сывороток и стандартизируют по титру антител к антигенам соответствующего возбудителя.

Специфические иммуноглобулины наиболее эффективны при введении сразу после заражения бешенством, столбняком, стафилококковой инфекцией, сибирской язвой, лептоспирозом.

Гепатек предназначен для экстренной профилактики ВГВ. Его применяют в случае возможного инфицирования ВГВ, если пострадавший имеет титр антиНВs-Ат < 10 МЕ/мл. Цитотект содержит высокие титры антител против цитомегаловируса и других герпесвирусов. При лечении цитомегаловирусной инфекции для достижения равного результата достаточно использовать в 4 раза меньше цитотефта по сравнению с обычным препаратом гамма-глобулина.

Противостафилококковый иммуноглобулин особенно эффективен при септическом течении заболеваний и при лечении стафилококковой инфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами.

В акушерской практике антирезусный иммуноглобулин используется для профилактики резус-конфликта у резуснегативных рожениц.

Б. По способу получения:

Гомологичные (аллогенные) — получают из гомологичных сывороток: противокоревой, противогриппозный, антирабический, противостолбнячный, противостафилококковый, противосибиреязвенный, противочумный, противокклюшный иммуноглобулины.

Гетерологичные (ксеногенные) — получают из гетерологичных сывороток: противосибиреязвенный, противолептоспирозный, противосинегнойный, против клещевого энцефалита, антирабический иммуноглобулины.

В. По способу введения:

для внутримышечного введения;

для внутривенного введения.

Интерфероны.

Интерфероны – это особая группа белков, которые продуцируются клетками иммунной системы у большинства животных и человека.

Препараты интерферонов классифицируют по типу активного компонента альфа, бета и гамма:

Интерферон -α выделяется белыми кровяными клетками (лейкоцитами Т и В).

Интерферон -β выделяется фибробластами, **интерферон -γ** продуцируется Т-клетками и естественными киллерами.

По способу получения интерфероны делятся на:

а) природные:

Интерферон альфа, интерферон бета, интерферон альфаN1;

б) рекомбинантные:

Интерферон альфа2а, интерферон альфа2β, интерферон беталb.

Природные интерфероны получают в культуре клеток лейкоцитов донорской крови (в культуре лимфобластоидных и других клеток) под воздействием вируса индуктора.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 202 -</p>
--	---	---	----------------

Рекомбинантные интерфероны получают генноинженерным методом путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в своем генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена интерферона человека.

По способу доставки препараты интерферона делятся на:

- Инъекционные растворы
- Лиофилизированные формы
- Глазные капли и пленки
- Ректальные и вагинальные лекарственные формы – суппозитории (отечественный препарат виферон), микроклизмы
- Мази, дерматологические гели
- Аэрозоли
- Пероральные растворы
- Таблетированные пероральные формы (энтальферон)
- Имплантаты
- Липосомы

Интерфероны оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Как противовирусные средства препараты интерферона наиболее активны при лечении герпетических заболеваний глаз (местно в виде капель, субконъюнктивально), простого герпеса с локализацией на коже, слизистых оболочках и гениталиях, опоясывающего лишая (местно в виде мази на гидрогелевой основе), острого и хронического вирусного гепатита В и С (парентерально, ректально в суппозиториях), при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (интраназально в форме капель).

При ВИЧ инфекции препараты рекомбинантного интерферона нормализуют иммунологические параметры, снижают остроту течения заболевания более чем в 50% случаев, вызывают уменьшение уровня вiremии и содержания сывороточных маркеров заболевания. При СПИДе проводят комбинированную терапию с азидотимидином.

Противоопухолевое действие препаратов интерферона связано с антипролиферативным эффектом и стимуляцией активности естественных киллеров. Как противоопухолевые средства применяются интерферон альфа, интерферон альфа 2а, интерферон альфа —2б, интерферон альфа N1, интерферон бета.

В качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе применяется интерферон бета1b.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Показания к назначению и выбор иммуномодулятора в педиатрической практике

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС иммуномодуляторы в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения иммуномодуляторов.



ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Интерфероны, классификация, показания, НПР.
2. Классификация индукторов синтеза интерферона, фармакодинамика, фармакокинетика, особенности применения, побочные эффекты.
3. Иммуномодуляторы микробного происхождения. Классификация. Фармакокинетика, фармакодинамика, показания к применению, НПР.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Определить рекомбинантный интерферон:

А) ферон

Б) реаферон

В) виллферон

Г)эгиферон

2. К методам иммуннокоррекции относятся все, кроме:

А) трансплантация органов и тканей иммунной системы

Б) коррекция гормонами и медиаторами иммунной системы

В) иммунофармакологическая коррекция

Г)генная инженерия

Д) антибактериальная терапия

3. К экзогенным иммуномодуляторам относятся:

а) вакцина БЦЖ

б) интерлейкины

в) интерфероны

г) полипептиды

д) высокомолекулярные соединения

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 204 -</p>
--	---	---	----------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения у детей».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

освоение основных принципов рациональной фармакотерапии заболеваний органов ЖКТ у детей.

Часть 1. КФ антисекреторных препаратов и гастропротекторов.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыва 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Заболевания органов ЖКТ, одни из самых распространенных у человека. В клинической практике врачи любой специальности достаточно часто сталкиваются с пациентами, предъявляющими жалобы на диспепсические расстройства, что требует грамотного подхода к диагностике и выбору эффективной терапии.

Клиническая фармакология препаратов, снижающих активность кислотно-пептического фактора

Для препаратов этой группы характерны антацидный эффект (связывание свободной соляной кислоты в просвете пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки) или блокада секреции соляной кислоты.

Классификация

- Препараты, нейтрализующие соляную кислоту, находящуюся в просвете желудка, - антациды:
 - системного действия - натрия гидрокарбонат, натрия цитрат;
 - местного действия - магнезия гидроксид, магнезия карбонат, магнезия трисиликат, алюминия оксид.
- Препараты, предотвращающие образование соляной кислоты в желудке, - блокаторы рецепторов на поверхности париетальных клеток:
 - м₁-холиноблокаторы;
 - блокаторы H₂-рецепторов;
 - блокаторы гастриновых рецепторов (в клинической практике пока не применяются);
 - блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы (протонной помпы) париетальных клеток.
- Препараты, усиливающие резистентность слизистых оболочек к механическому и химическому повреждению (гастропротекторы):
 - пленкообразующие препараты;
 - цитопротекторы.
- Альгинаты - препараты, защищающие слизистую оболочку пищевода от действия соляной кислоты.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТАЦИДОВ

Антациды - группа препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка путем химического взаимодействия с соляной кислотой. Требования, предъявляемые к антацидам, сводятся к быстрому взаимодействию с кислотой, симптоматическому эффекту (купирование боли, изжоги), способности связывать большой объем кислоты для подавления протеазной активности желудочного сока и снижения сброса кислоты в двенадцатиперстную кишку.

Наиболее распространенной классификацией антацидных ЛС считают деление на препараты системного и местного действия:

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 205 -</p>
--	---	---	----------------

- к препаратам системного действия относят всасывающиеся гидрокарбонат натрия, натрия цитрат;

- к препаратам местного действия - невсасывающиеся соединения алюминия, магния (оптимизируют антацидный эффект соединений алюминия, снижают их констипационный эффект) - магния гидроксид, магния карбонат, трисиликат магния®, алюминия оксид.

Действие антацидов начинается очень быстро, но продолжительность их эффекта невелика: около 30 мин для наиболее распространенных алюминийсодержащих препаратов.

Натрия гидрокарбонат. Под действием этого препарата в желудке происходит необратимая реакция с образованием углекислоты. Достоинство препарата - мгновенная нейтрализация кислоты, но быстрое увеличение $pH > 7$ в сочетании с раздражающим действием углекислоты может вызвать вторичное повышение секреции по механизму секреторной отдачи. К тому же натрия гидрокарбонат реагирует с кислотой не полностью, и его оставшаяся часть всасывается и увеличивает щелочной резерв плазмы, что становится причиной системного действия этого антацида. Продолжительность защелачивания при применении натрия гидрокарбоната зависит от резервов кислотопродукции (времени восстановления исходного количества соляной кислоты после ее нейтрализации).

Алюминия оксид, алюминия фосфат. Входят в большинство гелео-образных лекарственных форм, обладают обволакивающими и адсорбирующими свойствами.

Гидроталцит (рутацид*, тальцид*) - вещество, имеющее кристаллическую слоисто-сетчатую структуру с низким содержанием алюминия, магния и высокой буферной емкостью. Высвобождение ионов алюминия и магния медленное, благодаря чему снижен риск их абсорбции и возникновения системных эффектов.

НЛР. Препараты кальция и алюминия вызывают запор, а препараты магния обладают послабляющим эффектом.

При длительном приеме алюминийсодержащих антацидов существует опасность их кумуляции (соединения алюминия при длительном применении в небольших количествах всасываются; может возникнуть алюминиевая интоксикация с нарушением функций паращитовидных желез, минерализацией костной ткани вследствие гибели фибробластов, нефропатией). Кроме того, алюминий- и магнийсодержащие антациды нарушают всасывание фосфора в ЖКТ, при этом в качестве компенсаторной реакции увеличивается резорбция кальция и фосфора из костной ткани. Могут развиваться анорексия, слабость, парестезии, судороги. Именно поэтому алюминийсодержащие антациды рекомендовано применять не более 2 нед.

При назначении кальция карбоната всасывается около 10%, что может приводить к гиперкальциемии. В ответ на гиперкальциемию снижается продукция паратгормона, задерживается экскреция фосфора, повышается растворимость фосфата кальция и возникает угроза кальцинации тканей и нефролитиаза (камней в почках).

При назначении активных нейтрализаторов (гидрокарбонат натрия) наблюдают «секреторную отдачу»: увеличение pH в антральном отделе ведет к реактивной секреции HCl и пепсина.

Взаимодействие с другими ЛС. Антациды снижают всасывание некоторых препаратов: диазепама, препаратов дигиталиса, глюко-кортикоидов и т.д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ M₁-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

В настоящее время неселективные м-холиноблокаторы при лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ применяют только в хирургической практике, что обусловлено высокой частотой НЛР. В терапевтической практике применяют препараты с селективным



действием на m_1 -подтип мускариновых рецепторов (m_1 -холинорецепторы) (пирен-зепин), которые расположены в нервных сплетениях желудка.

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается 20-30% принятой дозы препарата. Связь с белками плазмы составляет 10-12%. Максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 ч. Период полувыведения - 11 ч. Метаболизм пирензепина незначительный, около 10% выводится в неизменном виде с мочой, остальное с калом.

Фармакодинамика. M_1 -холиноблокаторы, блокируя холинорецепторы париетальных и гастринпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка, устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную¹, так и на стимулированную секрецию. Продукция желудочного

¹ Базальная секреция - секреция соляной кислоты в желудке, происходящая при отсутствии пищи, в отличие от стимулированной пищи.

сока снижается как по объему, так и по общему содержанию соляной кислоты, но кислотность сока изменяется меньше. Заметно изменяется и моторная функция ЖКТ: снижаются тонус, амплитуда и частота перистальтических сокращений, расслабляются сфинктеры. При совместном назначении усиливается действие антацидов и увеличивается продолжительность их действия. Объем и активность панкреатического сока также снижаются. Уменьшается секреция слизи и бикарбонатов.

НЛР. При длительном назначении в высоких дозах могут появляться некоторые признаки холинергической блокады (сухость во рту, нарушения аккомодации). Препарат хорошо растворим в воде, но не в липидах, и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, НЛР, связанные с его воздействием на ЦНС, встречаются редко.

21.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ

Выделяют три поколения H_2 -блокаторов, которые различаются по своей активности:

- I поколение - циметидин (в настоящее время в клинической практике не используется);

- II поколение - ранитидин;

- III поколение - фамотидин, низатидин®, роксатидин®. **Фармакокинетика.** При приеме внутрь блокаторы H_2 -рецепторов

полностью всасываются, активно трансформируются при первом прохождении через печень, из-за чего их биодоступность не достигает 100% (табл. 21-1).

