

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

Учебно-методическое пособие для ординаторов
по дисциплине
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Владикавказ 2020

Болиева Л.З., Арчегова Э.Г., Даурова М.Д. Учебно-методическое пособие по дисциплине «Клиническая фармакология» для ординаторов / Владикавказ.- 2020.- 86 с.

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

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с рабочей программой дисциплины «Клиническая фармакология». Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальностям ординатуры.

Рецензенты:

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

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

Тема: Общая фармакология.

Цель: Изучить общие вопросы клинической фармакологии.

Вопросы:

1. Клиническая фармакология, определение, задачи, основные разделы.
2. Международная номенклатура лекарственных препаратов
3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.
4. Формулярная система, ее составные элементы
5. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»
6. Основные положения доказательной медицины.
7. Определение фармакодинамики
8. Рецепторы (мембранные, внутриклеточные) (примеры)
9. Понятие об аффинитете и внутренней активности; об агонистах, агонистах- антагонистах и антагонистах специфических рецепторов.
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. Понятие «доза». Зависимость действия ЛВ от дозы. Дозирование ЛВ в зависимости от возраста больных и состояния организма. Виды доз: минимальная (пороговая), средняя (разовая и суточная), высшая (разовая и суточная), курсовая, ударная, поддерживающая, токсическая, летальная. Понятия: «терапевтическая широта», «терапевтический индекс», безопасность.
13. Индивидуальные особенности организма и его состояния для действия ЛС: пол; возраст (педиатрическая и гериатрическая фармакология).
14. Фармакогенетика (энзимопатии, идиосинкразия), состояние организма (патологические состояния, беременность, грудное вскармливание), значение суточных ритмов.

15. Клиническая фармакокинетика определение, основные фармакокинетические процессы.
16. Определение понятий: лекарственное вещество, лекарственное средство, Лекарственная форма: определение, виды лекарственных форм.
17. Понятие о биодоступности (абсолютная и относительная).
18. Всасывание. Возрастные особенности абсорбции и их значение
19. Механизмы распределения лекарственных веществ в организме.
20. Биотрансформация лекарственных средств.
21. Выделение лекарственных средств. Формулы расчета СКФ. Понятие об энтерогепатической циркуляции.
22. Основы фармакогенетики
23. Лекарственные взаимодействия.
24. Неблагоприятные побочные эффекты при применении лекарственных средств

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 является одной из важнейших государственных задач. Правительством РФ в течение последних 20 лет ежегодно утверждается Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС, в соответствии с которым переиздается Федеральное руководство по использованию ЛС. Согласно определению ВОЗ, функционирование системы рационального обеспечения ЛС определяют следующие показатели:

- нормативно-правовые акты в области рационального обеспечения населения ЛС;
- перечень ЖНВЛС и их себестоимость;
- обеспечение государством расходов на препараты из перечня ЖНВЛС;
- стандарты применения ЛС;
- система обеспечения качества ЛС;
- информационные системы учёта движения ЛС;
- система учёта НПР ЛС;
- рациональное назначение ЛС и их использование потребителями.

Формулярная система предполагает разработку ограничительных списков ЛС, издание формулярных справочников, внедрение стандартов лечения и программ оценки использования лекарственных препаратов. Формулярная система включает ряд уровней (от конкретной медицинской организации до государства в целом) и работает по принципу обратной связи. Её внедрение направлено на решение следующих задач.

- отбор экспертами Формулярного комитета из всех имеющихся на фармацевтическом рынке наиболее эффективных и безопасных ЛС, применение которых экономически обоснованно;
- распространение объективной информации о ЛС;
- внедрение обучающих программ для врачей и провизоров в области рационального использования ЛС;
- мониторинг рациональности применения ЛС.

Перечень ЖНВЛС включает в том числе препараты, используемые:

- при угрожающих жизни заболеваниях или синдромах;
- для специфического лечения социально значимых заболеваний;
- при оказании скорой медицинской помощи.

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.

Различают следующие основные виды лекарственного лечения.

Этиотропная терапия направлена на устранение или ослабление действия причинного фактора болезни (например, при инфекционных болезнях). К ЛС этиотропного действия относят антимикробные препараты, специфические сыворотки, антитоксины.

Патогенетическая терапия направлена на устранение или ослабление основных механизмов развития болезни. К ЛС патогенетического действия относят большинство фармакотерапевтических средств. Бета-адреноблокаторы могут снижать силу и частоту сердечных сокращений,

уменьшают потребность миокарда в кислороде, но они не способны ликвидировать причины развития ишемической болезни сердца. Антигистаминные препараты – блокаторы H1 гистаминовых рецепторов препятствуют действию гистамина, но они не способны устранить причину аллергической реакции. К средствам патогенетической терапии относят также ЛС заместительного действия (ферментные препараты, препараты гормонов и витаминов, микроэлементов) которые восполняют эндогенный дефицит.

Симптоматическая терапия направлена на устранение или ослабление отдельных симптомов заболевания (обезболивающие при зубной боли, слабительные при обстипации).

Профилактическую терапию проводят для предупреждения заболевания.

Фармакодинамика - раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия ЛС и фармакологические эффекты. Выбор лекарственного препарата для лечения конкретного заболевания основан не только на понимании его механизма действия, но и на знании особенностей фармакологических эффектов ЛС при патологических состояниях.

Большая часть лекарственных средств оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем организма. Под влиянием лекарственных веществ в организме может меняться скорость и характер 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, регрессируют симптомы.

Основные механизмы действия ЛС:

- взаимодействие со специфическими рецепторами;
- влияние на активность ферментов;
- физико-химическое действие на мембраны клеток;
- прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

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

В зависимости от действия на рецепторы вещества разделяют на:

- агонисты - вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью, которые при взаимодействии со специфическим рецептором вызывают клеточный ответ;

- антагонисты - вещества, блокирующие рецепторы, препятствующие действию специфических агонистов;

- вещества, обладающие одновременно свойствами агониста и антагониста. 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; 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. Известно, что число и функциональная активность рецепторов могут уменьшаться при длительном использовании препаратов-агонистов, что сопровождается постепенным ослаблением фармакологического эффекта (толерантностью). Клинически это может проявляться синдромом отмены после резкого прекращения введения препарата.

Некоторые ЛС усиливают или угнетают активность специфических ферментов. 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 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. Так действуют действуют антиаритмические, противосудорожные средства, общие и местные анестетики.

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими внутриклеточными молекулами или структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток. Такое действие оказывают антибактериальные препараты, противовирусные и цитостатические средства. Действие ЛС может быть не связано с изменением функций клеток (нейтрализация антацидами соляной кислоты, действие слабительных).

Селективность - способность оказывать определённый максимально избирательный терапевтический эффект и не вызывать другие эффекты благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов (кардиоселективные бета-адреноблокаторы, М1-холиноблокаторы, Н1-антигистаминные средства и др). Однако, селективность таких ЛС чаще всего относительна и при увеличении дозы может утрачиваться. Селективность действия ЛС также можно обеспечить путем избирательного введения соответствующей лекарственной формы в место действия (внутрикоронарно, внутрисуставно, ингаляционно и др.). Нет абсолютно селективных ЛС, но чем выше избирательность действия ЛС, тем оно эффективнее и безопаснее, тем меньше оно вызывает побочных реакций. Примером ЛС с низкой

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

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, изучающий 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 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 два вида:

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

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

1. Пассивная диффузия через 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. Лекарство, являющееся слабым основанием, будет лучше всасываться в основной среде. При назначении

таких ЛС необходимо учитывать наличие у больного нарушения кислотности, связанные с возрастом, сопутствующими заболеваниями и др.

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.

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

5. Фильтрация через поры клеточных мембран.

Наиболее частым и удобным путем введения лекарственных средств в организм является их прием per os (внутрь).

При приеме внутрь лекарственное вещество всасывается и попадает через систему воротной вены в печень, а затем в системный кровоток. При первом прохождении через печень возможна биотрансформация лекарственного вещества с образованием неактивных и активных метаболитов. В случае назначения пролекарства - неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат, его вводят только внутрь. Часть дозы лекарственного вещества, которая поступает в системный кровоток в активной форме при разных путях введения, за исключением внутрисосудистого, определяется как биодоступность. Биотрансформация лекарственного вещества 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 инактивизации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется пресистемной элиминацией.

При сублингвальном введении препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается и попадает в системный кровоток, минуя печень. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала и не влияет на биодоступность.

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 полой вены и далее, минуя печень, в системный кровоток.

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.

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 альфа1-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 всех состояниях, приводящих к уменьшению синтеза или увеличению потери белка - при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании;

- 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.

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.

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).

Особое значение имеет способность лекарственного вещества проникать через гистогематические барьеры. Гематоэнцефалический барьер – динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом. Между

клетками эндотелия капилляров гипофизарной и эпифизарной областей, срединного возвышения, хориоидального сплетения и асеа 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 проницаемость гематоэнцефалического барьера повышена.

Элиминация - удаление лекарственного вещества из организма путем биотрансформации 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, идет взлом молекул субстрата, из лекарственных веществ путем окисления или восстановления образуются более полярные (гидрофильные) и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием ферментной системы цитохрома Р-450. Под влиянием этой системы из ксенобиотиков могут образовываться высоко реакционно-способные вещества, которые при слабости обезвреживающих их систем связываются со структурными и ферментными белками и повреждают их. Они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия).

2 этап - синтетический, образование гидрофильных высокополярных конъюгатов.

Некоторые лекарственные средства могут влиять на скорость биотрансформации в печени, что нужно учитывать при одновременном назначении лекарственных средств. Также на скорость биотрансформации может влиять печеночный кровоток.

Экскреция - удаление лекарственных средств из организма осуществляется в основном через желудочно-кишечный тракт и почки.

Однако глюкуроныды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся с желчью, могут подвергаться энтерогепатической циркуляции - гидролизоваться кишечными или бактериальными ферментами; при этом образуются жирорастворимые соединения, которые реабсорбируются в кровотоки, а затем вновь экскретируются с желчью.

При печеночной недостаточности корректировать дозу лекарственного средства достаточно сложно, поэтому, по возможности, нужно заменять его на лекарственное средство, не метаболизирующееся в печени.

Процесс экскреции через почки складывается из фильтрации, секреции и реабсорбции. Фильтрация ЛС в почечных клубочках происходит пассивной диффузией, при этом молекулярная масса веществ не должна быть больше 5000-10000, они должны находиться в свободном состоянии. Секреция – это процесс, происходящий с затратой энергии при участии специальных транспортных систем. Реабсорбция может происходить как активно, так и пассивно. Выделительная функция почек оценивается по экскреции эндогенного креатинина, для чего рассчитывают его клиренс. Клиренс - это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. Определив клиренс, можно произвести коррекцию режима дозирования лекарственного средства в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

Наиболее информативным и точным методом контроля режима дозирования лекарственного средства является мониторинг концентрации лекарственного вещества в крови.

Количественно элиминацию лекарственного вещества можно оценить также с помощью коэффициента элиминации. Данный показатель отражает часть лекарственного вещества (в процентах), на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени.

Период полуэлиминации вещества ($T_{1/2}$) - это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину.

Практически любой лекарственный препарат может оказать вредное влияние на плод, поэтому фармакотерапия в период беременности должна быть четко обоснованной.

В 1961 г. была установлена связь между приёмом седативного препарата талидомид во время беременности с возникновением пороков развития конечностей у плода. «Талидомидовая» трагедия показала возможность проникновения лекарственных препаратов через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей плода.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, биологически активные добавки, витамины, микроэлементы принимают во время беременности более 90% женщин. Эти сведения подтверждаются в значительном числе исследований. Данные опросов более 30000 беременных женщин в двух американских исследованиях (Sloane Epidemiology Center Birth Defects Study, BDS, и National Birth Defects Prevention Study, NBDPS) наглядно демонстрируют рост потребления ЛС беременными. В исследовании BDS установлено, что среднее число препаратов, используемых во время беременности, составило 2,5 в 1976-1978 гг. и 4,2 в 2006-2008 гг. Сходные тенденции наблюдались и в исследовании NBDPS (1997-2003 гг.). В масштабном исследовании, выполненном ВОЗ в 1987–1988 гг., показано, что среди 14778 беременных из 22 стран мира 86% женщин принимали, по крайней мере, одно лекарственное средство при среднем показателе используемых препаратов 2,9 (от 1 до 15). В ретроспективное исследование, проведённое в США с использованием автоматической базы данных 8 медицинских учреждений, было включено 152530 женщин, родивших в период с 1996 по 2000 гг., без учета витаминов и минералов 64% из них назначались ЛС. Чаще всего использовались системные антибиотики, средства для лечения заболеваний органов дыхания, анальгетики, средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт, гормоны.

По классификации риска при беременности FDA 2,4% получали препараты категории А, 50% - категории В, 37,8% - категории С, 4,8% - Д и 4,6% - Х. Таким образом, было показано, что почти половине беременных назначались ЛС из категорий С, D и X, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на плод.

При назначении ЛС в период беременности также нужно учитывать ряд особенностей женского организма в этот период, которые могут влиять на фармакокинетику ЛС.

- Гипоальбуминемия, наблюдаемая у беременных, приводит к повышению свободной активной фракции препаратов в крови.

- Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза, скорость клубочковой фильтрации - на 70 %, поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Имеется тенденция к увеличению рН, что приводит к нарушению реабсорбции лекарственных веществ в почечных канальцах.

- Метаболизм лекарственных препаратов изменяется в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени - на разных стадиях беременности метаболизм может быть неизменённым, усиленным или ослабленным.

- Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объёма желудочной секреции приводят к замедлению всасывания лекарственных средств при приёме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции лекарственных средств при подкожном введении.

- Во время беременности наблюдаются выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Происходит увеличение объёма

циркулирующей крови, повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Всё это может значимо влиять на распределение лекарственных средств. При значительном увеличении сердечного выброса может возникнуть необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови.

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

- Категория А — на основании контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в I триместре, так и в более поздние сроки беременности.

Категория В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у экспериментальных животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Категория С — на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата; на женщинах контрольные исследования не проводились, либо действие препарата не изучено ни на экспериментальных животных, ни на человеке; ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.

Категория D — назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода.

Категория X — в связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом препарата, значительно превышает пользу от его применения.

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком. Концентрация лекарственного вещества в плазме крови ребёнка в этом случае зависит от времени, частоты, продолжительности кормления, объёма потреблённого молока, способности организма ребёнка метаболизировать препарат. При этом незрелость ферментативных систем ребёнка приводит к тому, что период полувыведения лекарственных средств из организма новорождённого может быть значительно больше, чем у матери.

Федеральный закон N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" регулирует отношения, возникающие в связи с обращением лекарственных средств на территории России.

Названия (номенклатура) ЛС могут быть трёх видов.

- Полное химическое название: используется в специальных справочных изданиях, инструкциях по медицинскому применению ЛС.

- Непатентованное (международное) название (МНН): единое, официально принятое в фармакопеях разных стран название ЛС, по которому ЛС и его принадлежность к определенной клинико-фармакологической группе идентифицируют в любой стране мира (метопролол, нифедипин, амоксициллин и др).

- Патентованное (коммерческое) название: присваивают фармацевтическая компания - производитель; является коммерческой собственностью, торговой маркой.

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. (аторвастатин, розувастатин, симвастатин - «статины»; валсартан, телмисартан, лозартан - сартаны). Торговое (патентованное) название присваивается, чтобы максимально выделить препарат от подобных средств той же группы, выпускаемых другими фармкомпаниями.

Лекарственная форма – твердая, мягкая или жидкая лекарственная форма, придаваемое лекарственному веществу с целью максимального удобства для практического применения, при котором достигается необходимый лечебный или профилактический эффект.

Под взаимодействием ЛС понимают изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС, а также ксенобиотиками, пищей, алкоголем и др. 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, нестероидные противовоспалительные препараты снижают эффективность ингибиторов АПФ.

В основе потенциально опасных комбинаций ЛС лежит взаимодействие ЛС, приводящее к снижению безопасности фармакотерапии. Потенциально опасные комбинации ЛС составляют серьезную медицинскую проблему. По данным разных авторов, не менее 20% назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны.

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

- Фармакокинетическое взаимодействие - влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы другого. В результате фармакокинетического взаимодействия изменяется концентрация ЛС в плазме крови, следовательно,

меняется его взаимодействие со специфическими молекулами-мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и др.).

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

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

Взаимодействие лекарственных средств при всасывании

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

- образование нерастворимых и невсасывающихся комплексов;
- изменение рН желудочно-кишечного тракта;
- изменение баланса нормальной микрофлоры кишечника;
- нарушение целостности слизистой оболочки кишечника;
- изменение моторики ЖКТ;
- влияние на гликопротеин Р.

Для тех лекарственных средств, которые имеют высокое сродство к белкам плазмы крови, клинически значимым является взаимодействие ЛВ на уровне связи с белками крови. Связь с белками разрывается в том случае, если в крови оказывается ЛС с более высоким к сродством к данным белковым молекулам. Такое ЛС вытесняет из связи с белком конкурирующее ЛС. Это приводит к увеличению в крови свободной фармакологически активной фракции того ЛС, которое хуже связывается с белками, Данный механизм взаимодействия приобретает клиническое значение, если ЛС имеет небольшой объём распределения (менее 35 л) и связывается с белками крови более чем на 90%.

ЛС - ингибиторы гликопротеина Р увеличивают проникновение его субстратов через гистогематические барьеры и, в частности, через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Например, хинидин (ингибитор гликопротеина Р) способствует лучшему проникновению через ГЭБ лоперамида, способного вызвать морфиноподобные побочные эффекты (сухость во рту, миоз, угнетение дыхания).

Взаимодействие лекарственных средств при биотрансформации

Значительное число лекарственных средств обладают способностью влиять на биотрансформацию одновременно применяемых лекарственных средств в печени. Есть ЛС ингибиторы и индукторы ферментных систем печени.

Под индукцией печеночного фермента понимают увеличение его активности при действии ЛС. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450), так и ферменты II фазы.

ЛС – индукторы обычно липофильны, являются субстратами ферментов, их активность переменна.

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.

Фармакодинамическое взаимодействие - изменение фармакологических эффектов одного ЛС под действием другого, не связанное с изменением его концентрации в крови и при взаимодействии с мишенями действия.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС проявляется их антагонизмом или синергизмом.

- Антагонизм - взаимодействие ЛС, угнетающее или устраняющее частично или полностью 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.

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.

Взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней: бета-адреноблокаторы – бета-адреномиметики.

Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников

На уровне цАМФ взаимодействуют теofilлин и бета2-адреномиметики – синергизм в отношении бронхолитического эффекта.

Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем

«Серотониновый синдром» при применении ингибиторов МАО и ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО и триптофана.

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.

Взаимодействие на уровне эффекторных клеток

Бета-адреномиметики – верапамил в отношении тахикардии, индуцированной бета-адреномиметиками.

Взаимодействие на уровне эффекторных органов

Аминогликозиды – ванкомицин – нефротоксическое действие.

Взаимодействие на уровне эффекторных функциональных систем

Бета-адреноблокаторы – антагонисты кальция – усиление антиангинального действия

Нежелательная лекарственная реакция - любая реакция, возникающая при использовании ЛС для лечения, диагностики или профилактики заболеваний и причиняющая 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 свойства самого ЛС, полипрагмазия, путь введения лекарственного препарата, особенности организма (индивидуальная чувствительность, генетическая детерминированность, возраст, пол, наличие вредных привычек, фоновых заболеваний).

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; отягощенный аллергический анамнез отсутствует; аллергологическое обследование дает отрицательный результат. Генетически детерминированные реакции относят к истинной идиосинкразии предугадать их невозможно.

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.

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

Синдром отмены - развитие отрицательного фармакодинамического действия (дефицита) при резкой отмене ЛС после длительного лечения.

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

Лекарственная зависимость - патологическая потребность в приёме ЛС, направленная на предупреждение развития синдрома абстиненции или психосоматических нарушений 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, слёзотечением, чиханием, «гусиной» кожей, повышением температуры тела и др.

Кумуляция характерна для длительно действующих препаратов, медленно элиминирующихся из организма. 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 – снижение эффективности ЛС в процессе клинического использования.

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 фармакодинамические. Обусловлены фармакодинамикой ЛС или прямой токсичностью молекулы ЛС. Дозозависимы, предсказуемы.

- реакции типа Б – реакции гиперчувствительности или реакции, обусловленные генетическими особенностями больного и его иммунологических реакций на конкретный препарат или родственные ему вещества.

- реакции типа С – развиваются при неправильной отмене препарата после продолжительного периода применения.

- реакции типа Д – отсроченные реакции (тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

Методы мониторинга эффективности и безопасности применения ЛС:

- Клинические: оценка определенных показателей объективного статуса пациента в динамике.

- Лабораторные: определение концентрации препарата в крови; клиническое исследование крови, мочи и др.; биохимия крови; определение биохимических, бактериологических и иммунологических показателей и др.

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

Тема: Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на воспаление и метаболизм.

Цель: изучить клиническую фармакологию лекарственных средств, влияющих на воспаление и метаболизм.

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.
5. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов.
6. Основные принципы стероидной терапии.
7. Контроль эффективности и безопасности при применении ГКС. Особенности применения системных и топических ГКС,

Несмотря на различия в химической структуре, все НПВП имеют общие терапевтические и побочные эффекты, что объясняется единым механизмом действия. В 1971 году было показано, что ацетилсалициловая кислота

подавляет активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокирует ПГ из арахидоновой кислоты. Позднее было обнаружено, что существует по меньшей мере две изоформы ЦОГ. *ЦОГ-1* является «конституциональной» формой фермента, постоянно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме клеток (за исключением эритроцитов и обеспечивает синтез ПГ, участвующих в регуляции физиологических функций организма (гастропротекции, агрегации тромбоцитов, состоянии почечного кровотока, клубочковой фильтрации, выведении ионов и воды, тонуса матки, сперматогенеза и др.). *ЦОГ-2* – «индуцируемая» форма фермента, активность которого возрастает в 10-80 раз при воспалении. Индукторами ЦОГ-2 являются цитокины – ИЛ-1, ФНО- α , а также бактериальные липополисахариды, ингибиторами – глюкокортикостероиды, ИЛ-4. Образованные под влиянием ЦОГ-2 ПГ принимают участие в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. В связи с этим, J.R. Vane (1994) сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1.

Наряду с влиянием на экспрессию ЦОГ, широко изучаются альтернативные механизмы, которые могут определять противовоспалительное действие НПВП. НПВП *подавляют синтез и экспрессию молекул адгезии* в эндотелии сосудов и клетках крови (в эндотелии локализованы селектины и внутриклеточная молекула адгезии-1, на поверхности лейкоцитов и тромбоцитов находятся интегрины). Ингибирование молекул адгезии нарушает миграцию клеток в очаг воспаления. НПВП *стабилизируют лизосомы* и препятствуют освобождению гидролитических ферментов – протеаз, липаз, фосфатаз, вызывающих тканевую некроз. *Антиоксидантный эффект* НПВП обусловлен уменьшением образования эндопероксидов в циклооксигеназной реакции, торможением

фагоцитоза и освобождения перекисных продуктов из нейтрофилов и макрофагов. Салицилаты прямо нейтрализуют свободные радикалы, а также в комплексе с ионами меди катализируют реакцию дисмутации. НПВП проявляют *антагонизм в отношении медиаторов воспаления*: уменьшают активность ферментов, участвующих в биосинтезе гистамина, серотонина, брадикинина, ингибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов и вызывают накопление цАМФ; салицилаты, бутадион, производные фенилалкановых кислот и нимесулид уменьшают дегрануляцию тучных клеток и выброс биологически активных веществ; бутадион и индометацин вступают в конкурентные отношения с гистамином и серотонином за связь с рецепторами. НПВП нарушают продукцию АТФ (подавляют гликолиз и аэробное дыхание, снижают содержание коферментов дегидрогеназ, разобщают окисление и фосфорилирование) и, тем самым, *ограничивают биоэнергетику воспаления*.

Предположительно, важную роль в действии НПВП играет *подавление синтеза окиси азота (NO)*. Окись азота – газообразный свободный радикал, который рассматривается как важный паракринный/аутокринный медиатор воспаления и ряда других физиологических и патологических процессов. Большой интерес представляют данные об участии NO в регуляции синтеза ПГЕ₂. Показано, что NO усиливает экспрессию ЦОГ-2 и синтез ПГЕ₂ различными клетками, включая хондроциты. Эти данные свидетельствуют, что подавление синтеза NO может быть важным ЦОГ-независимым механизмом действия некоторых НПВП.

Одним из возможных механизмов действия НПВП является прерывание активации нейтрофилов на уровне гуанозинтрифосфатсвязывающего белка (G-белка).

Таким образом, механизмы, лежащие в основе противовоспалительного действия современных НПВП до конца неясны. Следует отметить, что многие из них установлены в опытах *in vitro* с использованием концентраций НПВП, существенно превышающих терапевтические. Очевидно, что наиболее

универсальным и клинически значимым механизмом действия всех препаратов данной группы является ингибирование ЦОГ-зависимого синтеза НПВП.

Обезболивающее действие

Обезболивающий эффект НПВП рассматривают как следствие угнетения гипералгезии в очаге воспаления. Они подавляют синтез ПГ и простаглицлина – факторов, потенцирующих раздражающее действие ИЛ-1, ФНО α , гистамина, серотонина, брадикинина и др. Кроме того, НПВП ограничивают экссудацию, что прекращает механическое давление на болевые окончания. В последние годы появились данные о том, что НПВП оказывают не только периферическое, но и центральное анальгезирующее действие, так как уменьшают активность ЦОГ-2 и образование ПГ в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли, потенцируют тормозящее влияние центрального серого вещества на болевые центры, стимулируя высвобождение эндорфинов, усиливают блокаду NDMA-рецепторов.

В большей степени действие НПВП проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим анальгетикам. В то же время, в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационных болях. Эффективность НПВП при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГЕ $_2$ в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный

центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах имеет значение еще и то, что они не обладают спазмогенным действием.

Жаропонижающее действие

НПВП нормализуют температуру тела при лихорадке, но не вызывают понижения нормальной температуры тела. Лихорадка возникает вследствие повышенного образования ПГЕ₂ в гипоталамусе при участии ЦОГ-2. Индукторами этого фермента являются цитокины и другие пирогены, поступающие из воспаленной ткани. В тепловом центре ПГЕ₂ вызывает накопление цАМФ, что нарушает нормальное соотношение ионов натрия и кальция и сопровождается преобладанием функции теплопродукции над теплоотдачей. НПВП уменьшают синтез ПГЕ₂ и восстанавливают нарушенное равновесие, расширяют сосуды кожи и повышают потоотделение.

Антиагрегационный эффект

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает [аспирин](#), который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Иммunosuppressивное действие

НПВП уменьшают общую иммунологическую реактивность организма и угнетают специфические реакции на антигены. Иммуотропное действие основано на способности НПВП блокировать связывание арахидоновой кислоты с G-белками лейкоцитов, что нарушает их активацию и хемотаксис в зону воспаления. НПВП подавляют активацию фактора транскрипции в Т-лимфоцитах, что препятствует транскрипции генов, кодирующих синтез цитокинов, ревматоидного фактора, комплемента и молекул клеточной адгезии. Данное действие выражено умеренно и проявляется при длительном применении.

Таким образом, в действии НПВП выделяют ряд основных звеньев.

1. Уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативные проявления воспалительного процесса.
2. Стабилизация лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, способных оказывать повреждающее воздействие на любые тканевые компоненты.
3. Торможение выработки АТФ в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования, что приводит к снижению энергетического обеспечения воспалительного процесса и снижению интенсивности воспаления.
4. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления.
5. Модификация субстрата воспаления, т.е. некоторое изменение молекулярной конфигурации компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.
6. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и к уменьшению противовоспалительного склеротического процесса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все НПВП обладают достаточно высокой степенью абсорбции и биодоступности при приеме внутрь. За исключением ацетилсалициловой кислоты, препараты в значительной степени (90-99%) связываются с белками плазмы крови, что определяет возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами и может привести к повышению концентрации свободных фракций в плазме крови. НПВП метаболизируются в печени, выводятся почками, продукты биотрансформации не обладают фармакологической активностью.

Терапевтический эффект НПВП при заболеваниях суставов в определенной

степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВП в суставной жидкости возрастает постепенно; после прекращения приема препарата элиминация из суставов происходит медленнее и в суставе он сохраняется значительно дольше, чем в крови. Прямой корреляции между концентрациями препарата в крови и синовиальной жидкости нет, при этом имеет значение и способ введения препарата (внутрь, внутривенно, местно).

Скорость выведения зависит от дозы препарата и рН мочи. В связи с тем, что многие препараты этой группы – слабые органические кислоты, они быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, чем при кислой.

1. Ревматические заболевания: ревматизм, ревматоидный артрит, подагрический артрит, псориатический артрит, реактивные артриты различной этиологии, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера и др.
2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
3. Неврологические заболевания: невралгии, радикулит и др.
4. Болевой синдром различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли, дисменорея, почечная, печеночная колика.
5. Лихорадка.
7. Профилактика артериальных тромбозов.

Необходимо отметить, что в настоящее время широко обсуждаются возможности расширения показаний к применению НПВП. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 играют чрезвычайно важную роль в развитии не только воспаления, но и ряда других, чрезвычайно важных процессов в организме человека. Так, гиперэкспрессия изофермента ЦОГ-2 ассоциируется с развитием таких патологических состояний, как злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, инсульт, атеротромбоз и ряд других.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что НПВП замедляют прогрессирование и сроки развития болезни Альцгеймера.

Подтверждением является снижение частоты болезни Альцгеймера у больных ревматоидным артритом по сравнению с общей популяцией. Кроме того, показано, что у больных с болезнью Альцгеймера, принимающих НПВП, отмечаются менее выраженные нарушения неврологического статуса по сравнению с пациентами, не принимающими этих препаратов.

Основанием для изучения возможной антиканцерогенной активности НПВП послужили исследования, в которых была обнаружена взаимосвязь между ПГ и процессом канцерогенеза. В середине 70-х г.г. А. Bennet, М. DeTacca (1975) обнаружили, что злокачественные новообразования человека, в том числе опухоли толстой кишки, продуцируют большие количества ПГ, чем окружающие нормальные ткани. Они предположили, что такие опухоли сами являются промоторами своего роста. Многочисленные исследования последних лет подтверждают важную роль ПГ в развитии злокачественных новообразований разной локализации. Эти сведения и послужили толчком к проведению большого количества экспериментальных и эпидемиологических исследований химиопрофилактической активности НПВП при новообразованиях различной локализации и гистологического строения.

ЦОГ-2 гиперэкспрессируется при кишечном канцерогенезе и является важной, если не единственной молекулярной мишенью для НПВП. Результаты ряда экспериментальных исследований, проведенных на моделях колоректального рака, индуцированного химическими канцерогенами, свидетельствуют о дозозависимом подавлении кишечного канцерогенеза при помощи НПВП и снижении частоты возникновения новообразований на 40-50%. Примечательно, что снижение частоты новообразований данной локализации отмечается у больных ревматоидным артритом, которые, как правило, длительно лечатся высокими дозами НПВП.

Для рака пищевода также характерна гиперэкспрессия ЦОГ-2 и гиперпродукция ПГЕ₂ в аденокарциноме и плоскоклеточной карциноме. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о снижении частоты возникновения аденокарциномы пищевода на 52 %, плоскоклеточной

карциномы на 48% под влиянием НПВП. При этом эффективность химиопрофилактики прямо зависела от длительности приема препарата.

Результаты небольшого количества эпидемиологических исследований в отношении злокачественных новообразований других локализаций противоречивы. В ряде исследований продемонстрировано увеличение уровня ПГ в клетках рака молочной железы и высказано предположение о потенциальной связи между увеличением синтеза ПГ, метастатическим потенциалом опухолевых клеток и уменьшением выживаемости больных. По данным эпидемиологических исследований прием НПВП ассоциируется со снижением риска развития рака молочной железы. Сообщается о снижении на 32% рака легких, бронхов и трахеи у лиц, принимавших аспирин. Высокие уровни ЦОГ-2 мРНК были обнаружены в ткани высокодифференцированной аденокарциномы легких, низкие уровни в низкодифференцированной аденокарциноме, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке легкого. Эти данные свидетельствуют, что ген ЦОГ-2 экспрессируется в карциномах и предраковых изменениях, но не в нормальной легочной ткани, давая, таким образом, некоторое объяснение возможной защитной роли НПВП в отношении легочного канцерогенеза.

Полагают, что противоопухолевое и антипролиферативное действие НПВП может быть опосредовано несколькими механизмами. Основное значение придают влиянию НПВП на ЦОГ-2 зависимую регуляцию апоптоза опухолевых клеток. Действительно, в клетках аденокарцином толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, опухолей пищевода, легких и ряда других локализаций выявлено существенное увеличение экспрессии ЦОГ-2. Отмечена связь между гиперэкспрессией ЦОГ-2 и ростом трансформированных и раковых клеток, их способностью к метастазированию, а стабильная гиперэкспрессия ЦОГ-2 увеличивает резистентность опухолевых клеток к апоптозу. Предполагается, что НПВП, ингибируя ЦОГ, тем самым увеличивают клеточный пул арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота катализирует образование сфингомиелиназы,

принимающей участие в гидролизе церамида, вторичного посредника, активирующего апоптоз. Таким образом, метаболиты ЦОГ-2 принимают участие в поддержании роста трансформированных опухолевых клеток, а противоопухолевые эффекты НПВП могут быть связаны с их способностью ингибировать экспрессию ЦОГ-2.

Подтверждением является тот факт, что применение высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба в течение 6 месяцев у больных семейным полипозом позволило снизить число полипов на 28 %. В настоящее время целекоксиб разрешен FDA к применению в качестве средства профилактики колоректального рака у больных семейным аденоматозным полипозом.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что дальнейшее изучение роли ЦОГ в развитии заболеваний человека имеет большое значение для изучения механизмов патогенеза и разработки новых подходов к профилактике и лечению целого ряда заболеваний.

Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У 30-40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспепсические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации.

В настоящее время выделен специфический синдром – *НПВП-индуцированная гастропатия*. Он обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов и лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую. Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП. Поражение слизистой желудка связано с торможением синтеза простагландинов, уменьшением выработки защитной слизи и бикарбонатов и одновременным повышением продукции соляной кислоты.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются на несколько основных категорий:

- 1) симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запоры, изжога,

боли в эпигастральной области;

- 2) субэндотелиальные гемorragии, эрозии и язвы в желудке, реже в двенадцатиперстной кишке и желудочно-кишечные кровотечения, которые условно объединяются термином «НПВП-индуцированная гастропатия», при этом характерным является отсутствие клинических симптомов;
- 3) энтеропатия и воспаление кишечника.

Несмотря на высокую ulcerогенную активность НПВП, очевидно, что тяжелые осложнения со стороны ЖКТ не являются закономерным следствием лечения данными препаратами. В настоящее время выделяют ряд ведущих факторов риска НПВП-индуцированной гастропатии, имеющих разное клиническое значение.

Факторы риска НПВП-индуцированной гастропатии

Определенные:

- Возраст старше 65 лет
- Патология желудочно-кишечного тракта в анамнезе
- Одновременное применение диуретиков, ингибиторов АПФ
- Прием высоких доз НПВП
- Одновременный прием нескольких НПВП
- Сочетанный прием НПВП и ГКС
- Сочетанный прием НПВП и антикоагулянтов
- Прием неселективных НПВП с длительным периодом полужизни

Вероятные:

- Женский пол
- Курение
- Прием алкоголя

Инфекция *H. Pylori*

Поражение почек

Нефрологические побочные эффекты НПВП можно разделить на три

категории:

- Обратимая почечная недостаточность и артериальная гипертензия.
- Сосочковый некроз.
- Интерстициальный нефрит.

Гематологические нарушения

Наиболее серьезные осложнения - апластическая анемия и агранулоцитоз, развиваются при применении пиразолонов. Актуальность этой проблемы для России обусловлена широким использованием метамизола натрия, применение которого запрещено более чем в 30 странах мира, так как по результатам Международного исследования риск развития агранулоцитоза при использовании метамизола возрастает в 16 раз.

НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают некоторое антикоагулянтное действие, в результате чего могут развиваться кровотечения.

Поражение печени

Практически все НПВП могут вызывать умеренное поражение печени. Наиболее часто это наблюдается при применении сулиндака, индометацина, реже при приеме диклофенака и пироксикама. Поражение печени при приеме НПВП может быть обусловлено как иммунными процессами, так и прямым токсическим действием. Степень тяжести варьирует от транзиторного изменения активности трансаминаз до развития токсического гепатита.

Аллергические реакции

Крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит и др. Поражения кожи и слизистых составляют 12-15% всех случаев осложнений при применении НПВП. Обычно развиваются на 1-3-й неделях лечения и проявляются кореподобной сыпью, фотосенсибилизацией, крапивницей. Могут возникать и более тяжелые кожные поражения, такие как многоформная эритема, фиксированная эритема, токсикодермии. Непереносимость НПВП в сочетании с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом формируют симптомокомплекс «аспириновой астмы» или

«аспириновой триады».

Нарушение функций ЦНС

Отмечают у 1-6% пациентов. Наиболее частыми неврологическими побочными эффектами являются головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, нарушения сна. Нарушения психики при приеме НПВП могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания, депрессией (чаще при приеме индометацина).

Синдром Рея

Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение при применении ацетилсалициловой кислоты – остро развивающаяся тяжелая энцефалопатия в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек. Обычно развивается при использовании кислоты ацетилсалициловой при вирусных инфекциях у детей.

Методы улучшения переносимости НПВП

Методы лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии являются предметом интенсивных клинических исследований.

Профилактика НПВП-индуцированной гастропатии

- Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака)
- Мизопростол 200 мг 3 раза в день
- Изменение тактики применения НПВП:
 - снижение дозы;
 - переход на местное или ректальное введение;
 - прием кишечнорастворимых лекарственных форм;
 - применение селективных ингибиторов ЦОГ-2

Рекомендации по ведению больных с НПВП-индуцированной гастропатией

Клинические проявления	Рекомендации
Диспепсия	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака) <i>или</i> Антагонисты H ₂ -рецепторов (ранитидин/низатидин 150 мг 2 раза в день; фамотидин 20 мг 2 раза в день)
Инфекция	Н. Эрадикация инфекции у больных с язвенным анамнезом

pylori	
Активная язва при возможности отмены НПВП	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака) <i>или</i> Антагонисты H ₂ -рецепторов (ранитидин/низатидин 150 мг 2 раза в день; фамотидин 20 мг 2 раза в день)
Активная язва при невозможности отмены НПВП	Ингибиторы протонного насоса (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабипразол 20 мг или пантопразол 40 мг 1 раз в день до завтрака), мизопростол 200 мг 3 раза в день, регулярный эндоскопический контроль

Взаимодействие НПВП с другими лекарственными препаратами может быть фармакодинамическим и/или фармакокинетическим.

Выше сказано, что практически все НПВП имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови, в частности, к альбумину. Являясь органическими кислотами, они способны вытеснять из связи с белком другие лекарственные средства и занимать их место. Вытеснение лекарственного средства из связи с белком приводит к увеличению концентрации его фармакологически активной свободной фракции, что может приводить к нежелательным клиническим последствиям. В качестве примера можно привести вытеснение метотрексата из связи с альбумином при одновременном приеме НПВП, которое приводит к критическому повышению концентрации фармакологически активной формы метотрексата в крови. Учитывая высокую токсичность метотрексата, последствия подобного взаимодействия могут быть фатальными.

Большое клиническое значение имеет взаимодействие НПВП с антикоагулянтами. Среди механизмов подобного взаимодействия следует отметить однонаправленное действие в отношении системы гемостаза, а также фармакокинетическое взаимодействие, связанное с вытеснением антикоагулянтов из связи с белком. Вследствие подобного взаимодействия может развиваться желудочно-кишечное кровотечение.

НПВП могут *усиливать* действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они *ослабляют* эффект

антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение и влечет за собой ряд практических рекомендаций. Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВП, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику.

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 адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус перестает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи.

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.

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.

Глюкокортикоиды подвергаются биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон сначала подвергаются пресистемному метаболизму с превращением в активные формы - гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) биотрансформируются медленнее, чем все остальные.

В плазме крови глюкокортикоиды связываются с белками (транс-кортин, альбумины), причем природные на 90%, а полусинтетические - на 40-60%. Этим обусловлены более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

Экскреция неактивных метаболитов глюкокортикоидов осуществляется почками. Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$,

фторированные препараты - наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, и коррекция дозы не требуется. 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 А₂ 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 глюкокортикостероидам (кортизону и гидрокортизону), менее - полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону). Фторированные препараты триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон минералокортикоидной активности не имеют.

Углеводный обмен. Увеличение концентрации глюкозы в крови из-за стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.

Белковый обмен. Угнетение синтеза и усиление процессов распада

белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях. Это проявляется похудением, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран.

Жировой обмен. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу (синдром Иценко - Кушинга: лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, стрии). Это обусловлено тем, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса - липогенез.

Обмен кальция. Глюкокортикоиды уменьшают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой. В результате могут развиваться остеопороз, гипо-кальциемия и гиперкальциурия.

Сердечно-сосудистая система. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина II. Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. При надпочечниковой недостаточности снижается сердечный выброс, расширяются артериолы, ослабляется реакция на адреналин. В совокупности с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, 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. Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет,

что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Эти препараты тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов, снижая их цитотоксическую активность, препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Кровь. Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению, но стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

После приема даже 1 дозы глюкокортикоидов снижается количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 ч, исходное состояние восстанавливается через 24 ч. После завершения длительного курса глюкокортикоидов изменения в крови могут сохраняться на протяжении 1-4 нед.

Эндокринная система. Введение глюкокортикоидов сопровождается угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что обусловлено отрицательной обратной связью. Угнетение более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и /или назначении препаратов продолжительного действия.

Глюкокортикоиды снижают выработку половых гормонов в результате прямого подавления их синтеза и уменьшения продукции люте-инизирующего гормона гипофиза.

Активизация латентного туберкулеза и других инфекций.

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.

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 преднизолон или 10-30 мг/сут гидрокортизон) 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 преднизолон) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковой системы, при приеме в течение нескольких недель возможна атрофия коры надпочечников.

Время приема. Необходимо учитывать естественный ритм выработки глюкокортикоидов в ранние утренние часы.

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 может развиваться классический аддисонический криз с рвотой, коллапсом, судорогами с высоким риском летального исхода.

Показания к назначению 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 в фармакологических дозах, что ведет к подавлению секреции АКТГ и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников; в данном случае препарат принимают в вечерние часы.

Фармакодинамическая терапия системная и топическая. Предпочтительно применение глюкокортикоидов средней продолжительности действия. Необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от заболевания и его активности. При длительной терапии дозу снижают постепенно, до минимальной, обеспечивающей клиническую стабильность после получения желаемого эффекта. Препараты следует назначать в виде одной утренней дозы или в два приема - 2/3-3/4 дозы утром, оставшуюся часть в обеденные часы.

Альтернирующая терапия заключается в назначении ГКС через день в дозе в два раза превышающей рекомендованную для ежедневного приема. В этом случае меньше подавляется гипоталамо- гипофизарно-надпочечниковая система и ниже риск вторичной надпочечниковой недостаточности. В этом режиме назначаются глюкокортикоиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон).

Пульс-терапия заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов внутривенно на короткий период времени (3-5 суток). Препаратом выбора является метилпреднизолон. Показания к проведению пульс-терапии - тяжелые и опасные для жизни заболевания, системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями и др.

Все противопоказания для назначения глюкокортикоидов относительные, в экстренной ситуации абсолютных противопоказаний к их применению нет, за исключением доказанной гиперчувствительности к препаратам.

Относительные противопоказания:

- СД;
- психические заболевания, эпилепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая АГ.

В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Местное применение глюкокортикоидов позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития нежелательных системных реакций.

Рекомендованные виды топического применения ГКС:

- ингаляционно;
- интраназально;
- внутрисуставно, околосуставно;
- внутрикожно;
- эпидурально;
- внутриперикардially, внутриплеврально;
- ректально;
- наружно (кожа, глаза, уши).

Тема. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз и гемопоэз.

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. Клиническая фармакология антиагрегантов.
6. Клиническая фармакология антикоагулянтов.
7. