

**МБН-Ф**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

---

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по дисциплине «Фармакология, клиническая фармакология»

Основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по группе научных специальностей 3.3. Медико-биологические науки, по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, утвержденной ректором ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «28» марта 2022 г.

Владикавказ, 2022

Методические рекомендации предназначены для внеаудиторной самостоятельной работы аспирантов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Фармакология, клиническая фармакология»

Составители:

Зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией,  
д.м.н., профессор



Болиева Л.З.

Доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией,  
к.м.н.



Даурова М.Д.

Рецензенты:

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

Заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова, к.ф.н., доцент  
Морозов В.А

## **Тема № 1. «Предмет клинической фармакологии, основные понятия и роль дисциплины в практической деятельности».**

**Цель:** изучить предмет КФ, ее место среди других клинических дисциплин; основные задачи и принципы КФ; современная номенклатура лекарственных препаратов, типы наименований препаратов.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология, определение, задачи.
2. Основные этапы развития клинической фармакологии
3. Основные разделы клинической фармакологии
4. Место клинической фармакологии среди других клинических дисциплин
5. Области исследования клинической фармакологии
6. Международная номенклатура лекарственных препаратов
7. Виды фармакотерапии
8. Комплаентность
8. Формулярная система, ее составные элементы
9. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»
10. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.
11. Основные положения доказательной медицины.

**Клиническая фармакология (КФ)** - наука, изучающая принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии, способы определения клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств (ЛС). Предметом клинической фармакологии является лекарственное средство 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.

**Основные разделы клинической фармакологии:** фармакокинетика, фармакодинамика, фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология.

В условиях ограниченного финансирования здравоохранения рациональное использование ЛС - задача государственной важности. С 2000 г. Правительством РФ утверждается 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.
- 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 абортах; 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.

## **Тема № 2: Основы фармакодинамики**

**Цель:** изучить основы фармакодинамики лекарственных средств.

### **Вопросы:**

1. Определение фармакодинамики
2. Основные «мишени» для ЛВ. Обоснование каждой «мишени»
3. Рецепторы (мембранные, внутриклеточные) (примеры)
4. Нерецепторные молекулы-мишени цитоплазматической мембраны: цитоплазматические ионные каналы, неспецифические белки и липиды цитоплазматической мембраны.
5. Иммуноглобулиновые молекулы-мишени (примеры); Ферменты-мишени (примеры)
6. Понятие о вторичных посредниках (мессенджерах)
7. Неорганические соединения (например, соляная кислота и металлы); Молекулы- мишени чужеродных организмов (микроорганизмов, паразитов)

8. Понятие об аффинитете и внутренней активности; об агонистах, агонистах-антагонистах и антагонистах специфических рецепторов.
9. Понятие о стереоизомерах.
10. Понятие о биологических барьерах.
11. Виды действия ЛВ на организм: местное, резорбтивное, рефлекторное, главное (основное) и побочное, прямое и косвенное, избирательное, центральное и периферическое, обратимое и необратимое (дать определение и привести примеры).
12. Типы действия: возбуждение, торможение (примеры).
13. Факторы, влияющие на действие ЛВ: химическая структура, физико-химические свойства, пространственное соответствие (комплементарность)
14. Понятие «доза». Зависимость действия ЛВ от дозы. Дозирование ЛВ в зависимости от возраста больных и состояния организма.
15. Виды доз: минимальная (пороговая), средняя (разовая и суточная), высшая (разовая и суточная), курсовая, ударная, поддерживающая, токсическая, летальная. Понятия: «терапевтическая широта», «терапевтический индекс», безопасность.
16. Индивидуальные особенности организма и его состояния для действия ЛС: пол; возраст (педиатрическая и гериатрическая фармакология).
17. Фармакогенетика (энзимопатии, идиосинкразия), состояние организма (патологические состояния, беременность, грудное вскармливание), значение суточных ритмов.
18. Изменения чувствительности организма к действию лекарственных средств: гипореактивность (толерантность и тахифилаксия), гиперреактивность, гиперчувствительность, идиосинкразия.

Различают следующие основные виды лекарственного лечения.

Этиотропная терапия 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 антитоксические препараты, вступающие в прочную связь с токсическими веществами. Этот вид лечения наиболее эффективен.

Патогенетическая терапия 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 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.

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,  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

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<sub>2</sub>-рецепторов третьего поколения, блокаторы M<sub>1</sub>-холинорецепторов, ингибиторы H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы.

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

### **Тема №3. «Фармакокинетика: понятие о лекарственной форме, всасывание, распределение».**

**Цель:** изучить виды лекарственных форм, их преимущества и недостатки; фармакокинетические процессы всасывание и распределение.

#### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакокинетика определение, основные фармакокинетические процессы.
2. Определение понятий: лекарственное вещество, лекарственное средство.
3. Лекарственная форма: определение, виды лекарственных форм.
4. Характеристика твердых лекарственных форм
5. Характеристика жидких лекарственных форм.
6. Характеристика мягких лекарственных форм.
7. Характеристика лекарственных форм с медленным высвобождением: ретард, дурулы.
8. Трансдермальные терапевтические системы.
9. Пути введения лекарственных средств.
10. Доза лекарственного средства, определение, виды (эффективная, токсическая, летальная дозы)
11. Лекарственные средства с узким и широким терапевтическим диапазоном, клиническое значение.
12. Минимальная терапевтическая и токсическая дозы.
13. Особенности инъекционного введения лекарственных средств.
14. Изменение концентрации лекарственного средства при внутримышечном и внутривенном введении.
15. Понятие о биодоступности (абсолютная и относительная).
16. Особенности интраназального введения.
17. Особенности энтерального введения.
18. Особенности ректального и вагинального введений.
19. Особенности ингаляционного введения, методы доставки.
20. Особенности перорального введения.
21. Основные механизмы проникновения лекарства через биологические мембраны.
22. Фильтрация.
23. Липидная диффузия.
24. Транспорт при помощи специфических переносчиков.
25. Эндоцитоз и пиноцитоз.
26. Влияние pH желудочного сока на биодоступность лекарственных средств.
27. Влияние моторики ЖКТ на всасывание ЛС, примеры.
28. Влияние пути введения на процессы всасывания ЛС, примеры.
29. Всасывание лекарственных средств в тонком кишечнике.
30. Возрастные особенности абсорбции и их значение Структура практических занятий (с заполнением хронокарты):
31. Связь между дозой и концентрацией лекарственного вещества. Понятие об объеме распределения.
32. Механизмы распределения лекарственных веществ в организме.
33. Транспортные системы лекарственных средств.
34. Сывороточный альбумин, его роль в организме человека.

35. Понятие Р-гликопротеинового комплекса, его биологическое значение и возможности фармакологической модификации.
36. Факторы, определяющие степень связывания лекарственного вещества с белками крови.
37. Факторы, определяющие распределения лекарственных средств в организме.
38. Поступление лекарственных средств через гистогематические барьеры.
39. Внутриклеточный транспорт лекарственных средств.
40. Возрастные особенности распределения лекарств в организме.

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. 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, интраокулярно, 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 солубилизованных 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).

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 полую вену 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 воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2-3 раза быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в 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 вены 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 венепункции место инъекции за 10-15 мин до процедуры обрабатывают нитроглицериновой мазью - 0,4% (0,1 г/5 кг массы тела), а выше места венепункции устанавливают источник бестеплового света (трансллюминация) 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 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  $\alpha_1$ -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 функционирующая мембрана между кровью и мозгом, регулируемая самим мозгом. 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.

#### **Тема №4: «Фармакокинетика: метаболизм, экскреция»**

**Цель:** изучить особенности метаболизма и экскреции лекарственных средств.

#### **Вопросы:**

1. Биотрансформация лекарственных средств.
2. Микросомальный и немикросомальный метаболизм.
3. Печеночная биотрансформация. Фаза I биотрансформации
4. Печеночная биотрансформация. Фаза II биотрансформации
5. Особенности пресистемного метаболизма лекарственных средств.
6. Внепеченочная биотрансформация. Фаза I биотрансформации.
7. Внепеченочная биотрансформация. Фаза II биотрансформации.

8. Выделение лекарственных средств почками.
9. Механизмы накопления лекарственного вещества в почечных канальцах.
10. Влияние рН мочи на скорость реабсорбции лекарственных веществ.
11. Особенности выведения гидрофильных и липофильных лекарственных средств
12. Выведение лекарственных средств другими органами и системами.
13. Суммарная эффективность систем экскреции лекарственных средств.

Клиренс.

14. Физический смысл клиренса лекарственных средств.
15. Формулы расчета СКФ.
16. Понятие об энтерогепатической циркуляции.

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 P-450 и P-B5, 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 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 возрастать), 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, железами 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 глюкурониды 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 энтерогапатическая циркуляция.

При печеночной недостаточности коррективка 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 препарата 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. При почечной недостаточности коррективку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина (C/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.

**Тема №5: «Основные фармакокинетические показатели, методы фармакокинетических исследований, взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики»**

**Цель:** изучить основные фармакокинетические показатели, определение, физический смысл; методы фармакокинетических исследований.

**Вопросы:**

1. Константа скорости всасывания
2. Максимальная концентрация лекарственных средств в крови
3. Время достижения максимальной концентрации в крови
4. Равновесная концентрация лекарственного вещества.
5. Кажущийся объем распределения
6. Период полуэлиминации (полжизни)
7. Константа скорости элиминаций
8. Общий, почечный, печеночный клиренс
9. Биодоступность.
10. Биоэквивалентность.
11. Материально-техническая база лаборатории фармакокинетики. Оборудование, расходные материалы.
12. Основные методики фармакокинетических исследований.
13. Разработка методов количественного определения лекарственных средств в биологических жидкостях.
14. Валидация методов количественного определения лекарственных средств в биологических жидкостях.
15. Практическое использование результатов терапевтического лекарственного мониторинга для коррекции фармакотерапии.
16. Доклинические и клинические фармакокинетические исследования
17. Исследования биоэквивалентности.
18. Терапевтический лекарственный мониторинг.
19. Популяционная фармакокинетика.
20. Программное обеспечение для расчётов фармакокинетических параметров, моделирования фармакокинетических процессов и составления базы данных популяционных фармакокинетических параметров.

**Тема №6: «Факторы, влияющие на фармакокинетические процессы».**

**Цель:** изучить факторы, влияющие на фармакокинетические процессы; фармакокинетические особенности у детей, пожилых пациентов, беременных и лактирующих женщин.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология ЛС у пожилых.
2. Приверженность лечению у пожилых.
3. Особенности фармакокинетики (всасывание и распределение) ЛС у пожилых.
4. Особенности фармакокинетики (метаболизм и экскреция) ЛС у пожилых.
5. Основные принципы назначения лекарственных средств пациентам пожилого возраста.
6. Особенности фармакокинетики у детей.
7. Циркадные особенности фармакокинетики.
8. Фармакокинетика ЛС при печеночной недостаточности.
9. Фармакокинетика ЛС при почечной недостаточности.
10. Фармакокинетика ЛС при ожирении.
11. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у беременных и плода
12. Факторы, определяющие особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных.
13. Транспорт лекарственных средств через плаценту.
14. Метаболизм лекарственных средств у плода.
15. Тератогенность, эмбриотоксичность и фетотоксичность лекарственных средств
16. Факторы, определяющие фармакокинетику ЛС при лактации.
17. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у детей
18. Расчет дозы лекарственного средства у детей.
19. Особенности фармакотерапии у детей.

Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной. До начала 40-х годов прошлого столетия предполагали, что врожденные пороки развития являются наследственной патологией. В 1941 г. Норман Грегг доказал, что при заболевании матери в I триместре беременности краснухой у новорожденного 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.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, социальные фармацевтические средства типа табака и алкоголя или нелегальные препараты 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.

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:

- 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 X: доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их приём противопоказан до и во время беременности (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин).

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

### **Тема №7. Номенклатура лекарственных средств.**

**Цель:** изучить номенклатуру лекарственных средств.

#### **Вопросы:**

1. Многообразие химических структур лекарственных веществ, составляющих фармакологические группы.
2. Номенклатура
3. Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных веществ.
4. Генерические наименования лекарственных средств.
5. Особенности классификации в соответствии с задачами фармацевтической химии.
6. Контрольно-разрешительная система.
7. Создание Государственного реестра лекарственных средств.
8. Современные медико-биологические требования к лекарственным веществам

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, стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, 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 в-адреноблокаторов (пропранолол, ацебутолол, надолол и др.); «статин» - для одной из групп гипо-липидемических средств (ловастатин, правастатин, симвастатин; в последнее время эту группу препаратов стали упрощённо называть «статидами», 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.

#### **Тема №8: «Основы фармакогенетики».**

**Цель:** изучить основы фармакогенетики и ее содержание.

#### **Вопросы:**

1. Предмет и задачи клинической фармакогенетики.
2. История развития фармакогенетики.
3. Медико-генетические, биохимические, фармакологические методы, используемые в фармакогенетике. Фармакогенетика и фармакогеномика.
4. Перспективы генотерапии, фармакологические ограничения.
5. Фармакогенетические исследования: фенотипирование. Значение для развития науки
6. Фармакогенетические исследования: генотипирование. Значение для развития науки.
7. Наследственная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов.
8. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
9. Фармакогенетические исследования I фазы биотрансформации.
10. Фармакогенетические исследования II фазы биотрансформации.
11. Фармакогенетические исследования транспортеров лекарственных средств.
12. Генетический полиморфизм фармакологического ответа.
13. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств: генетические полиморфизмы ферментов метаболизма лекарственных средств (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, бутирилхолинэстеразы, параоксоназы, N-ацетилтрансферазы, тиопурин S-метилтрансферазы); генетические полиморфизмы транспортеров лекарственных средств.
14. Недостаточность (дефицит) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Фармакогенетика злокачественной гипертермии.

15. Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов. Генетический полиморфизм CYP2C9 и непрямые антикоагулянты. Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамикунепрямых антикоагулянтов.

16. Фармакогенетика Р-адреноблокаторов. Полиморфизм генов, ответственных зафармакокинетику и фармакодинамику Р -адреноблокаторов.

17. Фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II. Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов рецепторовангиотензина II.

18. Фармакогенетика статинов. Полиморфизм генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику статинов.

19. Фармакогенетика антиагрегантов. Фармакогенетика клопидогрела. Фармакогенетикаблокаторов ПВ-ША гликопротеиновых рецепторов

### **Тема№9. Взаимодействия лекарственных средств.**

**Цель:** изучить взаимодействия лекарственных средств на фармацевтическом, фармакокинетическом и фармакодинамическом уровнях.

#### **Вопросы:**

1. Принципы рационального комбинирования лекарственных средств.
2. Механизм взаимодействия лекарственных средств.
3. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств
4. Взаимодействие лекарственных средств на уровне всасывания.
5. Взаимодействие лекарственных средств на уровне распределения
6. Взаимодействие лекарственных средств на уровне метаболизма.
7. Взаимодействие лекарственных средств на уровне
8. Взаимодействие лекарственных средств с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами.
9. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств.
10. Понятия синергизма и антагонизма, примеры.
11. Виды НИР как конечных результатов комбинированного лечения: синергизм (суммация, аддиция, потенцирование и сентицизация) и антагонизм (конкурентный и неконкурентный).
12. Виды НПР относительно механизмов развития: НПР, возникающие как результат прямого и опосредованного фармакодинамического взаимодействия

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. 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.).

- 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 рН 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.

Образование комплексных и хелатных соединений

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  $\alpha$ -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 выводятся. 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 ретикулаума, 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 ци-

тохрома 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 ПВ обладает фитонцид чеснока диалил сульфид. Типичные аутоиндукторы среди лекарственных препаратов - барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома Р-450 3А4, 2С9, подсемейства ПВ).

Взаимодействие лекарственных средств при выведении

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

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.

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 и катионов. Снижение активности этих специфических систем может привести к повышению в крови концентрации ЛС, основной путь выведения которых - канальцевая секреция. Конкуренция эндогенных веществ (например, мочевиная кислота) и лекарственных препаратов или их метаболитов (бензилпенициллин, НПВС, метотрексат, цефалоспорины и др.) за транспортные системы может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Изменение канальцевой реабсорбции

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

- 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

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 в-адреноблокаторов (гипотония, брадикардия, нарушение предсердно-желудочковой проводимости и др.) применяют агонист в1-адренорецепторов добутамин, который вытесняет в-адреноблокатор из связи с в1-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 в2-адренорецепторов ф2-адреномиметики). Эту комбинацию применяют для усиления бронхолитического эффекта при недостаточной эффективности монотерапии в2-адреномиметиками.

в2-Адреномиметики стимулируют в2-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 в2-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

в2-Адреномиметики, особенно в высоких дозах, теряют свою селективность по отношению к в2-адренорецепторам, стимулируют в1-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 ретикулума). 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 в2-адреномиметиков. Поэтому верапамил используют для ослабления тахикардии, вызванной применением в2-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.

**Тема №10. Оценка безопасности фармакотерапии, мониторинг неблагоприятных побочных реакций ЛС.**

**Цель:** Изучить оценку безопасности фармакотерапии, методы мониторинга НПР ЛС.

**Вопросы:**

1. Фармакодинамический механизм развития нежелательных побочных эффектов, его зависимость от рецепторов или мишеней, расположенных в различных органах и системах.

2. Нежелательные эффекты, возникающие при лекарственном взаимодействии. Роль фармакогенетических механизмов в формировании нежелательных побочных эффектов.

3. Связь между побочным эффектом и ЛС: по времени приема ЛС и времени появления побочной реакции; по соответствию типа побочной реакции фармакологическому действию ЛС; по частоте появления данного побочного эффекта в популяции, в том числе и от предполагаемого ЛС; по концентрации «подозреваемого» ЛС или его метаболитов в плазме крови; по реакции на провокационные тесты с «подозреваемым» ЛС; по результатам patch-теста (контактный тест) при разных типах гиперчувствительности; по данным кожной биопсии при неясной кожной сыпи; по реакции на кожные тесты.

4. Общие лабораторные тесты при органоспецифических поражениях.

5. Биохимические и иммунологические маркеры активации иммунобиологического ответа.

6. Причинно-следственная связь между побочными эффектами и лекарственным препаратом, ее критерии.

7. Условная/неклассифицируемая и не поддающаяся оценке и классификации связи между побочным эффектом и лекарственным средством.

8. Балльная оценка степени достоверности связи между ЛС и возникающим побочным эффектом по шкале Наранжо; с помощью алгоритма Karch F.E., Lasagna L.

9. Отношение «риск/польза», и его определение для лекарственного средства.

10. Основные методы выявления нежелательных побочных эффектов.

11. Доклинические исследования, клинические исследования.

12. Метод спонтанных сообщений.

13. Метод регистрации диагнозов и метод мониторинга с учетом выписанных рецептов.

14. Виды нежелательных явлений.

15. Серьезные нежелательные явления.

16. Нежелательные лекарственные реакции.

17. Прогнозируемые и непрогнозируемые нежелательные побочные эффекты.

18. Неожиданные нежелательные лекарственные реакции.

19. Побочные действия и противопоказания к назначению лекарственных препаратов.

20. Неблагоприятные побочные реакции типа А (зависимые от дозы).

21. Неблагоприятные побочные реакции типа В (не зависимые от дозы).

22. Неблагоприятные побочные реакции типа С (при длительном применении).

23. Неблагоприятные побочные реакции типа D (отсроченные реакции).

24. Классификация побочных эффектов по характеру их возникновения.

25. Классификация нежелательных побочных эффектов в клинической практике.

26. Этиопатогенетическая классификация побочных эффектов ЛС.

