

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Учебно-методическое пособие для ординаторов

по дисциплине

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

Владикавказ 2020

Болиева Л.З. Учебно-методическое пособие для ординаторов по дисциплине Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых в аллергологии и иммунологии – Владикавказ.- 2020.- 17 с.

Утверждено на заседании ЦКУМС ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России от 28.08.2020 г. протокол №1.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с рабочей программой дисциплины «Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых в аллергологии и иммунологии». Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности ординатуры 31.08.37 Клиническая фармакология.

Рецензенты:

Астахова З.Т.- зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, д.м.н., профессор.

Гаппоева Э.Т.- зав. кафедрой оториноларингологии с офтальмологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, д.м.н., доцент.

Тема № 1. «Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при первичных иммунодефицитах».

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при первичных иммунодефицитах, основные принципы рациональной фармакотерапии первичных иммунодефицитов.

Вопросы:

1. Первичные иммунодефициты: классификация, общая характеристика наиболее распространенных заболеваний.
2. Клиническая фармакология препаратов иммуноглобулинов.
3. Принципы рациональной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения.
4. Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений.
5. Терапия проявлений иммунной дисрегуляции.

Заместительная терапия.

Все больные с нарушением синтеза антител нуждаются в проведении пожизненной заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный). Согласно рекомендациям ВОЗ, Препараты различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные. Препараты иммуноглобулина не являются дженериками, так как имеют разный способ производства, состав, содержание IgA и IgM, состав субклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. Процесс производства иммунобиологических препаратов влияет на их качество. Таким образом, вопрос клинической эффективности препарата выбора для проведения заместительной терапии является критически важным.

Для достижения наилучшего результата лечения препарат ВВИГ следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента.

Требования, предъявляемые к препаратам заместительной терапии при лечении ПИД:

1. В связи с потенциальным риском развития жизнеугрожающих инфекций, обусловленных парвовирусом В19, у пациентов с ПИД, необходимо выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, в инструкции по применению которых указаны этапы вирус элиминации, включающие инактивацию парвовируса
 2. Учитывая риск развития жизнеугрожающих анафилактических реакций, обусловленных наличием антител к иммуноглобулину класса А, уровень IgA должен быть прописан в инструкции к препарату и не превышать заявленный.
 3. Не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы.
 4. Содержание подклассов IgG должно быть прописано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому распределению. Подклассы IgG имеют педифическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем только сохранение физиологического процентного соотношения подклассов IgG позволяет обеспечить оптимальный терапевтический эффект.
 5. Для лиц грудного возраста следует выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, разрешенного к использованию с 0 лет, согласно инструкции к препарату
- Особенности выбора препарата в различных клинических ситуациях:

У детей и лиц пожилого возраста, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии, следует отдавать предпочтение использованию 10% растворов иммуноглобулина человека нормального, которые позволяют уменьшить число осложнений, обусловленных нагрузкой объемом. Для минимизации осложнений терапии у лиц с сопутствующим сахарным диабетом препаратами выбора являются иммуноглобулины имеющие в своем составе L-пролин или мальтозу.

Согласно данным международных клинических исследований, препараты, имеющие в своем составе мальтозу в качестве стабилизатора, являются оптимальными для пациентов

с факторами риска развития почечной недостаточности (дегидратация, гиперволемиа, сепсис, парапротеинемия).

Выбор препарата иммуноглобулина человека нормального должен проводиться с учетом индивидуальной переносимости. Риск развития побочных эффектов возрастает при начале терапии, при смене препаратов иммуноглобулина в процессе лечения. Меньший риск побочных эффектов имеют изоосмолярные препараты, а также готовые к введению растворы по сравнению с лиофилизатами. При использовании нескольких флаконов лиофилизированного препарата, риск побочных эффектов возрастает.

Пути введения: используются препараты для внутривенного и подкожного применения, которые имеют эквивалентные показатели эффективности, однако риск системных реакций в меньшей степени характерен для ПККИГ. В связи с этим предпочтение подкожному пути введения следует отдавать в следующих ситуациях:

- 1) Развитие системных реакций при внутривенном введении иммуноглобулинов
- 2) У пациентов с затрудненным венозным доступом, в том числе у детей и пожилых.
- 3) У пациентов с энтеропатией в связи с более эффективным поддержанием претрансфузионного уровня за счет более равномерного поддержания уровня IgG в интервалах между введениями.
- 4) При недостаточном насыщении на фоне лечения ВВИГ, т.к. по литературным данным, ПККИГ позволяют более эффективно поддерживать концентрацию IgG благодаря фармакодинамическим свойствам и отсутствию выраженных колебаний концентраций в процессе терапии.

Показатели эффективности терапии:

1. Достижение контроля над инфекционными проявлениями
2. Достижение целевого претрансфузионного уровня IgG не ниже 800 мг/дл.