Таблица 21-1. Некоторые фармакокинетические параметры блокаторов H_2 -рецепторов

Параметры	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Низатидин®
Биодоступность, %	60–70	40–60	40–45	75–100
T_{max} , ч	1–2	1–3	1–3,5	1–3
$T_{1/2}$, ч	1,7–2,5	2–3	2–3	1,2

Связь с белками плазмы крови составляет: циметидина - 20%, ранитидина - 15%, фамотидина - 15%.

Препараты выводятся преимущественно почками в неизменном виде. Суточную дозу циметидина делят на 1-4 приема. После

однократного приема эффект наступает через 20 мин и сохраняется на протяжении 4-6 ч. Продолжительность фармакодинамического эффекта ранитидина больше примерно в 2 раза, чем циметидина. Суточную дозу принимают однократно, или делят на 2 приема. Продолжительность антисекреторного эффекта фамотидина зависит от принятой дозы (например, при приеме 20, 40, 80 мг фамотидина антисекреторный эффект продолжается 12, 18 и 24 ч соответственно). Препарат принимают 1 раз в сутки. Продолжительность антисекреторного действия низатидина® соответствует таковой фамотидина.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 207 -</p>
--	---	---	----------------

Фармакодинамика. H₂-блокаторы не допускают эндогенный гиста-мин к местам связывания его со своими рецепторами. В результате подавляется базальная кислотная продукция, ночная секреция HCl, секреция, стимулированная пищей, гистамином, инсулином.

Клиническое применение H₂-блокаторов

Основные показания к назначению H₂-гистаминоблокаторов - различные кислотозависимые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, H₂-блокаторы применяют для профилактики поражения слизистой оболочки, обусловленной приемом НПВС, глюкокортикоидов и цитостатиков. Курсовое применение препаратов этой группы повышает образование простагландина E₂, обладающего цитопротективным эффектом, в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, снижает продукцию пепсина, но мало влияет на секрецию бикарбонатов. H₂-блокаторы мало влияют на моторику гастродуоденальной области и панкреатическую секрецию.

НЛР. Диарея, боли в мышцах, аллергические реакции (кожные высыпания), головная боль, головокружение, депрессия. Все H₂-блокаторы способны проникать через гематоэнцефалический барьер (иногда приводит к дезориентации, спутанности сознания). Препараты этой группы могут вызывать диспепсические расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови, циметидин - внутривеночный холестаза, желтуху, гепатит. Этот препарат также нарушает всасывание витамина B₁₂. H₂-рецепторы представлены и в других органах и тканях, это объясняет внежелудочное действие этих ЛС. Блокаторы H₂-рецепторов вытесняют тестостерон из мест его связывания и увеличивают его концентрацию в сыворотке (антиандрогенный эффект), способствуют уменьшению массы семенников и предстательной железы. При длительном применении в больших дозах наблюдаются нарушения либидо, потенции.

Препараты могут изменять уровень пролактина, вызывая гинекомастию. В больших дозах препараты блокируют H₂-рецепторы предсердий и могут провоцировать аритмии, при их применении могут возникать лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

При длительном приеме H₂-блокаторов развиваются адаптивные реакции в виде изменения плотности рецепторов и их средства к гистамину, следовательно, резкая отмена препаратов ведет к секреторной отдаче (синдрому отмены, «рикошету»), что может привести к рецидиву заболевания. Таким образом, перед отменой препаратов нужно постепенно снижать их дозу.

Взаимодействие H₂-блокаторов с другими ЛС. Циметидин в гепа-тоцитах способен связываться с ферментами, содержащими цитохром P-450, и угнетать микросомальную окислительную систему (ингибирует цитохромы CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), нарушая первую фазу биотрансформации некоторых ЛС в печени. В результате могут проявиться токсические эффекты непрямых антикоагулянтов, теофиллина, фенитоина, БАБ. Нельзя сочетать циметидин с диазе-памом, хлорзепидом*³ (он удлиняет период их полувыведения). Также циметидин не сочетается с цитостатиками и другими препаратами, вызывающими нейтропению. Ранитидин в меньшей степени влияет на функциональное состояние системы микросомального окисления, чем циметидин (ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 системы цитохрома P-450), не оказывает значительного влияния на фармакокинетические параметры других ЛС. Фамотидин практически не влияет на функциональное состояние системы микро-сомального окисления.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ



К этой фармакологической группе относят омепразол, лансопра-зол, пантопразол, эзомепразол (нексиум^{*}) и рабепразол (париет^{*}).

Ингибиторы протонной помпы неустойчивы в кислой среде просвета желудка, и эти препараты выпускают в виде кишечнорастворимых лекарственных форм: гранулы, заключенные в желатиновую капсулу (омепразол, лансопразол), или спрессованные в виде таблетки (эзо-мепразол), или таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (пантопразол, рабепразол). При попадании в просвет тонкой кишки с высокими значениями рН препараты высвобождаются из лекарственной формы и всасываются. При прохождении через печень образуются неактивные метаболиты, а неизменные молекулы проникают с системным кровотоком в различные органы и ткани и попадают в «ловушку» в секреторных канальцах париетальных клеток, имеющих наиболее низкие значения рН. Здесь ингибиторы протонной помпы протонируются, образуют катионные сульфенамиды, ковалентно и практически необратимо связывающиеся с SH-группами на внеклеточной части H⁺/K⁺-АТФазы. Кислотопродукция восстанавливается, когда в мембрану секреторных канальцев встраиваются новые молекулы фермента, следовательно, несмотря на достаточно быстрое исчезновение ингибиторов протонной помпы из плазмы крови, блокада образования HCl продолжается более 24 ч. Таким образом, продолжительность фармакодинамического эффекта этих препаратов значительно превышает время их нахождения в кровотоке.

Фармакокинетика. Омепразол, лансопразол, пантопразол и рабе-празол различаются по химическому строению и биодоступности (табл. 21-2). Их метаболизм происходит с помощью в основном CYP2C19 и в меньшей степени CYP3A4; для рабепразола доказано преимущество неэнзиматических механизмов биотрансформации. Так как при метаболизме образуются неактивные продукты, биодоступность будет тем выше, чем меньше метаболитов образуется. Эзомепразол - препарат, содержащий только S-изомер омепразола, который, в отличие от R-изомера, образует меньше неактивных метаболитов. Таким образом, биодоступность эзомепразола выше, чем рацемической смеси омепразола.

Таблица 21-2. Фармакокинетические параметры ингибиторов протонной помпы

Показатель	Омепра- зол	Эзомепра- зол	Лансопра- зол	Пантопра- зол	Рабепра- зол
Биодоступность, %	30–40	89–90	80–85	77	52
Связывание с бел- ками плазмы, %	95	97	97	98	96
C _{max} , ммоль/л	0,7	2,4	2,25	5,73	0,48
T _{max} , ч	1–3	1–3,5	1,2–2,1	2–4	3–5
T _{1/2} , ч	0,5–1	1,2–1,5	1,5–1,7	1–1,9	1–2
Экскреция поч- ками	77	80	33	71	90

Фармакодинамика. Ингибиторы протонной помпы блокируют конечное звено механизма желудочной кислотопродукции, - фермента H⁺ / K⁺-АТФазы. Таким образом, эффект препаратов не зависит от индивидуальной чувствительности H₂-, м-холиновых и других рецепторов на поверхности париетальных клеток.

Ингибиторы протонной помпы обладают выраженным угнетающим действием в отношении секреции соляной кислоты, как базаль-ной, так и ночной, стимулированной пищей, гистамином, холино-миметиками.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 209 -</p>
--	---	---	----------------

Все препараты этой группы обладают эрадикационной активностью в отношении *Relicobacter pylori*, благодаря своему бактериоста-тическому и антиуреазному действию. Монотерапия ингибиторами протонной помпы приводит к супрессии, но не к уничтожению инфекционного агента. Блокаторы протонной помпы считают обязательными компонентами большинства схем антихеликобактерной терапии хотя бы потому, что в кислой среде большинство антибактериальных препаратов неактивно.

Сведения о сравнении клинической эффективности ингибиторов протонной помпы противоречивы. Однако, по данным большинства источников, при применении препаратов в стандартных дозах омепразол (20 мг/сут), лансопразол (30 мг/сут) и пантопразол (40 мг/сут) обладают сопоставимой клинической эффективностью. Клиническую эффективность оценивают по времени, на протяжении которого удерживается внутрижелудочный рН >4, и по влиянию на репаративные процессы слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В то же время эффективность эзомепразола (20 мг/сут) и рабепразола (20 мг/сут) выше, чем эффективность омепразола, пантопразола и лансопра-зола.

НЛР. Обычно препараты этой группы хорошо переносятся. Наиболее частые жалобы пациентов, длительно получающих ингибиторы протонной помпы, - головная боль, головокружение, сухость во рту, тошнота, диарея или запор, аллергические реакции, различные варианты кожной сыпи. Могут появляться периферические отеки, увеличиваться активность печеночных трансаминаз, очень редко возникает лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агра-нулоцитоз, панцитопения, артралгия, миастения, миалгия, неврологические расстройства (галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, депрессия у ослабленных пациентов), токсический эпи-дермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия.

Взаимодействие с другими ЛС. Ингибиторы протонной помпы изменяют биодоступность препаратов, всасывание которых зависит от рН (например, солей железа). Возможные лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы связаны с тем, что в метаболизме омепразола, эзомепразо-ла, лансопразола, пантопразола участвуют изоферменты цитохрома Р-450 СYP2d9 и СYP3A4. Ингибитором СYP209 считают флувок-самин, индуктором - рифампицин. К ингибиторам СYP3A4 также относят кларитромицин, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, грейпфрутовый сок, к индукторам - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин. В то же время известно, что омепразол ингибирует СYP2d9. Доказано, что омепразол, эзо-мепразол и лансопразол снижают биодоступность кетоконазола, итраконазола, пролонгируют элиминацию варфарина, диазепам, фенитоина. Лансопразол снижает клиренс теофиллина. Клинически значимые взаимодействия с рабепразолом не описаны.

Антациды снижают абсорбцию лансопразола, для других ингибиторов протонной помпы этот вид взаимодействия не доказан.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под гастропротекцией понимают повышение устойчивости клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к агрессивным факторам, увеличение секреции защитной слизи, улучшение ее качественных характеристик, усиление секреции бикарбонатов, а также усиление микроциркуляции слизистой оболочки.

К гастропротективным средствам относят:

- пленкообразующие ЛС - препараты коллоидного висмута, сукральфат;

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 210 -</p>
--	---	---	----------------

- цитопротекторы - препараты простагландинов, нестероидные стимуляторы метаболических процессов (солкосерил), биогенные стимуляторы (экстракт алоэ жидкий, каланхоэ побегов сок, маточное молочко, прополис).

Препараты коллоидного висмута

В клинической практике применяют висмута субнитрат, висмута трикалия дицитрат (Де-нол^{*}).

Фармакокинетика. Биодоступность препаратов коллоидного висмута низкая. Всосавшаяся часть вещества медленно выводится с мочой (при интоксикациях период полувыведения висмута составляет 4-5 сут). Невсосавшаяся часть выводится с калом в форме сульфида.

В течение 30 мин до и после приема висмутсодержащих препаратов нельзя принимать антацидные средства и молоко.

Фармакодинамика. Препараты коллоидного висмута, растворяясь в желудочном соке, образуют коллоидный раствор, который реагирует с продуктами распада тканей в области язвы, в результате чего при pH <5 образуется прочная пленка, защищающая дефект от воздействия соляной кислоты и пепсина. Кроме того, они стимулируют продукцию простагландинов, секрецию слизи и бикарбонатов. Обладают бактерицидным эффектом в отношении *Helicobacter pylori*, хорошо saniруют слизистые оболочки.

НЛР. Препараты обычно хорошо переносятся, это обусловлено преимущественно местным действием. Из-за образования в кишечнике сульфида висмута стул может темнеть. Изредка отмечаются головная боль, головокружение, диарея. При длительном лечении в высоких дозах возможны резорбтивные эффекты (висмутовая энцефалопатия).

Взаимодействия с другими ЛС. Препараты коллоидного висмута уменьшают всасывание тетрациклина, препаратов железа. Эти ЛС с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противоподагрические средства, сахароснижающие препараты.

Сукральфат (Вентер^{*}) - комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид.