27. Группы риска среди пациентов по развитию нежелательных побочных эффектов.
28. Факторы, влияющие на безопасность больных.
29. Нежелательные побочные эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами лекарственного препарата.
30. Медицинские ошибки.
31. Некачественная, фальсифицированная и бракованная продукция.
32. Риск, связанный с использованием медицинской техники.
33. Скрытые недостатки системы здравоохранения, включая ее организацию.
34. Ошибки фармакотерапии.
35. Дублирование назначений.
36. Прямое токсическое действие препарата, повреждающее клетки и ткани организма.
37. Фармакокинетический механизм развития нежелательных побочных эффектов.
38. Влияние на фармакокинетику препаратов, способствующее кумуляции лекарственных средств в организме и/или замедляющие их распад до неактивных метаболитов.

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. Все побочные реакции на ЛС должны быть зарегистрированы медицинским персоналом и подвергнуты тщательному анализу.

На вероятность возникновения нежелательных эффектов ЛС могут оказать влияние такие факторы, как физико-химическое состояние ЛС, полипрагмазия, путь введения лекарственного препарата, особенности организма (индивидуальная чувствительность, генетическая детерминированность, возраст, пол, наличие вредных привычек, фоновых заболеваний).

Фармакодинамические эффекты заложены в механизм действия ЛС; они первичны и служат признаком низкой избирательности действия препаратов.

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. 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. 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.

Развитие психической и физической зависимости (наркомании) вызывают такие препараты, как опий и его алкалоиды (морфин, кодеин), 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 неишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы. В результате могут возникать нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

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, антимитотические 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, андрогены, метотрексат и другие антифолиевые препараты, диэтилстилбэстрол и оральные гормональные противозачаточные средства.

Вторая группа - менее опасные препараты: противосудорожные 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, 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.

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. 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, слезотечением, чиханием, «гусиной» кожей, повышением температуры тела и др.

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).

Эффективность и переносимость ЛС, их дозирование и продолжительность применения

зависят от особенностей патологического процесса и его динамики, которые оценивают

при помощи объективных критериев.

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 новорождённые), 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.

Парадоксальный эффект - обострение тех симптомов заболевания, для устранения которых назначено ЛС.

Гиперчувствительность - повышенная реакция больного на применение обычной дозы препарата.

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.

- инструментальные: ЭКГ, ЭхоКГ, ЭЭГ, рентгенография, фиброгастроскопия, спирометрия и др.

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

### **Тема №11. Клинические исследования лекарственных средств».**

**Цель:** изучить основные вопросы, связанные с организацией и проведением клинических исследований лекарственных средств.

#### **Вопросы:**

1. Понятие о клинических исследованиях лекарственных средств, история вопроса.
2. Виды контрольных групп при проведении клинических исследований.
3. Понятие о рандомизации, методика ее проведения.
4. Рандомизированное клиническое исследование, его особенности, преимущества перед нерандомизированным.
5. Основные документы, регламентирующие проведение клинических исследований.
6. Основные элементы защиты прав субъектов исследований.
7. Этические аспекты клинических исследований. Этический комитет, его структура и задачи.
8. Информированное согласие на участие в исследовании.
9. Организация регистрации новых лекарственных средств на территории РФ. Роль МЗ РФ в осуществлении регистрации и контроля за применением и созданием новых медикаментов.

### **Тема №12. Основы фармакоэпидемиологии.**

**Цель:** изучить основы фармакоэпидемиологии.

#### **Вопросы:**

1. Определение, цели, задачи и методы фармакоэпидемиологии.
2. Преимущества и недостатки различных методов исследования в фармакоэпидемиологии.
3. Методы анализа в фармакоэпидемиологии, возможные проблемы.
4. Точки оценки результатов в фармакоэпидемиологии.

### **Тема №13. Основы фармакоэкономики.**

**Цель:** изучить основы фармакоэкономики.

#### **Вопросы:**

1. Виды затрат (прямые/непрямые, медицинские/немедицинские)
2. «Анализ: стоимости лечения» (COI)
3. «Анализ: минимизации затрат» (CM)
4. «Анализ: затраты-эффективность» (CEA)
5. «Анализ: затраты-утилитарность (полезность)» (CUA)
6. «Анализ: затраты-прибыль (польза)»
7. индекс QALY
8. Модель Маркова.
9. ABC-VEN -анализ.
10. Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств

11. Принципы разработки программ контроля эффективности и безопасности лекарственных средств.
12. Оценка влияния лекарственных средств на качество жизни.

#### **Тема №14. Общие подходы к рациональной фармакотерапии.**

**Цель:** изучить основные правила рациональной фармакотерапии.

##### **Вопросы:**

1. Критерии выбора лекарственных средств, их краткая характеристика.
2. Выбор лекарственных средств для составления индивидуального списка П-лекарств
3. Ступени выбора П-лекарства.
4. Виды лекарственной терапии:
5. Мониторинг (контроль) за эффективностью и безопасностью проводимого лечения.

#### **Тема №15. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях сердечно-сосудистой системы**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

1. Механизмы поддержания и регуляции АД.
2. КФ основных групп антигипертензивных препаратов.
3. Принципы рациональной фармакотерапии АГ.
4. Клинические рекомендации по лечению АГ и симптоматической гипертензии.
5. КФ антиаритмических препаратов I класса.
6. КФ антиаритмических препаратов II класса.
7. КФ антиаритмических препаратов III класса.
8. КФ антиаритмических препаратов IV класса.
9. Клинические рекомендации и стандарты введения больных с различными вариантами тахикардий и брадикардий.

##### **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 ашель, в остальном, основные побочные эффекты, противопоказания, особые показания и особые замечания совпадают с таковыми для ИАПФ. Имеется опыт использования следующих препаратов: лозартан, ирбесартан, кандесартан.

#### в-адреноблокаторы

Ранее считалось, что в-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.

#### 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. Использование индапамида с контролируемым высвобождением в дозе 1,5 мг позволяет предотвратить развитие побочных эффектов, связанных с применением других тиазидных диуретиков.

Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости представляет собой один из наиболее сложных разделов клинической фармакологии. 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. Медикаментозные методы можно условно разделить на экстренную и систематическую фармакотерапию. В экстренном купировании нуждаются нарушения ритма и проводимости сердца с высоким риском развития сердечной недостаточности, остановки кровообращения и внезапной сердечной смерти — желудочковая тахикардия, переходящая в фибрилляцию, и брадиаритмии. В значительно меньшей степени непосредственной причиной остановки кровообращения у детей старше года может стать суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, хотя у детей грудного возраста она представляет значительно большую опасность вследствие быстрого развития сердечной недостаточности.

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 — в-блокаторы, к третьему — средства, увеличивающие продолжительность действия, и к четвертому — антагонисты ионов кальция. Это деление достаточно условно, так как не учитывает многих электрофизиологических свойств

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. Новокаинамид используется преимущественно при экстренном купировании тахиаритмий. Одним из наиболее активно используемых является ААП класса III амиодарон. Он блокирует медленные натриевые каналы и оказывает неконкурентное антиадренергическое действие на  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторы. Особенностью кордарона является длительность достижения терапевтического эффекта. Наиболее частыми экстракардиальными побочными 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.

## **Тема 16. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях бронхолёгочной системы**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях бронхолегочной системы, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний органов дыхания.

### **Вопросы:**

1. Селективные бета-2-агонисты короткого и длительного действия: классификация, механизм действия, основные эффекты.
2. Антихолинергические средства: классификация, механизм действия, основные эффекты.
3. Метилксантины: классификация, механизм действия, основные эффекты.
4. Ингаляционные глюкокортикостероиды: механизм действия, фармакологические эффекты, применение, побочные эффекты.
5. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Бета-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 регуляторными 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 в 2-адренорецепторов препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина, снижает проницаемость кровеносных сосудов и тормозит секрецию слизи в бронхах.

Интенсивная стимуляция бета-адренорецепторов приводит к торможению передачи сигнала (десенситизация рецептора), а затем и к прекращению синтеза новых рецепторов («лоли» - регуляция). Таким образом, при частом приеме этих препаратов фармакологический эффект ослабевает. Назначение глюкокортикоидов позволяет быстрее (в течение 1 ч) восстановить активность  $\beta$ -адренорецепторов.

### **Фармакокинетика в 2-адреномиметиков**

Формотерол - полный агонист в 2-адренорецепторов: после его назначения концентрация цАМФ в клетках увеличивается более чем в 4 раза. Частичные агонисты в 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 в 2- адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальбутамолом. Бета 2-адреномиметики с быстрым началом действия (сальбутамолом, 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 бета2-адреномиметик - салметерол, практически отсутствует в интерстициальной жидкости. Поступая в клеточные мембраны и распределяясь вдоль них, салметерол активирует P2-адренорецепторы, не выходя за пределы клеток. При этом начало действия препарата замедляется примерно на 30 мин. Большинство нежелательных эффектов бета2-адреностимуляторов определяются взаимодействием бета2-адренорецепторов миокарда 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 бета2-адреномиметиков короткого действия существенно увеличивается.

M-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:

- м1-подтип - рецепторы парасимпатических ганглиев, их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса;

- м2-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 м2-рецепторов приводит к увеличению бронхоконстрикции в 5-10 раз;

- м3-подтип - расположен на поверхности мышечных клеток бронхов, при активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя.

Атропин и ипратропия бромид неселективно блокируют все три подтипа м-холинорецепторов в бронхах. При этом путем блокады м2-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 м1- и м3- рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 ч и 34,7 ч соответственно, то для м2- рецепторов эта величина равна всего лишь 3,6 ч. Таким образом, тиотропия бромид обладает временной селективностью по отношению к м1- и м3-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 P2-адреномиметикам. Ответ на применение м-холиноблокаторов зависит от состояния парасимпатического тонуса. У больных с тяжелыми обострениями БА, которые сопровождаются десенситизацией P2-адренорецепторов, назначение м-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.

Теофиллин обладает выраженным бронхолитическим действием, механизм которого заключается в неселективном ингибировании всех подтипов фосфодиэстеразы. Теофиллин в терапевтических дозах снижает активность фосфодиэстеразы только на 15%, но это достаточно для выраженного бронхолитического действия. Кроме того, теофиллин стимулирует высвобождение катехоламинов в нервных окончаниях и обладает слабой противовоспалительной активностью. Бронхолитический эффект теофиллина зависит от дозы. В терапевтических концентрациях максимально возможный эффект не достигается.

К нежелательным эффектам теофиллина 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 теофиллина крови 20-25 мкг/мл. Назначение лекарственных форм теофиллина с длительным высвобождением активного вещества позволяет несколько снизить колебания концентрации препарата в крови, характерные для обычных лекарственных форм.

#### Ингаляционные ГКС

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 капилляропатий и истончения кожи.

#### Антилейкотриеновые препараты.

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 цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов I типа (ЦЛТ1-рецепторы), а zileuton (не зарегистрирован в РФ) ингибирует активность 5-липооксигеназы.

Все антилейкотриеновые препараты назначают внутрь. Монтелукаст, зафирлукаст и zileuton всасываются из ЖКТ быстро и достаточно полно. Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы. Все эти препараты подвергаются биотрансформации в печени и имеют средний период полувыведения, а их экскреция происходит преимущественно с желчью.

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.

## **Тема 17. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях органов пищеварения**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний органов пищеварения.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология антисекреторных средств (антацидов, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, блокаторов протонной помпы).
2. Клиническая фармакология прокинетики и гастропротекторов.
3. Клиническая фармакология 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.
5. Клиническая фармакология слабительных средств.
6. Клиническая фармакология энтеросорбентов, пробиотиков и пребиотиков.
7. Клиническая фармакология гепатопротекторов.

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.

• 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 H<sub>2</sub>-рецепторов;
- блокаторы гастриновых рецепторов (в клинической практике пока не применяются);
- блокаторы H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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.

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:

- к препаратам системного действия относят всасывающиеся гидрокарбонат натрия, натрия цитрат;

- к препаратам местного действия - невсасывающиеся соединения алюминия, магнезия (оптимизируют антацидный эффект соединений алюминия, снижают их констипационный эффект) - магнезия гидроксид, магнезия карбонат, трисиликат магнезия®, 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 рН >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 гелеобразных лекарственных форм, обладают обволакивающими и адсорбирующими свойствами.

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.

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 м1-подтип мускариновых рецепторов (м1-холинорецепторы) (пирензепин), которые расположены в нервных сплетениях желудка. М1-холиноблокаторы, блокируя холинорецепторы париетальных и гастринпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка, устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную, так и на стимулированную секрецию.

Выделяют три поколения Н2-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 Н2-рецепторов полностью всасываются, активно трансформируются при первом прохождении через печень, из-за чего их биодоступность не достигает 100%. 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.

Фармакодинамика. Н2-блокаторы не допускают эндогенный гистамин к местам связывания его со своими рецепторами. В результате подавляется базальная кислотная продукция, ночная секреция НС1, секреция, стимулированная пищей, гистамином, инсулином.

Основные показания к назначению Н2-гистаминоблокаторов – различные кислотозависимые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, Н2-блокаторы применяют для профилактики поражения слизистой оболочки, обусловленной приемом НПВС, глюкокортикоидов и цитостатиков.

К группе ингибиторов протонной помпы относят омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол и рабепразол. 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 (эзомепразол), 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 Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-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. Ингибиторы протонной помпы блокируют конечное звено механизма желудочной кислотопродукции, - фермента H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>-АТФазы. Таким образом, эффект препаратов не зависит от индивидуальной чувствительности H<sub>2</sub>-, м-холиновых и других рецепторов на поверхности париетальных клеток. Ингибиторы протонной помпы обладают выраженным угнетающим действием в отношении секреции соляной кислоты, как базальной, так и ночной, стимулированной пищей, гистамином, холиномиметиками.

Все препараты этой группы обладают эрадикационной активностью в отношении *Helicobacter pylori*, благодаря своему бактериостатическому 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.

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.

#### 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;
- 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 санируют 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 (висмутная энцефалопатия). Взаимодействия с другими ЛС. Препараты коллоидного висмута уменьшают всасывание тетрациклина, препаратов железа. Эти ЛС с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противопаразитарные средства, сахароснижающие препараты.

Сукральфат - 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 Al<sup>3+</sup>. 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.

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%).

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 ulcerогенным 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.

## **Тема 18. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях суставов и соединительной ткани.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях суставов и соединительной ткани, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний суставов и соединительной ткани.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология НПВС. Основные фармакодинамические эффекты, особенности фармакокинетики, показания, противопоказания к назначению, основные нежелательные лекарственные реакции, профилактика развития, контроль безопасности.
2. Правила назначения и выбор НПВС, варианты фармакодинамической терапии.
3. Выбор ЛС в из группы НПВС 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. Контроль эффективности и безопасности применения ЛС, при назначении препаратов из группы НПВС.

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».

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

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 железодефицитной 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:

- 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 мизопростола 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 пиразолидинов и пиразолонов, особенно для фенилбутазона. Самые грозные осложнения при их применении - апластическая анемия и агра-нулоцитоз. 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.

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

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

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты составляет всего 15-20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от ацетилсалициловой 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 метоклопраид. 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

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

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.

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

#### 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 глютатионом. 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 гепа-тотоксичных 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 тромбксана, 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.

## **Тема 19. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях почек.**

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

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях почек.
2. Рациональная фармакотерапия острого и хронического пиелонефрита.
3. Рациональная фармакотерапия гломерулонефрита.
4. Основные принципы ведения больных с хронической болезнью почек.
5. Принципы рациональной фармакотерапии сопутствующих заболеваний у больных с нарушением функции почек.

## **Тема 20. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях системы крови и органов кроветворения.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях системы крови и кроветворения, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний системы крови и кроветворения.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях крови и кроветворения.
2. Рациональная фармакотерапия анемии.
3. Основные принципы фармакотерапии нарушений лейкопоэза.
4. Основные принципы фармакотерапии нарушений эритропоэза.

5. Основные принципы применения препаратов иммуноглобулинов.
6. Клиническая фармакология антиагрегантов.
7. Клиническая фармакология антикоагулянтов.
8. Клиническая фармакология фибринолитиков.
9. Рациональная фармакотерапия нарушений гемостаза.

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 - простациклин I<sub>2</sub>, 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 сохранный 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.

**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) блокируют 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. Основным компонентом этой системы - плазмин - 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  $\alpha_1$ -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 бляшек<sup>1</sup>. 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.

- 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.

<sup>1</sup> Отложение в субэндотелиальном слое ХС, липидов и кальция. При повреждении эндотелия контакт крови с компонентами бляшки инициирует 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 гиперемия<sup>1</sup> 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-графию<sup>2</sup>. Нарушение кровоснабжения сердца, почек и головного мозга можно диагностировать на основании данных ангиографии<sup>3</sup>.

- 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 P2Y<sub>12</sub>: тиклопидин и клопидогрел;
- блокаторы гликопротеиновых ПВ/ША 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 А<sub>2</sub> (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 простаглана в ацетилсалицилат лизина, который вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно струйно или капельно).

Блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y<sub>12</sub>. К блокаторам рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y<sub>12</sub> или производным тиенопиридина относят клопидогрел и тиклопидин. Они проявляют свои антитромбоцитарные свойства путем подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифос-фатом. В основе механизма действия препаратов лежит необратимая блокада рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y<sub>12</sub> на мембране тромбоцитов. Антиагрегантный эффект клопидогрела и тиклопидина несколько выше по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Антиагрегантный эффект проявляется через 2 ч после приема клопидогрела 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 Пв/Шп 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 Пв/Шп на поверхности тромбоцитов с фибриногеном и некоторыми другими факторами. В отличие от ацетилсалициловой

кислоты, клопидогрела и тиклопидина, анти-агрегантный эффект блокаторов гликопротеиновых П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> рецепторов наступает сразу после их внутривенного введения. К препаратам из этой группы относят абциксимаб, тирофибан, 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 и дипиридамола. 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, пентоксифиллин 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 П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> рецепторов, реже - ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина. Группами риска развития кровотечений при 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: язвенное действие<sup>1</sup> (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 действие<sup>2</sup>, 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. Дипиридамола и реже пентоксифиллин у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий могут вызывать «синдром обкрадывания»<sup>3</sup>. При внутривенном введении пентоксифиллина характерны чувство прилива к голове, жара в голове и конечностях, что может сопровождаться гиперемией кожи лица и связано с вазодилатирующим действием пентоксифиллина в отношении сосудов кожи.

1 Язвенное - 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.

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 СYP3A4 (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 СYP3A4 (антагонистами кальция) и СYP209 (ингибиторами протонного насоса), при этом возникает конкурентное взаимодействие ЛС за данный изофермент.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

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 тромбообразовании. Следовательно, по основному механизму антитромботического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина. Препараты этой группы, также, 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 средства 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 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 гепаринам 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 тромбоцитопении. Ранняя тромбоцитопения, возникающая в первые 3-4 сут применения препарата, как правило, умеренная (снижение тромбоцитов редко достигает  $100409/л$ ), 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 гемorragиями 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 остеопороз, 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 и фениндион. 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 эпоксидредуктазы. 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 непрямы антикоагулянтов в коагулограмме удлинится протромбиновое время и повышается показатель МНО. Именно МНО считают основным показателем для индивидуального подбора дозы, контроля эффективности и безопасности непрямы антикоагулянтов. Считают, что непрямы антикоагулянты эффективно предотвращают образование тромбов при значениях МНО 2-3 (для больных с протезированными клапанами сердца - 2,5-4). Контроль МНО обязателен при применении непрямы антикоагулянтов, и, если он невозможен, препараты не назначают.

НЛР. При применении непрямы 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 непрямы 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. Непрямы 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. Непрямы 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 непрямы 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 непрямы 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.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямы и непрямы 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 тромболитического 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 рекомбинантно.

- 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

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 тромболитического лечения - 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 полом<sup>1</sup>, 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 50-109-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.

<sup>1</sup> 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 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 гематурией<sup>1</sup> и кишечными кровотечениями, наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах<sup>2</sup>;

1 Гематурия - наличие крови в моче.

2 Васкулит - воспалительные заболевания сосудов различного происхождения. Наиболее часто васкулиты встречаются при тяжелых инфекциях (например, менингококковые 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.

Передозировка гепарина натрия и связанные с этим кровотечения купируют внутривенным введением протамина сульфата.

При передозировке тромболитиков для остановки кровотечения применяют неспецифический ингибитор сериновой протеазы - апротинин (трасилол\*, контрикал\*), аминокaproновую кислоту, фибриноген, препараты крови.

## **Тема 21. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в анестезиологии и реанимации.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в анестезиологии и реанимации, основные принципы рациональной фармакотерапии в анестезиологии и реанимации.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология средств для наркоза.
2. Клиническая фармакология миорелаксантов.
3. Основные принципы общей анестезии. Обеспечение безопасности пациента при общей анестезии.
4. Клиническая фармакология местных анестетиков.
5. Клинико-фармакологические подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.
6. Основы инфузионной терапии в анестезиологии и реанимации.

## **Тема 22. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в акушерстве и гинекологии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в акушерстве и гинекологии, основные принципы рациональной фармакотерапии в акушерстве и гинекологии.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология основных групп лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов малого таза у женщин.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.
3. Клиническая фармакология контрацептивов.
4. Клиническая фармакология препаратов для заместительной гормональной терапии.
5. Безопасность применения лекарственных средств у женщин в периоды беременности и лактации.
6. Рациональное применение витаминов и минералов у женщин в период беременности и лактации.

**Тема 23. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС во фтизиатрии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых во фтизиатрии, основные принципы рациональной фармакотерапии туберкулеза и атипичных микобактериозов.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология синтетических противотуберкулезных препаратов.
2. Клиническая фармакология противотуберкулезных антибиотиков.
3. Основные принципы рациональной фармакотерапии туберкулеза.
4. Принципы мониторинга безопасности противотуберкулезных препаратов. Возможные пути профилактики и коррекции неблагоприятных побочных эффектов противотуберкулезной терапии.
5. Клинико-фармакологические подходы к лечению атипичных микобактериозов.

**Тема 24. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в эндокринологии**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в эндокринологии, основные принципы рациональной фармакотерапии в эндокринологии.

1. Клинико-фармакологические подходы к лечению сахарного диабета.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний щитовидной железы.
3. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов.

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 гипоталамо-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 адренкортикотропного 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

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<sub>1/2</sub>, 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 А<sub>2</sub> 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.

**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, метилпред-низолону). 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, моноци-топению 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

развиться 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 преднизолон (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 микросомаль-ных ферментов печени - фенобарбитал, фенитоин, рифампицин.

Глюкокортикоиды ослабляют действие антикоагулянтов, противодиабетических 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 адрено-ногенитальном I 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, иммуносупрессивное и противошоковое действие. При системной фармакодинамической 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.

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 минералокортикоидное 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 (системная 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;
- внутрисуставное (внутриперикардальное, внутрисуставное);
- 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 олигоартрите, 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 желательно 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, язвостроительное 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

## **Тема 25. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в неврологии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях нервной системы, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний нервной системы.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология основных групп лекарственных средств, применяемых в неврологии.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению нарушений мозгового кровообращения.
3. Клинико-фармакологические подходы к лечению дегенеративных заболеваний центральной нервной системы.
4. Клинико-фармакологические подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний в неврологии.
5. Клинико-фармакологические подходы к лечению паркинсонизма.
6. Клинико-фармакологические подходы к лечению эпилепсии, симптоматических судорог.

## **Тема 26. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в офтальмологии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в офтальмологии, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний органа зрения.

### **Вопросы:**

1. Клиническая фармакология топических лекарственных средств, применяемых в офтальмологии.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению аллергических заболеваний глаза

- у взрослых и детей.
3. Клинико-фармакологические подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний глаза у взрослых и детей.
  4. Клинико-фармакологические подходы к лечению аутоиммунных заболеваний в офтальмологии.

**Тема 27. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в онкологии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в онкологии, основные принципы рациональной фармакотерапии онкологических заболеваний.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология основных групп лекарственных средств, применяемых для лечения онкологических заболеваний.
2. Принципы мониторинга эффективности и безопасности противоопухолевой химиотерапии.
3. Возможные пути фармакологической профилактики и коррекции неблагоприятных побочных реакций при проведении противоопухолевой химиотерапии.

**Тема 28. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС в дерматовенерологии.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в дерматовенерологии, основные принципы рациональной фармакотерапии заболеваний кожи и заболеваний, передающихся половым путем.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология топических лекарственных средств, применяемых в дерматовенерологии.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению аллергических заболеваний кожи у взрослых и детей.
3. Клинико-фармакологические подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний кожи у взрослых и детей.
4. Клинико-фармакологические подходы к лечению акне.
5. Клинико-фармакологические подходы к лечению псориаза.
6. Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, уrogenитальный хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз).

**Тема 29. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС при заболеваниях ЛОР-органов.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях ЛОР-органов, основные принципы рациональной фармакотерапии в оториноларингологии.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология топических лекарственных средств, применяемых в оториноларингологии.
2. Клинико-фармакологические подходы к лечению острого и хронического тонзиллита, фарингита, тонзиллофарингита у взрослых и детей.
3. Клинико-фармакологические подходы к лечению острого и хронического ринита, рино-синусита у взрослых и детей.
4. Клинико-фармакологические подходы к лечению острого и хронического отита у взрослых и детей.

**Тема 30. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению ЛС для лечения неотложных состояний.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых при неотложных состояниях, основные принципы рациональной фармакотерапии неотложных состояний.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для купирования гипертонического криза.
2. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения анафилактического шока.
3. Алгоритм лечения анафилактического шока.
4. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при ангионевротическом отеке и лекарственных токсикодермиях.
5. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при остром коронарном синдроме.
6. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при отеке легких. Алгоритм оказания медицинской помощи при отеке легких.
7. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при астматическом статусе. Алгоритм терапии астматического статуса.

**Тема 31. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств.**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию антимикробных средств, основные принципы рациональной антимикробной химиотерапии.

**Вопросы:**

1. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов.
  2. Механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, факторы сдерживания.
  3. Выбор эффективных, безопасных 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.
  4. Разработка программы контроля эффективности и безопасности применения АБП, для терапии заболеваний бактериальной этиологии у детей.
  5. Анализ результатов антибиотикограммы, коррекция антибактериальной эмпирической терапии.
  6. Клиническая фармакология противовирусных препаратов.
  7. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов.
  8. Клиническая фармакология противопаразитарных и антигельминтных препаратов.
- 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 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. бета-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.

Бета-лактамы антибиотики

Группа пенициллинов

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу в-лактамовых антибиотиков (в-лактамов), который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное в-лактамное кольцо. в-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 в-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 в-лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов - в-лактамаз, разрушающих в-лактамы, - были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы в-лактамаз - клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для в-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.

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. jeikeium*.

Из грамотрицательных 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 в-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 в-лактамазами.

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым в-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 в-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 в-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 в-лактамазами.

**Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов**

(амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также анаэробов группы *B.fragilis*, которые синтезируют хромосомные в-лактамазы класса А.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией в-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M.catarhalis*, *Haemophilus* spp., *E.coli*, *P.mirabilis*.

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией в-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 представителях 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 в-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 в-лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные в-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 в-лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие в-лактамазы класса C, 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 уменьшает их биодоступность. Всасывание ингибитора в-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 гематофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов в-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 в-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 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 прокаином 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).

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 в-лактамазопroduцирующих 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); 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  $\beta$ -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 определяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

#### 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.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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

цефуроксим 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 цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гидролизу их в-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 в-лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму. Цефуроксим и цефаклор разрушаются БЛРС.

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *S.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуроксиму *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.

Эта же закономерность характерна и для зелениющих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C.jejikeium*), 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 в-лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E.coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *S.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных в-лактамаз класса C.

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 зеленающих стрептококков; оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *S.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 в-лактамазами класса C. 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 в-лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *S.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 в-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 в-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 гидролизуетсся 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, перикардиальной, 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 холестаза 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.

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 периперационная 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

Цефуросим: внебольничная пневмония, требующая госпитализации; внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;

инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый); периперационная профилактика в хирургии.

Цефуросим 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.

Цефуросим и цефуросим 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 пеницилинсвязывающий 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.ceracia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, резистентность *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* и *B.ceracia* 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.

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

## 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 в-лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):

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.

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.

#### 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.

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 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.

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

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

klaritromitsin - protiv *H.pylori* i atipichnykh mikobakteriy (*M.avium* i dr.). Действие klaritromitsina na *H.influenzae* i ryad drugikh vozбудiteley usilivayet ego aktivnyy metabolit - 14-gidrokssiklaritromitsin. Spiramitsin, azitromitsin i roksitromitsin aktivny v otnoshenii nekotorykh prosteyshikh (*T.gondii*, *Cryptosporidium spp.*).

Mikroorganizmy seymstva *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* obladayut prirodnoy ustoichivostyu ko vsem makrolidam.

#### Фармакокинетика

Vsasyvaniye makrolidov v ЖКТ zavisyt ot vida preparata, lekarstvennoy formy i prisutstviya piцы. Пица znachitelno umen'shayet biodostupnost' eritromitsina, v men'sheystepeni - roksitromitsina, azitromitsina i midekamitsina, prakticheski ne vliyayet na biodostupnost' klaritromitsina, spiramitsina i djozamiсина.

Makrolidy otnoshayutsya k tkanevym antibiotikam, tak kak ix koncentracii v syvorotke krovi znachitelno nize tkanevyykh i var'yuuyut u razlichnykh preparatov. Naibolee vysokie syvorotochnyye koncentracii otmeyayutsya u roksitromitsina, samyye nizkiye - u azitromitsina.

Makrolidy v razlichnoy stepeni svyazyvayutsya s belkami plazmy krovi. Naiboleesh'esvyazyvaniye s belkami plazmy otmeyayetsya u roksitromitsina (bolee 90%), naimen'sheeye - u spiramitsina (menee 20%). Oni khorosho raspredelyayutsya v organizme, sozdavaya vysokie koncentracii v razlichnykh tkanyakh i organakh (v tom chisle v predstatel'noy zhelezhe), osobenno pri vospaleniye. Pri etom makrolidy pronikaoyut vnutyry kletok i sozdayut vysokie vnutyrykletochnyye koncentracii. Ploхо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Metaboliziruyutsya makrolidy v pečeni pri uchastii mikrosomal'noy sistemy цитохрома P-450, metabolity vyyvodyatsya preimushchestvenno s zhel'chyu. Odin iz metabolitov klaritromitsina obladayet antimikrobnoy aktivnostyu. Metabolity vyyvodyatsya preimushchestvenno s zhel'chyu, pochечная ekskreciya sostavlyayet 5-10%. Periodyd poluvyyvedeniya preparatov koleblayetsya ot 1 ch (midekamitsin) do 55 ch (azitromitsin). Pri pochечной nedostatochnosti u bo'lyshinstva makrolidov (krome klaritromitsina i roksitromitsina) etot parametр ne izmenyayetsya. Pri tsirroze pečeni vozmozhno znachitelnoye uvelicheniye periodyd poluvyyvedeniya eritromitsina i djozamiсина.

#### Нежелательные реакции

Makrolidy yavlyayutsya odnoy iz samyykh bezopasnykh grupp АМП. НР в целом vstreчayutsya редко.

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетическое действие, реже всего - spiramitsin i djozamiсин).

Печень: транзиторное povыsheniye aktivnosti трансминаз, холестатический гепатит, kotorye moyut proyavlyayetsya zheltukhoй, liхoradkoй, obshchym nedomoganiyem, slabostyu, болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и klaritromitsina, ochen' редко при ispol'zovanii spiramitsina i djozamiсина).

ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина или klaritromitsina).

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).

Местные реакции: флебит и тромбозфлебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (makrolidy nельзя vvodit' v koncentrirovannom vide i струйно, они vvodyaytsya to'lyko putem medlennoy инфузии).

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) otmeyayutsya ochen' редко.

#### Показания

Инфекции ВДП: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, ОСО у детей (azitromitsin).

Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (включая atipichnyy).

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.

Противовирусные средства.

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.**

Классификация противовирусных препаратов для лечения гриппа.

1. Блокаторы M2 каналов или адамантаны

- амантадин, римантадин

2. Ингибиторы нейраминидазы

- оселтамивир, занамивир

3. Другие противовирусные препараты

- ингибиторы «слияния» (арбидол)

- Имидазолилэтанамида 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 N2, отсутствие активности в отношении пандемического типа 4N1, 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.

Умифеновир.

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 лечения 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 подтвержденный диагноз.

-Госпитализация, связанная с гриппом.

-Тяжелое, осложненное 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 – вакцинация.

#### ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

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 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 активизируется, 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.

### **Тема 32. Клиническая фармакология ЛС в педиатрии**

**Цель:** изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых в педиатрии, основные принципы рациональной фармакотерапии в педиатрии.

#### **Вопросы:**

1. Основные принципы рациональной фармакотерапии в педиатрии.
2. Особенности применения лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в педиатрии.
3. Лечение бронхиальной астмы у детей.
4. Особенности применения нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов в педиатрии.
5. Рациональная антимикробная терапия в педиатрии.

### **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.
  1. <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>