Заместительная терапия используется в режиме насыщения – 0,6-0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3-4 недели. Данный режим введения используется:

- А) при инициации терапии
- Б) после перерывов в заместительной терапии более 3х месяцев
- В) во время клинически-значимых инфекционных эпизодов

Поддерживающий режим: 0,4 г/кг 1 раз в 3-4 недели

Использование ВВИГ в дозе 0,4 г/кг для поддерживающей терапии, в большинстве случаев, достаточно для достижения желаемого претрансфузионного уровня, хотя могут потребоваться более высокие дозы. Доза иммуноглобулина и кратность введения должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др.

Антибиотикотерапия

Все эпизоды клинически-значимых инфекций требуют назначения антибактериальной терапии. Обязательным условием успеха антимикробной терапии является ее одновременное применение с заместительной терапией. Сроки антибактериальной терапии должны в 1,5–2 раза (а иногда и более) превышать по продолжительности стандартные схемы лечения.

Дозировки антибиотиков подбираются согласно рекомендациям по возрасту и весу пациента. Сопровождающая антимикотическая терапия назначается по клиническим показаниям.

В комплекс лечебных мероприятий больных входит симптоматическая терапия сопутствующей патологии. В случаях наличия очагов хронической инфекции (бронхоэктазы) обосновано назначение антибактериальной терапии более продолжительными курсами (в непрерывном или интермиттирующем режиме). Согласно данным рандомизированных международных исследований, препаратом выбора при длительных курсах является азитромицин.

Коррекция осложнений, обусловленных иммунной дисрегуляцией.

Для коррекции осложнений иммунной дисрегуляции используется иммуносупрессивная и/или таргентная терапия на фоне непрерывного лечения иммуноглобулином человека нормальным. Учитывая малое количество данных, четких рекомендаций относительно схем и дозировок используемых препаратов не существует. Первой линией терапии следует выбрать системные глюкокортикостероиды в среднетерапевтических дозах. Имеются данные об успешном применении таких препаратов как азатиоприн, микофенолата мофетил, сиролимус, ритуксимаб, инфликсимаб. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии необходим тщательный мониторинг вирусных и бактериальных инфекций, начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

Тема № 2: Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств (ЛС) при иммунной недостаточности.

Цель: клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при иммунной недостаточности, основные подходы к проведению иммуномодулирующей терапии при иммунодефицитных состояниях.

Вопросы:

1. Понятие об иммунодефицитах и иммунодефицитных состояниях.
2. Клиническая фармакология иммуномодуляторов.
3. Основные принципы иммуномодулирующей терапии у взрослых и детей.

Препараты, влияющие на Т-клеточное звено иммунитета. Преимущественное воздействие на Т-систему иммунитета оказывают препараты тимусного происхождения или тимические гормоны, которые представляют собой комплекс полипептидов тимуса. Тимические факторы обладают общим для всей группы свойством - влиять на деятельность лимфоидной иммунной системы, изменяя не только функциональную активность лимфоцитов, но и вызывая выброс важнейших медиаторов иммунного ответа, например, ИЛ-2. Вместе с тем, каждый препарат оказывает какое-то присущее только ему действие.

Тималин /Thymalinum/ является иммуностимулятором широкого спектра действия, он увеличивает количество Т- и В-лимфоцитов, улучшает их функциональные свойства, усиливает фагоцитоз, а также стимулирует процессы регенерации. Показания к применению у взрослых: ИДС с преимущественным поражением Т-системы иммунитета, возникающие при инфекционных, гнойных и септических процессах, лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематозе, лимфолейкозе), рассеянном склерозе (системном заболевании оболочек нервных клеток головного и спинного мозга), туберкулезе, рецидивирующем офтальмогерпесе, псориазе и др. Препарат вводят в дозе 10-20 мг глубоко в мышцу. Перед введением разводят 1-2 мл 0,5% раствора новокаина. Курс лечения 5-10 дней. В зависимости от степени поражения иммунной системы на курс назначают от 100 до 400 мг препарата.

Среди типических факторов большое клиническое распространение получил отечественный препарат Тактивин /Tactivinum/. Это один из первых препаратов вилочковой железы. Действие Т-активина направлено на: восстановление количества циркулирующих Т-лимфоцитов и повышение их пролиферативной активности; стимуляцию лимфокинов и ИНФ; повышение активности Т-киллеров и функциональной активности стволовых гемопоэтических клеток; нормализацию ряда других показателей, характеризующих функциональную активность Т-клеточного иммунитета. Препарат оказывает также опосредованное действие на В-лимфоциты через иммунорегуляторные клетки при комбинированной иммунной недостаточности. Выпускают в ампулах по 1,0 мл в виде 0,01% раствора готового к применению. Т-активин вводят подкожно 1 раз в день по 1 мл взрослому человеку. 1 курс лечения 5-7 дней, повторяют с интервалом 1,5-2 месяца. Препарат противопоказан при атопической форме бронхиальной астмы, беременности.

Тимостимулин /Thymostimulin/ - оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность эффекторов клеточного иммунитета. Вводится в дозе 1 мг на 1 кг массы в течение 14 дней подряд, затем 2 раза в неделю в течение 12 недель. Клинический эффект сказывается не сразу, иногда отсрочка достигает нескольких месяцев. Тимоптин /Thymoptinum/ содержит больше 2% α 2-тимозина, поэтому обладает пролонгированным действием. Схема введения: 1 инъекция в 4 дня, всего 5 инъекций. Тимактид /Thymaktidum/ - разновидность тимоптина, но в таблетированной форме. Применяется в дозе 0,1г сублингвально - 1г. в 4 дня. Препарат прошел испытания и для интраназального применения. Тимоген /Thymogenum/ – синтетический дипептид, состоящий из остатков глутамина и триптофана. Препарат оказывает иммуностимулирующее действие и усиливает неспецифическую резистентность организма. Выпускается во флаконах в виде лиофилизированного порошка по 0,1г или в виде ампулированного раствора по 1,0 мл. Вводят 1 раз в день внутримышечно по 50-100 мкг в течение 3-10 дней.

Имунофан /Imunofan/ – синтетический гексапептид. Обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротекторным действием, вызывает антиоксидантный эффект. Ингибирует распад фосфолипидов и синтез арахидоновой кислоты, снижает уровень холестерина крови, снижает продукцию медиаторов воспаления. Начало действия через 2-3 часа после введения. Через 2-3 суток происходит усиление реакции фагоцитоза и активируется внутриклеточный киллинг паразитов и вирусов. Через 7-10 суток проявляется иммунокорректирующее действие препарата – восстановление нарушенных показателей гуморального и клеточного иммунитета. Препарат способствует дифференцировке Т-клеток, усиливает их пролиферацию, увеличивает продукцию ИЛ-2, синтез АТ. Не оказывает влияние на синтез IgE и не усиливает ГЗТ. Показания к применению: иммунодефициты различного происхождения, как у взрослых, так и у детей; оппортунистические инфекции: вирус герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус, токсоплазма, криптоспоры, хламидии; в комплексной терапии хронического гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, СПИДа; лечение опухолей, вызванных вирусом папилломы человека; псориаз; дифтерия; бруцеллез; бактериальный эндокардит; ревматоидный артрит; лечение ожогов и длительно не заживающих ран; как адъювант при вакцинации у взрослых и как элемент комбинированной терапии у онкологических больных. Препарат противопоказан при беременности, осложненной резус-конфликтом. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,005% раствора готового к применению. Вводят внутримышечно по 1 мл каждый день или через день, курс лечения 5-10 инъекций.

Левамизол или Декарис /Levamisolum, Dekaris/. Известен как индуктор дифференцировки Т-клеток, стимулятор функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Стимулирует фосфодиэстеразу, способствует уменьшению внутриклеточного содержанию циклического аденозинмонофосфата и увеличению циклического гуанидин монофосфата, что создает условия для активации эффекторных функций Т-лимфоцитов и фагоцитов. При назначении больным с ИДС было выяснено, что левамизол является иммуностимулятором широкого спектра действия, который опосредованно через Т-клеточное звено иммунной системы и фагацитарное звено стимулирует и функцию В-лимфоцитов. Применение его оправдано при аутоиммунных заболеваниях, поскольку при них имеет место аутоиммунная агрессия, а действие левамизола связано с активацией функции CD8 + Т-лимфоцитов. Препарат противопоказан при наличии лейкопении или если через 10 дней после первого приема количество лейкоцитов снижается ниже 3 тыс. в 1 мкл, или уменьшению количества нейтрофилов до 1 тыс. в 1 мкл. Левамизол назначают в два курса по 50 или 150 мг в день 4 раза в неделю. Повторный курс можно назначать с перерывом в 7 дней. При длительном применении препарата необходим иммунологический контроль и осторожность в связи с возможностью развития лейкопении и агранулоцитоза. В связи с этим применение его в клинике ограничивается. Препараты, влияющие на В-клеточное звено иммунитета

Миелопид /Mielopid/ или В-активин – препарат пептидной природы, получаемый из супернатанта культуры клеток костного мозга млекопитающих. Миелопид влияет, преимущественно, на стимуляцию В-системы иммунитета, что сопровождается увеличением числа клеток, продуцирующих АТ. Применяется в хирургической и гинекологической практике при различных воспалениях и гнойно-септических состояниях, а также при затяжных инфекционных заболеваниях (хронический бронхит, хроническая пневмония и др.) и при нарушении функции гуморального иммунитета. Выпускается по 6 мг лиофилизированного порошка в стерильных флаконах, которые перед применением следует развести водой для инъекций. Вводится внутримышечно (0,003-0,006 мг разводят в 1 мл физиологического раствора) или внутривенно капельно в 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида. Курс лечения 3-6 инфузий. Созданы и проходят клинические испытания препарат Серамил на основе МП-3 с антибактериальным эффектом и препарат Бивален на основе МП-2 с противоопухолевым эффектом.

Интерфероны и индукторы интерферонов

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, без сомнения, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов. Интерфероны - гликопротеины, обладающие противовирусной активностью, которая проявляется на внутриклеточном уровне при активации нуклеазы, расщепляющей вирусные РНК, а также протеинкиназы, подавляющей синтез вирусного белка. Под влиянием ИНФ происходит активация фагоцитоза, НК-клеток, усиливается продукция ИНФ (прайлинг) а также угнетается образование АТ, пролиферация лейкоцитов, рост клеток (в т.ч. опухолевых). ИНФ-ы, как составная часть общей цитокиновой сети организма, являются иммунорегуляторными молекулами, оказывающими действие на все клетки иммунной системы. Поэтому все ИНФ-ы и индукторы ИНФ-ов являются противовирусными и иммуномодулирующими препаратами.

Лейкоцитарный α -интерферон /Interferon alfa/ – смесь различных подтипов натурального α -ИНФ или его генно-инженерных аналогов. Препарат ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов и хламидий. Оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. Механизм противовирусного действия препарата заключается в создании защитных механизмов в неинфицированных вирусом клетках. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, ИНФ- α изменяет свойства мембраны клетки, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК и ингибирует синтез белков вируса. Подавляет репликацию вирусов в инфицированной клетке. Перечисленные свойства ИНФ- α позволяют ему эффективно участвовать в процессах элиминации возбудителя, предупреждении заражения и возможных осложнений. Благодаря иммуномодулирующей активности препарата, происходит нормализация иммунного статуса. Иммуномодулирующее действие препарата обусловлено стимулированием активности макрофагов (фагоцитарной активности), НК-клеток и процесса презентации макрофагами АГ иммунокомпетентным клеткам. Под воздействием ИНФ- α в организме усиливается активность Т-хелперов, ЦТЛ, экспрессия АГ МНС I и II, а также интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Активизация лейкоцитов обеспечивает их активное участие в ликвидации первичных патологических очагов. Препарат показан при лечении ранних стадий острых вирусных заболеваний. Применяется путем распыления или закапывания водного раствора. Ампулу или флакон с препаратом следует вскрывать непосредственно, перед применением. Человеческий иммунный гамма-интерферон /Interferon gamma human/ обладает прямым цитотоксическим действием, модулирует активность многих субпопуляций Т-лимфоцитов и В-клеток, уменьшает продукцию IgE, активирует макрофаги и НК-клетки. Препарат получают из стимулированных Т-лимфоцитов человека или методом рекомбинантной ДНК с использованием бактериальных

клеток. Показания к применению: ВИЧ, лепра, атопический дерматит, онкологические заболевания, экзема. Доза препарата подбирается индивидуально, курс 3-10 инъекций.

Интрон А /Intron-A/ - рекомбинантный высокоочищенный ИНФ-альфа-2b. Оказывает антипролиферативное, противовирусное и модулирующее действие. Хотя точный механизм противовирусного действия препарата неизвестен, установлено, что он нарушает метаболизм клетки, в которую проник вирус. Это приводит к подавлению репликации вируса, а в случаях, когда репликация все же происходит, вирионы с поврежденным геномом не способны покинуть клетку. Показания к применению: множественная миелома, саркома Капоши, злокачественная меланома, волосато-клеточный лейкоз, папилломатоз, вирусный гепатит. Применяется длительно и в высоких дозах. Противопоказания: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы: выраженные нарушения функции печени (в т.ч., вызванные метастазами); хронический гепатит с циррозом печени в стадии декомпенсации; хронический гепатит у пациентов, получавших или получающих иммунодепрессанты (за исключением кратковременного курса терапии глюкокортикостероидами); аутоиммунный гепатит; эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС, психические заболевания и расстройства у детей и подростков; аутоиммунные заболевания в анамнезе; применение иммунодепрессантов после трансплантации; заболевание щитовидной железы в случае, если оно не контролируется соответствующей терапией; беременность, период лактации. Выпускается во флаконах или шприц-ручке для внутривенного и подкожного введения.

Реаферон (Reaferon-EC) – рекомбинантный, человеческий ИНФ-α, получаемый путем биосинтеза в процессе культивирования штаммапродуцента бактерий *Pseudomonasputida* (*E. coli*), в генетический аппарат которых встроен ген человеческого лейкоцитарного ИНФ-α-2. Препарат обладает антивирусной, противоопухолевой (антипролиферативный эффект) и иммуномодулирующей активностью. Данное действие препарата реализуется за счет способности индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов, ингибировать клеточное деление, модифицировать клеточный фенотип, приводя к реверсии трансформации и снижению онкогенности опухолевых клеток, модифицировать взаимоотношения клеток друг с другом и с различными биологическими веществами: АТ, цитокинами, гормонами, ростовыми факторами. Показания к применению: хронический вирусный гепатит В, С и D, рак почки, волосатоклеточный лейкоз, хроническом миелолейкоз, сублейкемический вариант хронического миелолейкоза, грибвидный микоз, острые респираторные вирусные, энтеровирусные, вирусно-бактериальные заболевания, микоплазменный менингоэнцефалит, а также злокачественные лимфомы, саркома Капоши, рассеянный склероз, острый лимфобластный лейкоз у детей, острые кератиты и кератоиридоциклиты. Побочные действия: озноб, повышение температуры, утомляемость, кожные высыпания, кожный зуд, лейкопения, тромбоцитопения, местные воспалительные реакции в месте введения препарата. При резко выраженных местных и общих побочных реакциях введение препарата следует прекратить. Препарат выпускается в лиофилизированном виде в ампулах, содержащих 1, 3 или 5 млн. МЕ, по 5-10 ампул в пачке. Перед использованием не ранее чем за 2-4 часа препарат разводят дистиллированной водой, добавляя 1 мл для внутримышечного введения или 5 мл для субконъюнктивального и местного введения. Пути введения: внутривенный, внутримышечный (наиболее рациональный), субдуральный, интравенальный, аппликационный. Длительность лечения при острых вирусных заболеваниях 5-10 дней, при онкологических заболеваниях несколько месяцев и даже лет.

Виферон /Viferon/ – комплексный препарат, содержащий ИНФ человеческого рекомбинантный альфа-2, аскорбиновую кислоту и альфатокоферола ацетат. Препарат оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие, усиливает активность Т-хелперов, ЦТЛ, повышает фагоцитарную активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Не обладает прямым противовирусным действием, но вызывает в клетке, пораженной вирусом и в окружающих клетках изменения,

которые препятствуют размножению вируса. Препарат используется в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых, в т.ч. острых респираторных вирусных инфекций (грипп, заболевания дыхательных путей, осложненные бактериальной инфекцией), пневмоний (вирусная, бактериальная, хламидийная), менингита (бактериальный, вирусный), сепсиса; внутриутробных инфекций (в т.ч. хламидиоза, герпеса, цитомегалии, кандидоза); гепатитов В, С и D (в т.ч. при хронических вирусных гепатитах выраженной степени активности и осложненных циррозом печени); урогенитальных инфекций у взрослых, в т.ч. у беременных. Форма выпуска - ректальные свечи для детей, содержащие 150000 195 МЕ, для взрослых - 500000 МЕ. При герпетических инфекциях и хламидиозе половых органов, в т.ч. в период беременности по 150000 МЕ. Назначают по 2 свечи в сутки ежедневно в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки в течение 3-12 месяцев. Лечение хламидиоза вифероном комбинируют с антибактериальной терапией. Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи ежедневно по 3-4 раза в сутки и осторожно втирают. Курс лечения 5-7 дней.

Амиксин /Amixin/ – противовирусный препарат. Эффективен при многих вирусных инфекциях (в т.ч., вызванных вирусами гриппа, другими возбудителями острых респираторных вирусных инфекций, вирусами гепатита, герпеса). Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Амиксин стимулирует образование в организме ИНФ-альфа, бета, гамма. Основными структурами, продуцирующими ИНФ в ответ на введение Амиксина, являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы. После приема препарата внутрь максимум продукции ИНФ определяется в последовательности кишечник-печень-кровь через 4-24 ч. Амиксин оказывает иммуномодулирующее действие: стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение CD4 + и CD8 + Т- лимфоцитов. Показания к применению: у взрослых - вирусные гепатиты А, В и С, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, грипп и ОРВИ (профилактика и лечение), в составе комплексной терапии инфекционноаллергических и вирусных энцефаломиелитов (рассеянный склероз, лейкоэнцефалиты, увеоэнцефалиты), урогенитальный и респираторный хламидиоз. У детей старше 7 лет: грипп и ОРВИ (лечение). Выпускается в таблетках по 0,06г и 0,125г; № 6, № 10. Для профилактики гриппа и ОРВИ Амиксин назначают в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель. Для лечения гриппа и других ОРВИ в первые 197 2 дня болезни Амиксин назначают в дозе 125 мг/сут, затем 125 мг через день. Курсовая доза – 0,75г (6 таб.). Препарат противопоказан при беременности и повышенной чувствительности к препарату. Неовир /Neovir/ - является иммуностимулирующим лекарственным средством. Обладает противовирусной активностью в отношении РНК- и ДНК-геномных вирусов и имеет выраженный противохламидийный эффект, вызывает активацию стволовых клеток костного мозга, макрофагов и Т-лимфоцитов. Активность препарата обуславливается его способностью к индуцированию синтеза в организме высоких титров эндогенных ИНФ, в частности, ИНФ- α . Неовир обладает иммуномодулирующей активностью: нормализует баланс между субпопуляциями цитотоксических и хелперных Т-клеток. При ряде заболеваний вызывает снижение продукции в организме ФНО и активацию НК-клеток. Кроме того, при использовании препарата значительно повышается активность полиморфноядерных лейкоцитов. Препарат используется в составе комбинированной терапии в качестве иммуностимулирующего средства при следующих состояниях: инфекции, вызываемые *Herpes simplex* типов 1 и 2, а также вирусом *Varicella Zoster* (в т.ч. у пациентов с нарушениями иммунной системы); ВИЧ-инфекция; цитомегаловирусная инфекция у пациентов с иммунодефицитом; радиационный иммунодефицит; энцефаломиелиты и энцефалиты вирусного происхождения; острые/хронические гепатиты В и С; рассеянный

склероз; эпидидимиты, уретриты, простатиты, сальпингиты и цервициты, вызванные хламидиями; онкологические заболевания; венерическая лимфогранулема; кандидоз слизистых оболочек и кожи, а также для профилактики и лечения гриппа и прочих острых респираторных заболеваний, в том числе на фоне ИДС. Препарат противопоказано применять пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, аутоиммунных заболеваниях, во время беременности и лактации, при гиперчувствительности к компонентам данного препарата.

Неовир не используется у детей и с осторожностью применяется у пациентов пожилого возраста. Раствор для инъекций вводится внутримышечно. Разовая доза препарата составляет 250 мг (или 4-6 мг/кг массы тела). В случае необходимости разовую дозу можно увеличить до 500 мг. Курс терапии, как правило, состоит из 5-7 внутримышечных инъекций в разовых дозах с интервалом 48 часов. Курсовая доза препарата зависит от конкретного клинического случая. Продолжительность курса лечения составляет 8-12 дней. В случае продолжительного или профилактического применения Неовира интервал между введениями препарата должен составлять от 3 до 7 суток. В случае плохой переносимости либо появления болезненности в месте инъекции, рекомендуется вводить препарат вместе с 2 мл 0,25-0,5% раствора новокаина.

Циклоферон /Cycloferon/ – индуктор синтеза ИНФ. Механизм его действия заключается в стимуляции выработки большого количества альфа и бета ИНФ в органах и тканях, содержащих элементы лимфоидной ткани (лимфатические узлы, миндалины, слизистая оболочка тонкой кишки, печень, селезенка, дыхательные пути). Кроме того, Циклоферон стимулирует клетки костного мозга, вызывая активизацию клеточного иммунитета: повышает образование гранулоцитов (лейкоцитов, которые защищают организм от внедрения бактерий и вирусов путем их уничтожения) и Т-лимфоцитов, которые также выполняют функции клеточного иммунитета. Эти свойства позволяют усиливать не только противовирусный, но и противобактериальный иммунитет еще один механизм действия Циклоферона - он способствует повышенному образованию Т-киллеров - лимфоцитов, которые способны уничтожать «неправильные» клетки собственного организма. Это свойство Циклоферона используется при лечении злокачественных опухолей. Циклоферон также подавляет аутоиммунные реакции (выработку АТ против собственных тканей), оказывает противовоспалительное действие. Циклоферон применяется для лечения и профилактики следующих заболеваний: гриппа и других острых респираторных инфекций, в том числе энтеровирусных инфекций; инфекций, поражающих нервную систему: серозных менингитов, энцефалитов и т.д.; вирусных гепатитов (А,В,С); герпетической, цитомегаловирусной, кишечной и ВИЧ-инфекции; заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз и т.д.). Противопоказания к назначению препарата: повышенная чувствительность к препарату; тяжелые заболевания печени с нарушением ее функции; беременность; кормление грудью; дети до 4-х лет. При заболеваниях щитовидной железы лечение Циклофероном можно проводить только по назначению эндокринолога. Базовая схема внутримышечного или внутривенного введения Циклоферона для взрослых: инъекции проводят на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 сутки в зависимости от заболевания.

Тема №3. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при аллергических заболеваниях кожи.

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при аллергических заболеваниях кожи, основные принципы рациональной фармакотерапии аллергических заболеваний кожи.

Вопросы:

1. Клиническая фармакокинетика топических лекарственных средств, применяемых для лечения аллергических заболеваний кожи.
2. Рациональная фармакотерапия атопического дерматита у взрослых.

3. Рациональная фармакотерапия крапивницы у взрослых.
4. Рациональная фармакотерапия токсикодермий у взрослых.
5. Рациональная фармакотерапия аллергического контактного дерматита у взрослых.

Пациентам при атопическом дерматите легкой степени тяжести (с ограниченными высыпаниями) рекомендуется наружная терапия: топическими глюкокортикостероидами, топическими ингибиторами калциневрина. для наружной терапии пациентов с атопическим дерматитом топические глюкокортикостероиды: клобетазол 0,05% крем, 0,05% мазь наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 3–4 недель или бетаметазон крем 0,05%, мазь 0,05% 1 раз в сутки, крем 1% наносить на пораженный участок кожи тонким слоем 1–2 раза в сутки, слегка втирая, в течение 2–4 недель; 0,05% спрей 1–2 раза в сутки распыляют на пораженный участок кожи, или триамцинолон крем 0,1%, мазь 0,1% наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. Возможно использование окклюзионной повязки, или флутиказон крем 0,05%, мазь 0,005% наносить 1 или 2 раза в сутки тонким слоем в количестве, не большем, чем необходимо для покрытия всего пораженного участка, и осторожно втирать, в течение 2–4 недель, или мометазон крем 0,1% , мазь 0,1% тонким слоем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–4 недель, или метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, жирная мазь, эмульсия наносить 1 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2–4 недель, или гидрокортизона бутират 0,1% крем, 0,1% мазь наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 1–3 раза в сутки в течение 2–4 недель, или алклометазон крем 0,05%, мазь 0,05% наносить на пораженные участки кожи равномерным слоем 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. У детей и в период долечивания возможно использовать препарат 1 раз в сутки.

Пациентам со средней тяжестью течения и тяжелой формой атопического дерматита топические ингибиторы калциневрина: такролимус взрослым 0,03% мазь или 0,1% мазь, детям старше 2 лет – 0,03% мазь наносить 2 раза в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи или пимекролимус 1% крем 2 раза в сутки взрослым и детям старше 3 месяцев наносить на пораженную поверхность тонким слоем.

Пиритион цинк для местного применения взрослым и детям: крем 0,2% наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки взрослым и детям с 1 года, возможно применение под окклюзионную повязку; аэрозоль 0,2% взрослым и детям с 1 года в случаях выраженного мокнутия распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в сутки.

Пациентам при атопическом дерматите средней и тяжелой степени тяжести и при отсутствии противопоказаний: дупилумаб 200 или 300 мг раствор для подкожного введения: начальная доза у взрослых – 600 мг (2 инъекции по 300 мг в разные места для инъекций), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата дупилумаб у пациентов в возрасте 12 – 17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза - 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза - 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Тема №4: Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при аллергическом рините и конъюнктивите.

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при аллергическом рините и конъюнктивите, основные принципы рациональной фармакотерапии аллергического рино-конъюнктивита.

Вопросы:

1. Клиническая фармакокинетика топических лекарственных средств, применяемых для лечения аллергическом рините и конъюнктивите.
2. Рациональная фармакотерапия аллергического ринита у взрослых.

3. Рациональная фармакотерапия аллергического конъюнктивита у взрослых и детей.

Тема №5: Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при наследственном ангионевротическом отеке.

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при наследственном ангионевротическом отеке, принципы терапии наследственного ангионевротического отека.

Вопросы:

1. Наследственный ангионевротический отек.
2. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения наследственного ангионевротического отека.
3. Алгоритм лекарственной терапии наследственного ангионевротического отека.

— Купирование симптомов;

— Краткосрочная профилактика (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями);

— Долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов).

Выбор метода и схемы лечения НАО зависит от частоты, локализации и тяжести отёков. Немедикаментозное лечение НАО • Пациентам с АО в области гортани: рекомендуется обеспечить проходимость дыхательных путей, при необходимости оправдано ранее наложение коникотомии/трахеостомии, интубации

Медикаментозное лечение:

Купирование острого приступа НАО • Неотложную терапию НАО I, II типов рекомендуется проводить без отмены препаратов базисной терапии.

В качестве препаратов выбора для купирования атак рекомендуется назначать катибант и концентрат ингибитора С1-эстеразы.

Терапию рекомендуется начинать максимально быстро от момента появления симптомов, так как раннее введение повышает эффективность терапии и уменьшает продолжительность и тяжесть клинических проявлений. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при отёке верхних дыхательных путей. В большинстве случаев, однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, концентрат ингибитора С1-эстеразы) достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант или концентрат ингибитора С1-эстеразы вводят повторно. 1. Икатибант (селективный блокатор В2 рецепторов) 2. концентрат ингибитора С1-эстеразы 3. свежемороженая плазма 3. нативная или свежемороженая плазма 1. ε-аминокапроновая кислота 1. концентрат ингибитора С1-эстеразы 2. свежемороженая плазма 3. Атенуированные андрогены 1. Атенуированные андрогены 2. концентрат ингибитора С1-эстеразы 3. Антифибринолитики. Плазму крови, представляющую собой донатор ингибитора С1-эстеразы, рекомендуется использовать в экстренных случаях при недоступности икатибанта и концентрата ингибитора С1-эстеразы. Ингибиторы фибринолиза (аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту) рекомендуются для долгосрочной профилактики, однако имеют клиническую эффективность в небольшой группе пациентов (менее 15%) и не используются для купирования потенциально жизнеугрожающих атак в связи с низкой эффективностью. Ингибиторы фибринолиза могут быть назначены пациентам с НАО для купирования периферических атак и невыраженных абдоминальных атак. Транексамовая кислота для купирования тяжелых абдоминальных атак, а также потенциально фатальных атак не используется в связи с медленным наступлением эффекта терапии. Пациентам с НАО I/II типов настоятельно рекомендуется проводить краткосрочную профилактику перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), перед инвазивными методами 18 исследований, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного

тракта. При срочном оперативном вмешательстве рекомендуется внутривенное введение: концентрата ингибитора С1- эстеразы человека 1000 МЕ в/в для взрослых пациентов или 15-30 МЕ/кг для пациентов детского возраста; При отсутствии концентрата ингибитора С1-эстеразы рекомендуется вводить свежезамороженную плазму 250.0 мл для взрослых пациентов или 5,0-10,0 мл/кг для пациентов детского возраста за 1-6 часов до процедуры.

Тема №6: Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при аллергических заболеваниях органов дыхания

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при аллергических заболеваниях органов дыхания, принципы рациональной фармакотерапии бронхиальной астмы.

Вопросы:

1. Клиническая фармакология ингаляционных и системных глюкокортикостероидов.

2. Рациональная фармакотерапия бронхиальной астмы у взрослых.

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.

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.

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, 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 глюкокортикоиды в виде дозированных аэрозолей. Причина дисфонии заключается в миопатии мышц гортани. Применение спейсера не уменьшает риск развития этого нежелательного явления, но после отмены глю-кортикоидов 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.

Цистеиниловые лейкотриены (C4, D4 и E4) - биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. По своей химической природе лейкотриены - 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 цистеини-ловых лейкотриеновых рецепторов I типа (ЦЛТ1-рецепторы), а zileuton* ингибирует активность 5-липооксигеназы.

Фармакокинетика антилейкотриеновых препаратов

Все антилейкотриеновые препараты назначают внутрь. Монтелу-каст, зафирлукаст и zileuton* всасываются из ЖКТ быстро и достаточно полно. Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы, zileuton* - 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 ЦЛТ1-рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) ингибируют эффекты цистеинило-вых лейкотриеновых рецепторов C4, D4 и E4, но не воздействуют на рецепторы 2 типа, отвечающие за взаимодействие с простагландинами и тромбоксанами. Блокаторы ЦЛТ1 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.

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 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 ингибирует изофермент CYP3A4 и может увеличивать концентрацию препаратов, подвергающихся биотрансформации с участием этого изофермента.

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 больных, принимавших омализумаб.

Омализумаб назначают для лечения аллергической астмы от среднетяжелой 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. Препараты назначают в виде инъекций, исходя из массы тела больного и концентрации циркулирующего IgE (омализумаб блокирует только циркулирующий в плазме иммуноглобулин).

Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена С₄, 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.

Тема №7: Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при аллергических заболеваниях в педиатрии

Цель: изучить клиническую фармакологию и основные принципы рациональной фармакотерапии аллергических заболеваний у детей.

Вопросы:

1. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний кожи у детей.
2. Рациональная фармакотерапия аллергического ринита и конъюнктивита у детей.
3. Рациональная фармакотерапия бронхиальной астмы у детей.

Тема №8. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при неотложных состояниях в аллергологии и иммунологии.

Цель: изучить клинико-фармакологические подходы к лечению неотложных состояний в аллергологии и иммунологии.

Вопросы:

1. Алгоритм оказания медицинской помощи при анафилактическом шоке.
2. Основные принципы рациональной фармакотерапии острой крапивницы и ангионевротического отека.
3. Основные принципы рациональной фармакотерапии токсикодермии.
4. Основные принципы рациональной фармакотерапии сыпороточной болезни.

Литература.

Основная литература:

1. Клиническая фармакология. Учебник. Под. ред. Кукеса В.Г. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008, 2013, 2015.

Дополнительная литература

1. Вебер В.Р. Клиническая фармакология : учеб. пособие - М. : Медицина, 2009, 2011 / «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785225100063.html>
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия: compendium / ред. В.П. Яковлев.- М. : Литтерра, 2007.
3. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

4. Болиева Л.З., Гонобоблева Т.Н., Арчегова Э.Г., Филиппова Ю.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: учеб. пособие - Владикавказ, 2015. УМО № 47/05.05-21 от 28.09.2015 / ЭБ СОГМА.
5. Болиева Л.З. Противоаллергические средства: учеб. пособие.- Владикавказ, 2007. УМО-693 от 24.10.2007.
6. Болиева Л.З., Гаппоева Э.Т. Лечение аллергического ринита. Учебное пособие. - Владикавказ, 2007. УМО-693 от 24.10.2007

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

1. Государственный реестр лекарственных средств:
<http://www.grls.rosminzdrav.ru>
2. ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора. Обращение лекарственных средств: <http://www.regmed.ru>
3. Фонд фармацевтической информации: <http://www.drugreg.ru>
4. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: <http://www.vidal.ru>
6. Сайт Главного внештатного специалиста - клинического фармаколога Министерства здравоохранения и социального развития РФ - <http://www.clinpharmrussia.ru>
7. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины
<http://www.osdm.org/index.php>
8. Московский центр доказательной медицины. <http://evbmed.fbm.msu.ru/>
9. Сайт «Формулярная система России». <http://www.formular.ru>