Фармакокинетика. Препарат обладает в основном местным действием и практически не всасывается (биодоступность составляет примерно 2%).

Фармакодинамика. Сукральфат в кислой среде (при pH <4) образует пастообразный полимер, обладающий очень высокой вязкостью. При его реакции с кислотой постепенно расходуется оксид алюминия, до тех пор, пока остатки октасульфата сахарозы полностью не освобождаются от Al³⁺. Образующийся полианион формирует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (особенно в некро-тизированных участках), создавая прочный защитный слой.

НЛР. При приеме препарата возможен запор.

Взаимодействия с другими ЛС. При необходимости можно сочетать сукральфат с антацидами, но следует помнить, что при связывании большего количества соляной кислоты сукральфат не образует защитной пленки. Не следует назначать этот препарат совместно с тетрациклинами (нарушается их всасывание).

Мизопростол - синтетический аналог простагландина E₁.

Фармакокинетика. Препарат всасывается в ЖКТ (биодоступность более 80%). Связывание с белками плазмы крови - 85%. Подвергается биотрансформации в печени с образованием фармакологически активной формы - мизопростоловой кислоты. Выводится почками (80%) и с желчью (15%).

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 211 -</p>
--	---	---	----------------

Фармакодинамика. Мизопростол повышает устойчивость к повреждению слизистой оболочки, предупреждая ее некроз, что связано с увеличением продукции слизи в желудке; усиливает секрецию бикарбонатов, способствует стабилизации слизистого барьера, улучшает микроциркуляцию, обладает незначительным антисекреторным эффектом (подавляет базальную, ночную и стимулированную секрецию). Мизопростол хорошо зарекомендовал себя как защитное средство при приеме препаратов, обладающих ульцерогенным эффектом (НПВС).

НЛР. Диарея, тошнота, рвота, метеоризм, боли в желудке, редко - кожная сыпь, отеки, сонливость, гипотония или гипертензия, кровотечения из половых путей.

Взаимодействия с другими ЛС. Антациды снижают биодоступность мизопростола, а магнийсодержащие антациды увеличивают риск развития диареи.

21.11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЛЬГИНАТОВ

Альгинаты - препараты, основным компонентом которых являются соли альгиновой кислоты. Альгиновая кислота и ее соли представляют собой полисахариды морских водорослей - молекулы D-маннуриновой и L-гулуриновой кислот, способных перекрестно сшиваться между собой и связывать ионы металлов.

Фармакодинамика. Альгинат натрия (Гевискон^{*}) - активный компонент препаратов группы альгинатов, в кислой среде желудка быстро образует вязкий, невсасываемый альгинатный гель. Путем образования углекислого газа из бикарбоната натрия, также входящего в состав препарата, альгинатный гель поднимается и удерживается на поверхности желудочного содержимого, образуя «альгинатный плот», имеющий нейтральные значения pH. Во время дуоденога-стрального рефлюкса вязкость «альгинатного плота» ограничивает продвижение содержимого желудка в пищевод и предотвращает контакт его эпителия с соляной кислотой. Таким образом, показанием к применению препаратов, содержащих альгинат натрия, можно считать ГЭРБ. Структура «плота» остается в желудке до 4 ч, в случае, если препарат принят через 30 мин после еды. **НЛР.** Не зарегистрировано.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Клиническую фармакологию антисекреторных средств (антацидов, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, блокаторов протонной помпы).
2. Клиническую фармакологию прокинетики и гастропротекторов.
3. Клиническую фармакологию слабительных средств, спазмолитиков, энтеросорбентов, пробиотиков, ветрогонных и пеногасящих средств, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты.
4. Принципы рациональной фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии, НПВС-гастропатии.

Студент должен уметь:

3. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении заболеваний ЖКТ в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
4. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС в терапии заболеваний пищеварительного тракта.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 212 -</p>
--	---	---	----------------

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты слабительных средств.
2. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты спазмолитиков.
3. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты энтеросорбентов.
4. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты пробиотиков и эубиотиков.
5. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты ветрогонных и пеногасящих средств.
6. Классификация, механизм действия, области применения, побочные эффекты препаратов урсодезоксихолиевой кислоты.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа в интернете сна сайте <http://www.gastroscan.ru/>

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Задача 1.

У больного, принимающего в течение 3 сут Де-Нол (висмута три-калия дицитрат) по поводу обострения язвенной болезни желудка, возникли рвота (рвотные массы содержали примесь черного цвета), жидкий черный стул 4 раза в сутки, общая слабость. При осмотре: кожные покровы бледные, ЧСС - 106 в минуту, АД в положении лежа - 90/50 мм рт. ст. Отмечается болезненность при пальпации живота в эпигастральной области. Что явилось причиной окрашивание стула в черный цвет у данного больного? Каковы ваши действия в отношении данного больного?

Алгоритм ответа:

Окрашивание кала в черный цвет в данном случае не связано с применением препарата висмута. У больного отмечены: бледность, тахикардия, артериальная гипотензия (признаки кровотечения), рвота цвета «кофейной гущи» (признак желудочно-кишечного кровотечения). Кровотечение может быть установлено и остановлено при ЭГДС. Должна быть экстренно вызвана бригада скорой помощи. Самостоятельные попытки лечения данного больного с отсрочкой введения ему плазмозамещающих растворов, установления источника и остановки кровотечения могут привести к смерти.

Задача 2.

Больная 65 лет обратилась к врачу с жалобами на боль в горле и за грудиной при глотании, изжогу. При ФГДС выявлена эрозия пищевода. При сборе анамнеза больной выяснилось, что год назад у нее был выявлен псориатический артрит, по поводу которого пациентка принимает дексаметазон по 0.5 мг 1 раз в день и для уменьшения болей в суставах диклофенак по 100 мг 1 раз в сутки. Каковы возможные осложнения (со стороны

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 213 -</p>
--	---	---	----------------

ЖКТ), механизм возникновения и препараты, применяемые для лечения данной патологии.

Алгоритм ответа:

Со стороны ЖКТ длительное применение НПВС может привести к развитию НПВП-индуцированной гастропатии. Вследствие снижения секреции слизи, уменьшения синтеза бикарбонатов, защитных простагландинов, связанные с ингибированием ЦОГ1. Наиболее адекватная терапия представлена назначением ингибиторов протонной помпы (омепразол, рабепразол, лансопразол) в стандартной дозе, либо препаратов-аналогов ПП E (мизопростол), на фоне отмены НПВС.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

1. Больной, подросток 17 лет, в течении полугода получает медикаментозное лечение по поводу язвенной болезни желудка, включающее ежедневный прием препарата Ренни (Кальция карбонат + Магния карбонат). Периодически, при нарушении режима питания и диеты, беспокоят боли в животе после еды, тошнота. К какой фармакологической группе относится препарат Ренни? Каков его основной эффект, и какие еще группы лекарственных средств могут использоваться с той же целью? Какова их сравнительная эффективность? Что можно порекомендовать в отношении времени приема Ренни относительно еды?

2. Больной, 45 лет, после аллотрансплантации почки предъявляет жалобы на хронический запор. При осмотре живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. При ректальном исследовании патологии не выявлено. В биохимических анализах обращает внимание повышение уровня креатинина до 162 мкмоль/л, уровень калия в пределах нормы. Какой слабительный препарат наиболее предпочтительно использовать у данного пациента?

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Ингибиторы протонной помпы:

- A) увеличивают продукцию гастрина
- B) тормозят продукцию гастрина
- C) в низких дозах тормозят, в высоких - увеличивают
- D) не влияют на продукцию гастрина

2. Выберите наиболее рациональную тактику назначения антацидов:

- A) чередование приема всасывающихся и невсасывающихся
- B) использование только всасывающихся антацидов

1. **C) использование только невсасывающихся антацидов**

- D) использование невсасывающихся антацидов при неэффективности всасывающихся антацидов

3. Основной механизм действия ингибиторов протонной помпы:

- A) адсорбция соляной кислоты
- B) нарушение образования соляной кислоты**
- C) блокада рецепторов, регулирующих секрецию соляной кислоты
- D) нейтрализация соляной кислоты химическим путем

4. Основными фармакодинамическими эффектами H₂-гистаминоблокаторов являются (исключить неверный ответ):

- A) угнетение ночной и общей суточной кислотопродукции
- B) стимуляция продукции слизи
- C) увеличение продукции гастрина



D) антимикробное влияние на *H. pylori*

5. Наиболее активный ингибитор цитохрома P-450:

A) **циметидин**

B) ранитидин

C) рабепразол

D) роксатидин

6. Мизопростол – это:

A) ингибитор протонной помпы

B) H₂-гистаминоблокатор

C) препарат висмута

D) синтетический простагландин

7. Цизаприд является:

A) агонистом I₁-имидазолиновых рецепторов

B) агонистом холинергических рецепторов

C) блокатором дофаминовых рецепторов

D) блокатором серотониновых рецепторов

8. К побочным действиям H₂-гистаминоблокаторов не относится:

E) Гепатотоксичность.

F) Гематотоксичность.

G) Гиперкалиемия.

H) Гипергастринемия.

12. Метоклопрамид действует на:

Дофаминовые D₂-рецепторы.

Серотониновые 5-HT₄-рецепторы.

Глутаматэргические рецепторы.

M- холинорецепторы.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 215 -</p>
--	---	---	----------------

Часть 2. Лечение хеликобактер-ассоциированных заболеваний: принципы и схемы эрадикационной терапии у детей.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Клиникофармакологические подходы к выбору ЛС при лечении язвенной болезни. В качестве средств быстрого купирования боли и изжоги применяют антациды, но эти ЛС оказывают только симптоматическое действие и неприемлемы в качестве монотерапии. Обязательным компонентом большинства лечебных схем при язвенной болезни считают блокаторы протонной помпы, H₂-блокаторы или препараты висмута.

Препараты коллоидного висмута назначают при наличии дефектов слизистой оболочки (кроме пищевода - в щелочной среде защитная пленка не образуется), особенно если выявлен *Relicobacter pylori*. Простагландины хорошо зарекомендовали себя как защитные средства против ulcerогенного действия НПВС.

Антихеликобактерная терапия. Антихеликобактерные препараты рекомендуют назначать при язвенной болезни, как в фазе обострения, так и в ремиссии, при язвенном кровотечении, хроническом гастрите и в раннем периоде после хирургического лечения рака желудка. **Контроль эффективности проводимого лечения.** При оценке эффективности необходимо учитывать динамику болевого синдрома (купирование или ослабление болей) и других симптомов заболевания (тошнота, изжога, болезненность при пальпации живота). Контрольную ЭГДС (или рентгенологическое исследование) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки проводят через 2 нед, при необходимости и через 4 нед после начала лечения. Сроки контрольной ЭГДС при язвенной болезни желудка - 4 и 8 нед.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Студент должен знать:

1. Принципы рациональной фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии, НПВС-гастропатии.
2. Показания к проведению эрадикационной терапии *H.pylori* инфекции. Препараты, используемые с этой целью

Студент должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в лечении заболеваний ЖКТ в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения ЛС в терапии заболеваний пищеварительного тракта.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

работа в интернете сна сайте <http://www.gastroscan.ru/>

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 216 -</p>
--	---	---	----------------

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ТЕМЕ.

Задача 1.

Пациенту с обострением язвенной болезни желудка, у которого не была обнаружена инфекция *Helicobacter pylori*, был назначен фамотидин по 40 мг/сут. Однако через неделю лечения больного по прежнему беспокоили «голодные» и ночные боли в эпигастраль-ной области. Какова возможная причина неэффективности фамотидина? Препарат из какой фармакологической группы следует назначить вместо фамотидина?

Алгоритм ответа

1. Фамотидин блокирует один из трех типов рецепторов на поверхности париетальных клеток, воздействуя на которые, можно блокировать образование HCl. Если активность H₂-гистаминовых рецепторов не является преобладающей при активации кислотопродукции у данного больного, H₂-блокаторы будут неэффективны.
2. Следует назначить ингибитор протонной помпы, так как эффект препаратов этой фармакологической группы не зависит от преобладающего у данного больного типа рецепции обкладочных клеток желудка.

Задача 2.

Больная 65 лет обратилась к врачу с жалобами на боль в горле и за грудиной при глотании, изжогу. При ФГДС выявлена эрозия пищевода. При сборе анамнеза больной выяснилось, что год назад у нее был выявлен псориатический артрит, по поводу которого пациентка принимает дексаметазон по 0.5 мг 1 раз в день и для уменьшения болей в суставах диклофенак по 100 мг 1 раз в сутки. Каковы возможные осложнения (со стороны ЖКТ), механизм возникновения и препараты, применяемые для лечения данной патологии.

Алгоритм ответа:

Со стороны ЖКТ длительное применение НПВС может привести к развитию НПВП-индуцированной гастропатии. Вследствие снижения секреции слизи, уменьшения синтеза бикарбонатов, защитных простагландинов, связанные с ингибированием ЦОГ1. Наиболее адекватная терапия представлена назначением ингибиторов протонной помпы (омепразол, рабепразол, лансопразол) в стандартной дозе, либо препаратов-аналогов ПП E (мизопростол), на фоне отмены НПВС.

ПРИМЕРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ .

3. Больному П, 30 лет, гастроэнтеролог назначил лечение атрофического гастрита препаратами амоксициллин, кларитромицин, омепразол и Алмагель (алгелдрат+магния гидроксид). Пациент, ознакомившись с ТКФС препаратов сомневается в необходимости приема амоксициллина и кларитромицина, поясняя это тем, что «антибиотики портят желудок», в связи с заболеванием которого он и обращался к врачу, а также жалуется на необходимость приема большого количества препаратов. Обоснуйте целесообразность назначений гастроэнтеролога, дайте рекомендации по приему препаратов относительно еды и друг друга.

4. Больной Л, 61 года поступил с жалобами на изжогу, тошноту, боли в подложечной области, возникающие через 1.5 ч. после еды, частые «ночные» боли. Из анамнеза: около 15 лет страдает язвенной болезнью желудка с частыми обострениями. При ФГДС с



биопсией выявлена язва малой кривизны желудка (0,5 см в диаметре). При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка обнаружена *Helicobacter pylori*. Сформулируйте клинический диагноз. Укажите схему эрадикации, ее продолжительность.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Рекомендуемая длительность четырёхкомпонентной схемы эрадикационной терапии составляет:

- A) 5 дней
- B) 7 дней
- C) 14 дней**
- D) 21 день

2. Четырёхкомпонентная схема эрадикационной терапии включает:

- A) амоксициллин+кларитромицин+метронидазол+ингибитор протонной помпы
- B) тетрациклин+метронидазол+азитромицин+ранитидин
- C) де-нол+амоксициллин+метронидазол+фуразолидон
- D) де-нол+метронидазол+тетрациклин+ ингибитор протонной помпы**

3. Контроль эрадикации проводится через:

- A) 10 дней после окончания терапии
- B) 2 недели после окончания терапии
- C) 3 недели после окончания терапии
- D) 6 недель после терапии**

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 218 -</p>
--	---	---	----------------

ТЕМА: «Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз».

ЦЕЛЬ СЕМИНАРСКОГО ЗАНЯТИЯ:

освоение основных принципов гемостаза, рациональной фармакотерапии заболеваний с нарушением свертывающей системы

Часть 1. КФ антитромбоцитарных препаратов. КФ антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

Термином «**гемостаз**» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока при окклюзии (закупорке) сосуда тромбом.

Нормальное состояние крови, необходимое для поддержания адекватного кровообращения, обеспечивается динамическим равновесием между тремя основными системами:

- свертывающей;
- противосвертывающей;
- фибринолитической.

Гемостаз осуществляется путем взаимодействия между тремя основными компонентами:

- стенкой кровеносных сосудов;
- клетками крови (в первую очередь - тромбоцитами);
- плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой).

Свертывающая система крови

Эндотелий сосудов. Кровь циркулирует в организме, оставаясь в жидком состоянии только до момента соприкосновения с эндотелием. Этот внутренний слой кровеносных сосудов обладает уникальным строением клеточных мембран, препятствующих свертыванию крови. Кроме того, эндотелий продуцирует ряд активных веществ, обладающих противосвертывающими свойствами и вызывающих дилатацию сосудов - простаглицлин I₂, оксид азота (NO).

При повреждении эндотелия сосудов кровь вступает в контакт с белками субэндотелиального слоя - коллагеновыми и эластиновыми волокнами, фибробластами, мышечными клетками и базальной мембраной сосуда. Кроме того, в субэндотелиальном слое накапливается стимулятор адгезии тромбоцитов - фактор Виллебранда.

Тромбоцитарный (первичный) гемостаз. Первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты. Фактор Виллебранда, находящийся в субэндотелиальном слое, соединяется с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что обеспечивает их адгезию (прикрепление) к субэндотелию. Агрегация тромбоцитов происходит локально (в месте повреждения эндотелия), а в других участках сосуда сохраненный эндотелий препятствует процессу тромбообразования.

Плазменный гемостаз. Одновременно с тромбоцитами активизируются плазменные факторы свертывания. Скорость активации конечного звена гемостаза (плазменного) зависит от объема поражения, при повреждении крупных сосудов этот процесс завершается быстрее (рис. 26-1).

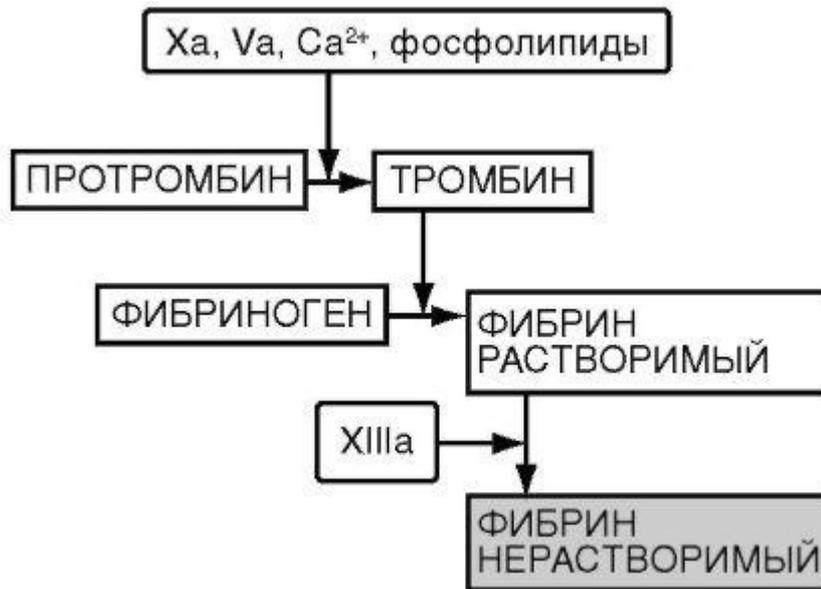


Рис. 26-1. Конечный этап свертывания крови (схема)

Противосвертывающая система крови ограничивает процесс свертывания непосредственно на участке повреждения сосуда, предотвращая неограниченное тромбообразование. Первый компонент этой системы - фактор свертывания X, который в комплексе с липопротеинсвязанным ингибитором инактивирует фактор VII, тем самым блокируя внешний путь свертывания.

Протеазы внутреннего пути свертывания (факторы XII, XI, X и IX) блокирует антитромбин III (кофактор гепарина). Факторы VIII и V блокируются протеином C (кофактор - протеин S). Оба эти белка синтезируются в печени при участии витамина K. Наконец, на поверхности эндотелия содержится белок тромбомодулин, который обладает способностью инактивировать тромбин.

Фибринолитическая система расщепляет фибрин, восстанавливая проходимость сосудов. Основной компонент этой системы - плаз-мин - образуется из неактивного предшественника плазминогена под воздействием факторов, образующихся в клетках эндотелия (тканевый активатор плазминогена и урокиназа). Плазмин расщепляет фибрин на отдельные мелкие фрагменты - так называемые продукты деградации фибрина. Активность фибринолиза регулируется системой ингибиторов, важнейшими из которых считают ингибитор тканевого активатора плазминогена и α_1 -антиплазмин.

ТРОМБОФИЛИИ

Тромбофилии - наследственные или приобретенные изменения в системе гемостаза, создающие высокий риск развития и рецидивирования тромбозов и тромбоэмболий, приводящих к ишемии и инфарктам внутренних органов (миокарда, мозга, почки, селезенки). Повышенная опасность тромбообразования отмечается при следующих состояниях.

- Атеросклероз коронарных артерий. Образование тромба в коронарных артериях - единственная причина ИМ и нестабильной стенокардии. Причиной тромбозов в данном случае можно считать разрыв атеросклеротических бляшек¹. Расширение камер сердца (при сердечной недостаточности) предрасполагает к образованию пристеночных тромбов. Другой причиной тромбозов камер сердца может стать длительно существующее нарушение сердечного ритма, состояние после оперативных вмешательств на сердце и имплантации искусственных клапанов.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 220 -</p>
--	---	---	----------------

- Болезни вен.
- Гиподинамия (у лежачих больных), иммобилизация конечностей и туловища или снижение скорости периферического кровотока (у больных сердечной недостаточностью).
- Злокачественные новообразования с распадом опухоли и выделением в кровь большого количества тканевого тромбопластина.
- Сепсис у больных тяжелыми инфекциями.
- Аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром).
- Внезапная отмена прямых антикоагулянтов.

¹ Отложение в субэндотелиальном слое ХС, липидов и кальция. При повреждении эндотелия контакт крови с компонентами бляшки инициируют развитие тромбов (подробно см. главу «Инфаркт миокарда»).

Симптомы тромбозов и тромбоэмболий

Как следует из указанного выше, тромбофилия не является заболеванием и представляет собой звено патогенеза многих болезней человека. Симптомы тромбозов очень разнообразны и определяются тем, в каких именно органах они происходят. Можно выделить несколько наиболее частых симптомов.

- Тромбозы коронарных артерий (нестабильная стенокардия, острый ИМ - см. гл. 11) сопровождаются болями, нарушением сердечного ритма и проводимости, развитием сердечной недостаточности и могут привести к смерти больного.
- Тромбозы и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) сопровождаются внезапным появлением одышки, потерей сознания, аритмиями и могут привести к смерти больного.
- Тромбозы и тромбоэмболии артерий головного мозга (ОНМК, см. приложения) сопровождаются разнообразными неврологическими нарушениями.
- Тромбозы вен нижних конечностей часто возникают на фоне варикозной болезни, у больных гиподинамией, иммобилизацией конечностей после хирургических операций, у лиц с сердечной недостаточностью. Для тромбоза вен нижних конечностей характерны боли, отек и припухлость, а при сопутствующей инфекции возникает локальная гиперемия¹ и повышается местная температура. Тромбы в нижних конечностях могут отрываться и мигрировать вместе с током крови, приводя к развитию ТЭЛА.

Диагноз и методы обследования

На практике иногда бывает трудно различить тромбоз и другое заболевание сосудов - атеросклероз. Однако при атеросклерозе проходимость сосудов нарушается постепенно и симптомы недостаточного кровоснабжения органов прогрессируют достаточно долго. При тромбозе или тромбоэмболии эти симптомы развиваются внезапно и быстро.

Для уточнения диагноза тромбоза крупных вен и артерий применяют ультразвуковое сканирование и ультразвуковую доплеро-графию². Нарушение кровоснабжения сердца, почек и головного мозга можно диагностировать на основании данных ангиографии³.

¹ Гиперемия - покраснение, связанное с избытком крови, отток которой нарушен.

² Метод, позволяющий определить скорость кровотока в отдельном участке сосуда.

³ Рентгеновский метод исследования, перед его проведением исследуемый сосуд заполняют рентгеноконтрастным веществом.

Однако обычно диагноз устанавливают, основываясь на вторичных признаках, свидетельствующих о гибели тканей. Например, повышение в крови активности МВ-фракции креатининфосфокиназы свидетельствует о гибели клеток миокарда при инфаркте, а внезапный паралич конечностей - об инсульте.

Большое значение для диагностики и лечения тромбозов имеет исследование состояния гемостаза путем анализа свертывающей системы крови.



Дезагреганты влияют на тромбоцитарное звено гемостаза путем угнетения агрегации тромбоцитов. Это способствует «остановке» роста тромбов и предотвращает образование новых. По механизму действия дезагреганты разделяют на четыре группы:

- ингибиторы циклооксигеназы 1: ацетилсалициловая кислота;
- блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂: тикло-пидин и клопидогрел;
- блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов: абцикси-маб, тирофибан, эптифибатид;
- ингибиторы фосфодиэстеразы.

Ингибиторы циклооксигеназы 1. Ацетилсалициловая кислота - наиболее часто применяемый при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний дезагрегант. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты заключается в торможении агрегации тромбоцитов путем необратимого подавления активности цикло-оксигеназы 1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A₂ (рис. 26-2). Необратимым торможением тромбоцитарной цикло-оксигеназы 1 объясняется тот факт, что антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты сохраняется в течение 5-7 сут после однократного его приема. Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты реализуется при назначении в дозе 75-375 мг/сут; при ее увеличении возможен даже проагрегантный эффект, обусловленный подавлением образования простаглицина в эндотелии сосудов.

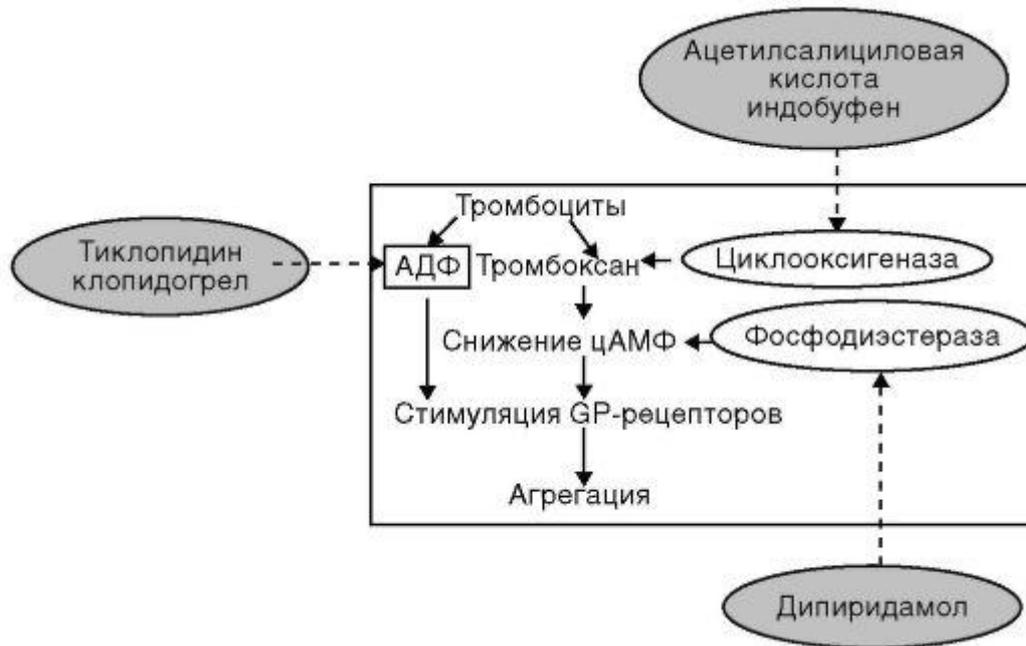


Рис. 26-2. Точки приложения действия антитромбоцитарных препаратов

Ацетилсалициловая кислота быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 20-30 мин. Препарат подвергается биотрансформации путем гидролиза с участием карбоксиэстераз при «первом прохождении» через печень с образованием активных метаболитов (салициловой кислоты), которые выводятся в основном почками.

Ацетилсалициловую кислоту принимают внутрь, в том числе в виде специально разработанных кишечнорастворимых лекарственных форм (Тромбо АСС*, Аспирин-кардио*), что позволяет избежать контакта ЛС со слизистой оболочкой желудка и снизить риск ее поражения. Для быстрого достижения антиагрегантного эффекта назначают

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 222 -</p>
--	---	---	----------------

ацетилсалицилат лизина®), который вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно струйно или капельно).

Блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂. К блока-торам рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂ или производным тиенопиридина относят клопидогрел (плавикс*, зилт*) и тиклопидин (тиклид*). Они проявляют свои антитромбоцитарные свойства путем подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифос-фатом. В основе механизма действия препаратов лежит необратимая блокада рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. Антиагрегантный эффект клопидогрела и тиклопи-

дина несколько выше по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Антиагрегантный эффект проявляется через 2 ч после приема кло-пидогрела и несколько позже после приема тиклопидина - через 24-48 ч. Стабильный антиагрегантный эффект развивается на 3-7-е сутки приема препаратов.

Клопидогрел и тиклопидин принимают внутрь. Эти препараты хорошо всасываются (биодоступность составляет 80-98%). Тиклопидин представляет собой активное соединение и подвергается биотрансформации в печени под влиянием CYP2C19 с образованием активного метаболита. Клопидогрел, в отличие от тиклопидина, - пролекарство: в печени под влиянием CYP2C19 и CYP3A4 образуется активный метаболит (4-оксаклопидогрел). Препараты выводятся почками в виде метаболитов.

Блокаторы гликопротеиновых Пб/ШЛ рецепторов. Для данной группы препаратов характерно торможение конечного этапа агрегации тромбоцитов, а именно процесса построения тромбоцитарного тромба посредством образования мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Препараты блокируют участок взаимодействия активированных гликопротеинов Пб/Ша на поверхности тромбоцитов с фибриногеном и некоторыми другими факторами. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина, анти-агрегантный эффект блокаторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов наступает сразу после их внутривенного введения. К препаратам из этой группы относят абциксимаб®, тирофибан*³, эптифибатид. Их применяют только внутривенно (болюсное введение с последующим капельным), в условиях кардиореанимационных отделений у больных нестабильной стенокардией или ИМ, после проведения коронарной ангиопластики (постановки стентов в коронарные артерии). Эти препараты самые дорогие из антиагрегантов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. К препаратам из этой группы относят пентоксифиллин (трентал*, агапурин*) и дипиридамола (куран-тил*). Препараты блокируют фосфодиэстеразу в тромбоцитах, увеличивая в них концентрацию цАМФ, что приводит к торможению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также увеличивает их деформируемость и улучшает микроциркуляцию крови. Благоприятный эффект пентоксифиллина при нарушении периферического кровообращения в большей степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно усиливает кровоток в почках, что приводит к незначительному увеличению диуреза и натрийуреза. Дипиридамола, кроме того, усиливает коронарный кровоток.

Пентоксифиллин и дипиридамола хорошо всасываются, подвергаются биотрансформации в печени до неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Дипиридамола назначают внутрь, пен-токсифиллин принимают внутрь и вводят внутривенно.

НЛР. Все дезагреганты могут вызывать различные кровотечения, в том числе опасные для жизни (желудочно-кишечные, кровоизлияния в мозг). Наиболее часто они возникают при применении блокаторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов, реже - ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина. Группами риска развития кровотечений при

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 223 -</p>
--	---	---	----------------

применении дезагрегантов считают больных язвенной болезнью, с кровотечениями в анамнезе, принимающих другие ЛС, вызывающие кровотечения (антикоагулянты, фибринолитики). Этим категориям пациентов рекомендовано совместное применение дезагрегантов с ингибиторами протонной помпы (омепразол), что снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Однако при применении дезагрегантов не требуется контролировать параметры коагулограммы из-за отсутствия достоверных методов оценки активности тромбоцитарного звена гемостаза. Для ацетилсалициловой кислоты характерны реакции со стороны ЖКТ: ulcerогенное действие¹ (образование язв, эрозий желудка, двенадцатиперстной кишки), диспепсия. Кроме того, ацетилсалициловая кислота может вызывать бронхоспазм при применении у больных с аспириновым вариантом БА. Для тиклопидина характерно миелотоксическое действие², которое может проявляться нейтропенией (снижение количества нейтрофильных гранулоцитов в крови), вплоть до агранулоцитоза (исчезновение нейтрофильных гранулоцитов в крови), что сопровождается иммунодефицитом, а следовательно, и развитием опасных для жизни инфекций. Соответственно при применении тиклопидина необходимо 1 раз проконтролировать общий анализ крови. Дипиридамол и реже пентоксифиллин у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий могут вызывать «синдром обкрадывания»³. При внутривенном введении пентоксифиллина характерны чувство прилива к голове, жара в голо-

¹ Ульцерогенный - способствующий образованию язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ.

² Миелотоксическое действие - токсическое поражение костного мозга, сопровождающееся нарушением кроветворения.

³ «Синдром обкрадывания» - состояние перераспределения кровотока в миокарде: при расширении неповрежденных сосудов испытывают недостаток кровоснабжения участки миокарда, которые снабжаются поврежденными атеросклерозом артериями.

ве и конечностях, что может сопровождаться гиперемией кожи лица и связано с вазодилатирующим действием пентоксифиллина в отношении сосудов кожи.

Противопоказания к применению. Дезагреганты абсолютно противопоказаны при кровотечениях любой локализации. Обострение язвенной болезни считают относительным противопоказанием, и в случаях, когда польза от применения антиагрегантов превышает риск, допустимо назначение этой группы ЛС в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Пентоксифиллин и дипиридамол противопоказаны больным острым ИМ и нестабильной стенокардией. Ацетилсалициловая кислота противопоказана при аспириновом варианте БА.

Взаимодействие дезагрегантов с другими препаратами. Риск кровотечений увеличивается при совместном применении дезагрегантов с антикоагулянтами (гепарином натрия, варфарином, ацено-кумаролом, фениндионом), фибринолитиками. Глюкокортикоиды усиливают ulcerогенное действие ацетилсалициловой кислоты. Препараты, ингибирующие CYP3A4 (противогрибковые ЛС - производные азолов, макролиды), могут снижать антиагрегантное действие клопидогрела. Описано снижение антиагрегантного действия клопидогрела при его совместном применении с ЛС, подвергающимися биотрансформации с участием CYP3A4 (антагонистами кальция) и CYP209 (ингибиторами протонного насоса), при этом возникает конкурентное взаимодействие ЛС за данный изофермент.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 224 -</p>
--	---	---	----------------

Антикоагулянтами прямого действия называют такие препараты, которые оказывают непосредственное влияние на активность циркулирующих в крови факторов свертывания. Общим свойством применяемых в настоящее время прямых антикоагулянтов считают их способность тормозить ферментативную активность тромбина (или фактора Па), который имеет большое значение в тромбооб-разовании. Следовательно, по основному механизму антитромбо-тического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина. Препараты этой группы, так же как и дезагреганты, останавливают рост тромбов и предотвращают образование новых.

Фармакокинетика. Биодоступность гепарина натрия невысока, на нее влияют множество факторов (взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов). Препарат не проникает через плаценту и в молоко. Подвергается биотрансформации в печени и почках до низкомолекулярных фрагментов. В неизменном виде элиминируется почками только при внутривенном введении в больших дозах. Период полувыведения укорочен у курильщиков, резко уменьшен при ТЭЛА и незначительно - при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функций почек и печени. Низкомолекулярные гепарины выводятся медленнее обычного гепарина натрия и характеризуются более длительным периодом полувыведения, а следовательно, действуют дольше, что обуславливает меньшую кратность применения (1-2 раза в сутки).

Фармакодинамика. Антикоагулянтный эффект гепарина натрия обусловлен связыванием с антитромбином III и образованием комплекса, который в первую очередь инактивирует тромбин (фактор Па). Препарат подавляет также Ха, IXa, VIIa и другие факторы свертывания крови. Ингибирование тромбина сопровождается гипокоагуляцией (подавляется переход фибриногена в фибрин и увеличивается АЧТВ). Ингибирование протромбиназы (фактор Ха) в основном проявляется антитромботическим действием. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин натрия оказывает противовоспалительное действие.

Гепарин натрия - естественный прямой антикоагулянт, состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. От длины цепей зависят биологические эффекты гепарина натрия. Различают следующие группы этих цепей:

- фракции, состоящие из ди- и тетрасахаридов, которые лишены сродства к антитромбину III и не обладают антикоагулянтным действием, но оказывают влияние на некоторые другие процессы;

- фракции с молекулярной массой 1700-5400 Да, характеризующиеся высокой способностью в комплексе с антитромбином III инактивировать фактор Ха и в более слабой степени - тромбин; эти фракции составляют основу низкомолекулярных гепаринов;

- крупномолекулярные фракции (молекулярная масса от 5400 до 24 000 Да), обладающие в комплексе с антитромбином III

преимущественно антитромбиновым и антикоагулянтным действиями, но значительно более слабым ингибирующим влиянием на фактор Ха; в большинстве препаратов эти фракции господствуют, благодаря чему эти препараты обладают преимущественным анти-Ха и антикоагулянтным действием.

Гепарин вырабатывается тучными клетками, расположенными во всех тканях организма, наибольшая их концентрация отмечена в легких и печени. Гепарин для клинического применения получают из слизистых оболочек свиньи и легких крупного рогатого скота. Наиболее широко используют натриевую и кальциевую (кальципа-рин[®], гепарибене[®])

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 225 -</p>
--	---	---	----------------

соли гепарина. Кальциевые соли гепарина применяют только подкожно. Препараты гепарина различаются по происхождению, степени очистки и содержанию, и их дозы выражают не в миллиграммах, а в единицах (ед).

Оптимальный метод лечебного применения гепарина натрия - длительная внутривенная инфузия, которую при необходимости достижения быстрой гипокоагуляции (острые или массивные тромбоэмболии) можно начинать с предварительного болюсного введения препарата. Необходимую дозу препарата подбирают по показаниям АЧТВ (см. табл. 21-1). При лечении большинства видов тромбозов вводят такие дозы гепарина натрия, которые обеспечивают АЧТВ в 1,5-2,0 раза выше нормы.

С профилактической целью малые дозы гепарина натрия вводят подкожно (в область живота). К внутримышечным введениям гепарина натрия прибегать не следует. Это обусловлено тем, что в богато васкуляризованной мышечной ткани мест инъекций быстро образуются не всегда выявляемые, но легко инфицирующиеся гематомы, из которых препарат все хуже и хуже резорбируется в кровь. С этим связаны непредсказуемые перепады антикоагулянтного действия препарата. Возможно местное применение гепарина натрия в виде мази, геля, который 2-3 раза в сутки наносят тонким слоем на поврежденные участки (тромбофлебит поверхностных вен, постинъекционные флебиты, тромбоз геморроидальных вен) и, если это возможно, осторожно втирают. Гепарин натрия практически не абсорбируется из ЖКТ, но хорошо всасывается при подкожном введении.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем деполимеризации гепарина натрия, в них особое место занимают фракции с молекулярной массой менее 5400 Да и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные компоненты (более 12 000 Да), преобладающие в обычном гепарине натрия. Основная качественная особенность НМГ состоит в том, что они преимущественно ингибируют фактор Ха (анти-Ха активность), а не тромбин (анти Па активность). По ряду свойств НМГ и гепарин натрия не отличаются друг от друга. Препараты не проникают трансплацентарно, оказывают стимулирующее влияние на фибринолиз - главным образом путем усиления выброса из эндотелия в кровь ТАП. К низкомолекулярным гепари-нам относят далтепарин натрия (фрагмин*), надропарин кальция (фраксипарин*) и эноксапарин (клексан*).

НМГ вводят подкожно - в область живота снаружки от краев прямых мышц ниже уровня пупка. Из подкожной клетчатки эти препараты хорошо и быстро всасываются в кровь. Внутримышечные инъекции НМГ, как и гепарина натрия, противопоказаны, допустимо внутривенное введение (натриевые соли), но его применяют редко, в случаях необходимости получения немедленного антитромботического эффекта (в частности, при тромбоэмболии легочной артерии, остром ИМ).

Дозы НМГ измеряют в анти-Ха единицах. Единицы активности гепарина натрия и НМГ не соответствуют друг другу, и их нельзя перевести одни в другие. НМГ значительно дороже гепарина натрия.

НЛР. Самое частое осложнение гепаринотерапии - кровотечение. Частота кровотечений при лечении гепарином натрия колеблется в широких пределах, зависит от дозы препарата, способа его введения и некоторых других факторов. Риск возникновения кровотечений повышен у пожилых лиц, больных почечной или печеночной недостаточностью, а также при одновременном назначении с ацетилсалициловой кислотой и тромболитическими препаратами. Лечение гепарином натрия необходимо проводить под обязательным контролем коагулограммы (АЧТВ) в условиях стационара, в то время как назначение НМГ более безопасно с точки зрения развития кровотечений и не требует контроля АЧТВ. Препараты этой группы можно применять в амбулаторной практике.



При применении гепарина натрия возможно развитие тромбоцито-пении. Ранняя тромбоцитопения, возникающая в первые 3-4 сут применения препарата, как правило, умеренная (снижение тромбоцитов редко достигает $10040^9/\text{л}$), протекает чаще всего бессимптомно и не дает осложнений. Значительно более серьезным осложнением считают развитие отсроченной иммунной тромбоцитопении (6-12 сут), характеризующейся более выраженным и стабильным снижением количества тромбоцитов, иногда осложняющимся геморрагиями и рикошетными

тромбозами. Это состояние требует немедленного отказа от дальнейшего введения гепарина натрия и перехода на другие методы антитромботической профилактики. При введении НМГ частота тромбоцитопении ниже, чем при применении гепарина натрия. Из других осложнений гепаринотерапии следует отметить остео-пороз, который становится диагностируемым при длительном применении препарата (более 2-4 нед), алопецию, аллергические реакции, повышение активности аминотрансфераз.

Противопоказания. Внутреннее кровотечение, геморрагический диатез, нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу или хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге, мочеполовых путях в последние 2 мес, неконтролируемая АГ, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, варикозное расширение вен пищевода, подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, острый перикардит.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянтами непрямого действия (непрямые антикоагулянты) называют антитромботические препараты, нарушающие образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза предшественников протромбина и некоторых других факторов свертывания (факторы VII, IX, X). Непрямые антикоагулянты - конкурентные антагонисты витамина К₁. Основными преимуществами этих препаратов считают возможность приема внутрь, что делает удобным их длительное применение как с лечебной целью, так и для профилактики тромбозов. К непрямым антикоагулянтам относят варфарин, аценокумарол (синкумар*) и фениндион (фенилин).

Фармакокинетика. Непрямые антикоагулянты на 80-90% абсорбируются при приеме внутрь, связываются с альбуминами плазмы на 99%, подвергаются биотрансформации в печени под влиянием CYP2C9 (варфарин и аценокумарол). Пути метаболизма фениндиона неизвестны. Неактивные метаболиты препаратов экскретируются почками. Препараты проникают через плаценту и могут вызвать геморрагические нарушения и аномалии развития у плода (изменения лицевого черепа).

Фармакодинамика. Непрямые антикоагулянты блокируют в гепа-тоцитах конечный этап образования витамин К-зависимых факторов свертывания (факторов VII, X, IX, II) - карбоксилирование путем блокады фермента витамин К эпноксидредуктазы. В результате этого возникает гипокоагуляция, препятствующая появлению и прогрессированию тромбозов. Таким образом, непрямые антикоагулянты, так же, как дезагреганты и прямые антикоагулянты, останавливают рост тромбов и предотвращают образование новых. Антикоагулянтный эффект достигает максимума к 3-4-м суткам (аценокумарол) и к 5-6-м суткам (варфарин). При назначении вар-фарина и аценокумарола отмечают более стабильный антикоагулянт-ный эффект, чем при применении фениндиона.

При приеме непрямым антикоагулянтов в коагулограмме удлиняется протромбиновое время и повышается показатель МНО. Именно МНО считают основным показателем для индивидуального подбора дозы, контроля эффективности и безопасности непрямым

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 227 -</p>
--	---	---	----------------

антикоагулянтов. Считают, что непрямые антикоагулянты эффективно предотвращают образование тромбов при значениях МНО 2-3 (для больных с протезированными клапанами сердца - 2,5-4). Контроль МНО обязателен при применении непрямых антикоагулянтов, и, если он невозможен, препараты не назначают. В настоящее время появилась возможность контроля МНО в домашних условиях с помощью портативного прибора «Коагучек».

НЛР. При применении непрямых антикоагулянтов достаточно часто развиваются кровотечения (до 25% в год), включая опасные для жизни, такие как желудочно-кишечные и кровоизлияния в мозг. Риск кровотечений увеличивается при значениях МНО выше 4. Следовательно, основным методом профилактики кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов можно считать только строгий контроль МНО.

Индивидуальный выбор начальной дозы варфарина можно сделать на основе результатов фармакогенетического тестирования (см. гл. 9), что снижает риск кровотечений.

Непрямые антикоагулянты снижают активность не только факторов свертывания крови VII, IX, X II, но и двух важнейших физиологических антикоагулянтов - протеина С и S, что может стать причиной развития некрозов кожи в первые дни приема препаратов.

Противопоказания к применению. Непрямые антикоагулянты не назначают лицам старческого возраста (старше 80 лет), во время беременности и новорожденным, а также больным АГ высокой степени, тиреотоксикозом, с нарушениями мозгового кровообращения в ближайшем анамнезе, при наличии заболеваний, которые могут осложниться тяжелыми кровотечениями (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастрита, язвенного колита, геморрагических диатезов), при серьезных заболеваниях печени, больших травмах и хирургических вмешательствах.

Взаимодействие с другими ЛС. На эффективность применения непрямых антикоагулянтов влияют различные факторы, в том числе и множество ЛС. Их действие усиливают алкоголь, клюквенный сок, ацетилсалициловая кислота, НПВС, амиодарон, пенициллины, ампициллин, тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны, дигоксин, статины, тироксин, трициклические антидепрессанты, фитопрепараты (препараты чеснока, гинкго билоба, клюквы), коэнзим Q и другие препараты. Ослабляют действие непрямых антикоагулянтов продукты, богатые витамином К (зеленые овощи: салат, шпинат), барбитураты, галоперидол, глюкокортикоиды, рифампицин, поливитамины. Антикоагулянты непрямого действия могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Обучающийся должен знать:

1. Клиническую фармакологию антиагрегантов.
2. Клиническую фармакологию антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

должен уметь:

3. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в профилактики и лечении тромбозов в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
4. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения препаратов, влияющих на гемостаз.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 228 -</p>
--	---	---	----------------

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Цели фармакотерапии при коррекции нарушений гемостаза.
2. Оцените риск развития артериальных и венозных тромбозов, проведите выбор препаратов с целью профилактики и лечения данных патологических состояний.
3. Выбор препаратов с целью профилактики и лечения кровотечений в педиатрической практике.
4. Знать критерии эффективности и безопасности назначаемой терапии, специфические антитоксические препараты при передозировке изучаемых препаратов и принципы коррекции возникших НЛР.
5. Знать алгоритм оказания помощи при тромбоэмболиях различных локализаций.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями
<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>
https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ:

Больной Л., 16 лет, оперирован по поводу ревматического митрального стеноза IV стадии по А.Н. Бакулеву. Еще до вскрытия перикарда у больного отмечена тяжелая гипоксия: рН - 7,2, оксигемоглобин венозной крови - 60 %, резкий цианоз рук и лица. В конце операции рН - 7,18, оксигемоглобин - 25%, фибриноген не определяется, фибринолитическая активность - 100%, на тромбоэластограмме - полный лизис сгустка. Во время операции кровопотеря составляла 700 мл. Через 25-30 мин. после операции из плевральной полости удалено одномоментно 650 мл крови, началось прогрессивное падение АД. При реторакотомии обнаружено 500 мл крови в плевральной полости, сгустков не видно, края раны иммобилизованы, кровотечения из ран сердца нет. Общая кровопотеря 1850 мл, восстановлена переливанием цитратной крови (2500 мл) с восьмидневным сроком хранения. Больному перелито 625 мл сухой концентрированной плазмы. Указать препараты выбора для лечения фибринолитического кровотечения.

Ответ.

Гепарин, свежемороженая плазма, эритроцитарная и тромбоцитарная масса, контрикал, глюкокортикоиды.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА:

Задача 1

Больная 36 лет с диагнозом: Ревматизм, активная фаза I-II ст., ревматический полиартрит, получает ацетилсалициловую кислоту по 3 гр. в день. В связи с наличием тромбофлебита глубоких вен назначен неодикумарин по рекомендуемой схеме:

А. Как изменится эффект непрямых антикоагулянтов при такой комбинации? а) Снизится; б) Усилится; в) Не изменится

В. С чем связан механизм взаимодействия? а) Влияние на скорость метаболизма непрямых антикоагулянтов; б) Конкурентный антагонизм аспирина и витамина К; в)

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 229 -</p>
--	---	---	----------------

Замедление выведения непрямы антикоагулянтов; г) Ускорение выведения непрямы антикоагулянтов; д) Снижение аспирином факторов протромбинового комплекса
С. Ваши рекомендации по выбору режима дозирования: а) Дозу неодикумарина уменьшить; б) Дозу неодикумарина увеличить; в) Дозу сохранить

Задача 2

Больному тромбозом правой голени и правого бедра проводится антикоагулянтная терапия варфарином. Протромбиновый индекс 45%. В связи с обострившимся хроническим бронхитом к лечению добавлены сульфаниламиды.

А. Как измениться показатель протромбинового индекса? а) Не изменится; б) Снизится; в) Увеличится

В. С чем связаны выявленные нарушения? а) Повышение концентрации непрямы антикоагулянтов в крови; б) Снижение концентрации непрямы антикоагулянтов в крови; в) Конкуренция за выведение; г) Конкуренция за всасывание; д) Конкуренция за связь с белками плазмы; е) Конкуренция за метаболизм

Задача 3

Больной Г. 46 лет поступил в отделение кардиореанимации с острым трансмуральным инфарктом миокарда, возникшим около 5 часов назад. Назначения: Анаприлин 20 мг 4 раза в сутки внутрь, гепарин внутривенно капельно по 10000 ЕД каждые 4 часа. При этом удалось достигнуть увеличения времени свертывания крови до 18-23 мин. На 4-й день у больного выявлена микрогематурия (22 эритроцита в поле зрения).

А. Какова ваша тактика? а) Немедленно отменить гепарин; б) Снизить дозу гепарина вплоть до времени свертывания крови не менее 10-12 мин; в) Назначить викасол подкожно, оставив гепарин в той же дозе; г) Немедленно перейти на подкожное введение гепарина

В. На следующий день у больного была диагностирована нижнедолевая правосторонняя пневмония. Назначена натриевая соль бензилпенициллина (по 500000 ЕД каждые 4 часа). Так как подкожное введение было нежелательным, а также для усиления эффекта антибиотик назначен внутривенно. Через 4 часа при контрольном определении время свертывания крови? а) Случайный результат, опосредованной низкой чувствительностью метода; б) Физико-химическая несовместимость гепарина и пенициллина; в) Активация пенициллином синтеза факторов протромбинового комплекса; г) Активация агрегации тромбоцитов пенициллином

С. Какова ваша тактика? а) Заменить пенициллин ампициллином, оставив прежний режим дозирования; б) Назначить антикоагулянты непрямого действия; в) Увеличить дозу гепарина; г) Изменить путь введения пенициллина

Д. На 2-й день лечения пенициллином появилась эритематозная сыпь на спине, зуд, эозинофилия (8%). Какова ваша тактика? а) Немедленная отмена всех препаратов; б) Необходимо заменить антибиотик и назначить антигистаминные средства; в) Отмена антибиотиков и гепарина, назначение антигистаминных средств; г) Присоединение к проводимой терапии 15 мг преднизолона в сутки; д) Переход на непрямы антикоагулянты в течении 2-3 дней и отмена гепарина.

Задача 4

Больному Ф. с тромбозом глубоких вен левой голени проводят лечение антикоагулянтом непрямого действия, одновременно в качестве седативного и снотворного препарата больной в течение 6 дней принимает фенобарбитал. Протромбиновый индекс (ПИ) удерживается в пределах 64-70%. Врач заменил фенобарбитал зопиклоном (имованом). Как изменится протромбиновый индекс при



отмене фенобарбитала и каким образом следует изменить дозирования непрямого антикоагулянта?

- а) ПИ не изменится, поэтому непрямым антикоагулянт необходимо оставить в той же дозе;
- б) ПИ уменьшится, так как барбитураты ускоряют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия поэтому при отмене барбитуратов необходимо снизить дозу непрямым антикоагулянтов;
- в) ПИ снизится, так как барбитураты вытесняют антикоагулянты непрямого действия из связи с белками плазмы, поэтому при их отмене дозу непрямым антикоагулянтов необходимо уменьшить;
- г) ПИ повысится, так как барбитураты замедляют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, поэтому при отмене барбитуратов необходимо увеличить дозу непрямым антикоагулянтов;
- д) ПИ снизится, так как барбитураты потенцируют фармакологический эффект антикоагулянтов непрямого действия, поэтому дозу необходимо снизить дозу непрямым антикоагулянтов

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

1. Антитромбоцитарные средства:

- а) **Тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов.**
- б) Тормозят биологическую активность основных факторов свёртывания крови.
- в) Блокируют синтез факторов свёртывания крови в печени.
- г) Растворяют фибриновый тромб.

2. Антиагреганты - модуляторы системы аденилатциклаза/цАМФ:

- а) **Дипиридамол.**
- б) Тиклопидин, клопидогрель.
- в) Ацетилсалициловая кислота.
- г) Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан.

3. Показанием к назначению аспирина как антиагреганта является:

- а) **Профилактика тромбозов у больных с ревматическим митральным стенозом.**
- б) Профилактика тромбозов у больных с язвенной болезнью желудка.
- в) Профилактика тромбозов у больных циррозом печени.
- г) Профилактика тромбозов у беременных.

4. Какой тип ЦОГ необходимо заблокировать для развития антиагрегантного эффекта?

- а) **ЦОГ-1.**
- б) ЦОГ-2.
- в) ЦОГ-3.
- г) ЦОГ-4.

5. Антиагреганты – блокаторы гликопротеиновых рецепторов для фибриногена GP Iib/IIIa:

- а) **Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан.**
- б) Дипиридамол.
- в) Тиклопидин, клопидогрель.
- г) Ацетилсалициловая кислота.

6. Используемые в настоящее время лекарственные формы препаратов из группы блокаторов гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов:

- а) **Только внутривенные.**
- б) Только таблетированные.
- в) И внутривенные, и таблетированные.

7. Аспирин блокирует циклооксигеназу тромбоцитов:

- а) Обратимо.
- б) **Необратимо.**

8. Нагрузочная антиагрегантная доза аспирина составляет:



- а) 75-160 мг/сут.
- б) 500-1000 мг/сут.
- в) 160-325 мг/сут.**

9. К антитромбин-III независимым ингибиторам тромбина относятся:

- а) Гирудин.**
- б) Нефракционированный гепарин,
- в) низкомолекулярные гепарины,
- г) сулодексид.

010. Механизм действия непрямых антикоагулянтов:

- а) Блокируют фермент витамин К-редуктазу.**
- б) Образуют комплекс с антитромбином III.
- в) Блокируют фермент ЦОГ-1.
- г) Блокируют фермент витамин К-синтетазу.

011. Антикоагулянтный эффект нефракционированный гепарин реализует:

- а) Непосредственно действуя на факторы свёртывания.
- б) Образую комплекс с тканевым активирующим фактором.
- в) Образую комплекс с антитромбином III.**
- г) Образую комплекс с протромбином.

012. Антикоагулянты прямого действия:

- а) Тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов.
- б) Блокируют синтез факторов свёртывания крови в печени.
- в) Тормозят биологическую активность основных факторов свёртывания крови.**
- г) Растворяют фибриновый тромб.

013. Антикоагулянты непрямого действия:

- а) Блокируют синтез факторов свёртывания крови в печени.**
- б) Тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов.
- в) Тормозят биологическую активность основных факторов свёртывания крови.
- г) Растворяют фибриновый тромб.

014. Наиболее чувствительны к инаktivации комплексом гепарин/анти тромбин III факторы:

- а) IIa, Xa.**
- б) IIa, IXa.
- в) Xa, IXa.
- г) XIa, XIIa.

015. К антикоагулянтам прямого действия относятся:

- а) Нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, сулодексид.**
- б) Ингибиторы циклооксигеназы; тиенопиридины; модуляторы системы аденилатциклаза/цАМФ; блокаторы гликопротеиновых рецепторов для фибриногена GP IIb/IIIa.
- в) Монокумарины, дикумарины, индандиноны.
- г) Активаторы эндогенного плазминогена.

016. Противопоказанием к назначению антикоагулянтов непрямого действия с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений является:

- а) Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.**
- б) Мерцательная аритмия.
- в) Протезированные клапаны сердца.
- г) Тромб в полости левого желудочка.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 232 -</p>
--	---	---	----------------

017. Эффективным методом борьбы с развившимся кровотечением на фоне терапии
непрямыми антикоагулянтами является:

- а) Свежезамороженная плазма.
- б) Викасол.
- в) Протамина сульфат.**
- г) Аминокапроновая кислота.

018. Контролируемый параметр терапии антикоагулянтами непрямого действия:

- а) Международное нормализационное отношение (МНО).**
- б) Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- в) Время свёртывания крови.
- г) Протромбиновый индекс (ПТИ).



Часть 2. КФ фибринолитиков. КФ гемостатических средств.

Место проведения: учебная комната.

Продолжительность: 2 академических часа – 90 минут, перерыв 10 минут, самостоятельная работа студентов: 25 мин

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба и восстановлении кровотока в соответствующем органе или его части - при остром ИМ, ТЭЛА, инфаркте мозга. Тромболитические препараты применяют только в условиях реанимационных отделений стационаров.

Для тромболизиса необходимо повысить фибринолитическую активность крови больного, что можно достигнуть двумя путями:

- введением активированного плазмина, тем самым увеличивая его концентрацию в крови;
- введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.

Наиболее употребляемые в настоящее время тромболитические препараты по механизму действия представляют собой активаторы эндогенного плазминогена (табл. 26-4).

- Стрептокиназа - гетерогенный активатор плазминогена, получаемый из некоторых штаммов стрептококков или рекомбинант-но.
- Урокиназа - фермент, который непосредственно превращает плаз-миноген в плазмин; проурокиназа (одноцепочечная урокиназа).
- Тканевый (эндотелиальный) активатор плазминогена - ТАП (алтеплаза).
- Тенектеплаза - создана с помощью генной инженерии путем замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы ТАП.

Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза
Молекулярная масса, Да	47 000	33 000–54 000	70 000	40 000
T _{1/2} , мин	15–25	15–20	4–8	130
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальная	Умеренная	Умеренная	Высокая
Антигенные свойства	+	–	–	–
Риск развития гипотонии	+	+	+	+
Кровотечение как главный побочный эффект	+	+	+	+
Патентованные названия	Тромбофлюкс [▲] , пелиаза [▲]	Гемаза [▲] , пууролаза [▲]	Актилизе [▲]	Метализе [▲]

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 234 -</p>
--	---	---	----------------

Стрептокиназа активирует плазминоген как в тромбе, так и в крови, и этот препарат наиболее часто вызывает кровотечения. Стрептокиназа - очень аллергогенный препарат: при его введении часто развиваются аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Кроме того, у пациентов со стрептококковыми инфекциями в анамнезе или при повторном введении стрептокиназы эффективность лечения может снижаться путем блокирования препарата антителами. Урокиназа, получаемая из культуры клеток почечной ткани человека, лишена аллергогенных свойств, но частота кровотечений при ее применении сопоставима со стрептокиназой. Алтеплаза (генно-инженерный аналог ТАП) действует преимущественно в тромбе и благодаря этому реже вызывает аллергические реакции и кровотечения. Стрептокиназу, урокиназу и алтеплазу вводят внутривенно с последующим внутривенным капельным введением. Тенектеплаза, кроме других преимуществ алтеплазы, обладает более длительным периодом полувыведения, а значит, действует дольше и ее можно вводить внутривенно болюсно однократно, без необходимости поддерживающей внутривенной капельной инфузии.

Противопоказания к проведению тромболитика - продолжающееся кровотечение, недавнее (последние 10 сут) кровотечение, хирургическое вмешательство или травма, состояния, при которых высока вероятность кровоизлияния в мозг (диагностированная опухоль мозга, первые 3 мес после геморрагического инсульта, черепно-мозговой травмы или нейрохирургического вмешательства), геморрагический диатез, расслаивающая аневризма аорты.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Геморрагический синдром встречается при различных состояниях, сопровождающихся нарушениями гемостаза, и проявляется повышенной кровоточивостью. Можно выделить целый ряд заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом.

- Наследственная недостаточность отдельных факторов свертывания. Например, гемофилия А - редкое (1:50 000 новорожденных), сцепленное с полом¹, заболевание, связанное с отсутствием в крови больного фактора свертывания VIII. Клинически проявляется подкожными гематомами и длительными кровотечениями после порезов. Гемофилия В связана с недостаточностью фактора IX, а гемофилия С - с отсутствием фактора XI.
- Нарушение функции эндотелия и синтеза фактора VIII (болезнь Виллебранда).
- Аутоиммунная тромбоцитопения - хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с повышенным разрушением тромбоцитов. Для заболевания характерно снижение количества тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$. Проявляется подкожными кровоизлияниями, кровотечениями из слизистых оболочек.
- Геморрагические васкулиты - группа заболеваний, для которых характерны тромбозы и геморрагии мелких сосудов, вызванные повреждением эндотелия иммунными комплексами.

¹ Болеют только лица мужского пола.

- Передозировка антикоагулянтов, дезагрегантов или активаторов фибринолиза.
- Наследственная патология соединительной ткани (нарушения строения сосудистой стенки).
- Тяжелые заболевания печени (цирроз печени), сопровождающиеся недостаточностью факторов свертывания, синтезируемых в печени.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДВС-синдром - это состояние, при котором процесс тромбообразования в силу ряда причин не ограничивается поврежденными участками сосудов, а разворачивается

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 235 -</p>
--	---	---	----------------

диффузно во всем организме. При этом быстро развивается дефицит тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, что приводит к повышенной кровоточивости. Без лечения ДВС-синдром протекает с развитием недостаточности различных органов, в которых произошли тромбозы, с другой стороны, процесс может сопровождаться опасными для жизни кровотечениями. Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома становятся тяжелые инфекции, сепсис, травмы и шок.

Основные симптомы геморрагических состояний. Симптомы геморрагических состояний очень разнообразны и зависят от характера и тяжести заболевания:

- образование гематом - болезненных, напряженных кровоизлияний в мягкие ткани или в суставы (типично для гемофилии А и В);
- образование петехий (точечные кровоизлияния) - характерно для тромбоцитопений и наследственного дефицита факторов X, II и VII;

- одновременное появление у больных гематом и петехий наблюдают при болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков;

- геморрагии в виде сыпи или эритемы (на коже) с гематурией¹ и кишечными кровотечениями, наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах²;

¹ Гематурия - наличие крови в моче.

² Васкулит - воспалительные заболевания сосудов различного происхождения. Наиболее часто васкулиты встречаются при тяжелых инфекциях (например, менинго-кокковые инфекции) и системных заболеваниях соединительной ткани.

- кровотечения различных локализаций отмечают при заболеваниях, протекающих с разрушением (деструкцией) органов и тканей, - в первую очередь это злокачественные новообразования (наличие крови в каловых массах обычно становится первым симптомом опухолей ЖКТ) и инфекции (например, легочные кровотечения при туберкулезе).
Диагностика геморрагического синдрома заключается в оценке состояния гемостаза и диагностике первичного заболевания, приводящего к кровоточивости.

Клинико-фармакологический подход к выбору препаратов для лечения кровотечений представлен в табл. 26-5.

Клинико-фармакологические подходы к лечению кровотечений



Заболевание	Выбор препаратов
Дефицит факторов свертывания, синтезируемых при участии витамина К	Викасол*
Врожденный дефицит факторов свертывания (гемофилии, болезнь Виллебранда)	Препараты факторов свертывания, свежезамороженная плазма
Острый панкреатит	Апротинин
Кровотечения, связанные с уменьшением количества тромбоцитов или нарушениями их функций	Тромбоцитарная масса, этамзилат
Профилактика и лечение послеоперационных кровотечений	Этамзилат, аминокaproновая кислота, апротинин, фибриноген
Кровотечения на фоне онкологических и деструктивных заболеваний — легочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки	Этамзилат, аминокaproновая кислота
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия.	Викасол*, этамзилат, свежезамороженная плазма.
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов прямого действия	Протамина сульфат
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой тромболитических средств	Апротинин, аминокaproновая кислота, фибриноген
Кровотечения из мелких сосудов (носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зуба)	Местные средства, аминокaproновая кислота
ДВС-синдром	Фибриноген, свежезамороженная плазма

Для остановки кровотечения при гемофилии А в пред- и операционном периоде применяют антигемофильную плазму, криопреципитат, концентрат фактора VIII.

При гемофилии В внутривенно струйно вводят свежезамороженную плазму в дозе 15-20 мг/кг 1 раз в сутки, стремясь к увеличению концентрации фактора IX в крови на 10-15%.

Применяют концентрат фактора IX, в том числе и для профилактики кровотечений.

При болезни Виллебранда для лечения и профилактики кровотечений, подготовки и проведения операций назначают криопреципитат или свежезамороженную плазму.

Противозачаточные средства используют для профилактики и ограничения менструальных кровотечений.

При кровотечениях, связанных с дефицитом витамина К, применяют препараты витамина К. При передозировке не прямых антикоагулянтов больным назначают инъекции викасола*, возможно назначение трансфузии свежезамороженной плазмы.

При геморрагиях, связанных с нарушением проницаемости сосудистой стенки, вводят этамзилат. Этот препарат назначают при гинекологических операциях для ограничения объема кровопотери, в урологической практике до и во время простатэктомии, в стоматологической хирургии (экстракция зубов), для лечения кровоизлияний на глазном дне. Кроме того, препарат способствует остановке желудочно-кишечных, легочных кровотечений, эффективен при передозировке кумариновых препаратов.

Передозировка гепарина натрия и связанные с этим кровотечения купируют внутривенным введением протамина сульфата.

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 237 -</p>
--	---	---	----------------

При передозировке тромболитиков для остановки кровотечения применяют неспецифический ингибитор сериновой протеазы - апротинин (трасилол^{*}, контрикал^{*}), аминокaproновую кислоту, фибриноген, препараты крови.

ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

Обучающийся должен знать:

1. Клиническую фармакологию фибринолитиков.
2. Принципы рациональной фармакотерапии заболеваний с развитием тромбозов сосудов.
3. Клиническую фармакологию препаратов и выбор терапии при геморрагическом синдроме.

должен уметь:

1. Выбирать эффективные, безопасные ЛС в профилактики и лечении тромбозов в соответствии с клиническим диагнозом на основе стандартов фармакотерапии, перечня ЖНВЛС, формулярной системы с учётом их фармакокинетики, фармакодинамики, НЛР, взаимодействия с другими ЛС, индивидуальной чувствительности, функционального состояния организма (беременность, лактация), опираясь на результаты рандомизированных контролируемых фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.
2. Разрабатывать программу контроля эффективности и безопасности применения препаратов, влияющих на гемостаз.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

ОПК-5;8 ПК-8,9,10,11

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

1. Цели фармакотерапии при коррекции нарушений гемостаза.
2. Оцените риск развития артериальных и венозных тромбозов, проведите выбор препаратов с целью профилактики и лечения данных патологических состояний.
3. Выбор препаратов с целью профилактики и лечения кровотечений в педиатрической практике.
4. Знать критерии эффективности и безопасности назначаемой терапии, специфические антитоты при передозировке изучаемых препаратов и принципы коррекции возникших НЛР.
5. Знать алгоритм оказания помощи при тромбоэмболиях различных локализаций.

СОДЕРЖАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

Работа в интернете с клиническими рекомендациями
<http://www.volgmed.ru/ru/files/list/2336/?dept=3&rdir=2333>
https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ:

Задача 1

Больному Ф. с тромбофлебитом глубоких вен левой голени проводят лечение антикоагулянтom непрямого действия, одновременно в качестве седативного и снотворного препарата больной в течение 6 дней принимает фенобарбитал.



Протромбиновый индекс (ПИ) удерживается в пределах 64-70%. Врач заменил фенobarбитал зопиклоном (имованом). Как изменится протромбиновый индекс при отмене фенobarбитала и каким образом следует изменить дозирования непрямого антикоагулянта?

- а) ПИ не изменится, поэтому непрямым антикоагулянт необходимо оставить в той же дозе;
- б) ПИ уменьшится, так как барбитураты ускоряют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия поэтому при отмене барбитуратов необходимо снизить дозу непрямым антикоагулянтов;
- в) ПИ снизится, так как барбитураты вытесняют антикоагулянты непрямого действия из связи с белками плазмы, поэтому при их отмене дозу непрямым антикоагулянтов необходимо уменьшить;
- г) ПИ повысится, так как барбитураты замедляют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, поэтому при отмене барбитуратов необходимо увеличить дозу непрямым антикоагулянтов;
- д) ПИ снизится, так как барбитураты потенцируют фармакологический эффект антикоагулянтов непрямого действия, поэтому дозу необходимо снизить дозу непрямым антикоагулянтов

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ:

01. Фибринолитические средства:

- а) **Растворяют фибриновый тромб.**
- б) Тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов.
- в) Тормозят биологическую активность основных факторов свёртывания крови.
- г) Блокируют синтез факторов свёртывания крови в печени.

02. К гемостатикам относятся

- а) **кислота аминокaproновая**
- б) тромбин
- в) цианокобаламин ;
- г) стрептокиназа (стрептолиаза)
- д) гепарин

03. Угнетают фибринолиз

- а) надропарин кальций (фраксипарин)
- б) фениндион
- в) стрептодеказа
- г) менадиона натрия бисульфит (викасол)
- д) **аминокaproновая кислота**
- е) аprotинин

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 239 -</p>
--	---	---	----------------

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

а) основная литература

1. Кузнецова Н. В. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / Н.В. Кузнецова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 272 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия [Электронный ресурс] : учебник / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – 3-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 832 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс [Электронный ресурс] : учебник / В.И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике [Текст] : мастер-класс : учебник / В. И. Петров. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 871 с. : ил., цв. ил.

б) дополнительная литература

1. Клиническая фармакология [Текст] : национальное руководство / [авт. кол.: А. В. Астахова, Афанасьев В. В., Бабак С. В. и др.] ; под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова ; Ассоциация мед. об-в по качеству. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 965 с. : ил. - (Национальные руководства. Национальный проект "Здоровье").
2. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. Клиническая фармакология. Избранные лекции [Электронный ресурс] : учебное пособие / С.В. Оковитый, В.В. Гайворонский, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 608 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум [Электронный ресурс] : учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса ; авт. кол.: Д.А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова и др. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
5. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум [Электронный ресурс] : учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
6. Клиническая фармакология в практике врача-терапевта [Текст] : учеб. пособие для самостоят. внеаудит. работы по курсу "Клин. фармакология" для студентов V и VI курсов леч. фак-та / В. И. Петров [и др.] ; под ред. В. И. Петрова ; Федер. агентство по здравоохранению, ВолГМУ, каф-ра клин. фармакологии. - Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2007. - 472 с. : ил.
7. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия [Текст] : [руководство] / Ю. Б. Белоусов. - Изд. 3-е, испр. и доп. - М. : МИА, 2010. - 866, [6] с. : ил.
8. Бегг Э. Клиническая фармакология [Текст] : [учеб. изд.] / Э. Бегг ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. - 104 с. : ил.
9. Петров В. И. Медицина, основанная на доказательствах [Текст] : учеб. пособие для студентов мед. вузов и последиплом. образования врачей / В. И. Петров, С. В. Недогада. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 141, [3] с. : ил.
10. Петров В. И. Медицина, основанная на доказательствах [Электронный ресурс] :

	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Основная профессиональная образовательная программа высшего образования Педиатрия Специальность 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) Рабочая программа «Клиническая фармакология» Методические указания для обучающихся</p>	<p>- 240 -</p>
--	---	---	----------------

учеб. пособие / Петров В. И., Недогода С. В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 144 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

11. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии [Электронный ресурс] : практикум : учебное пособие / Д. А. Сычев [и др.] ; под ред. В. Г. Кукеса. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 224 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
12. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] : рук-во для врачей / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : МИА, 2009. - 446 с.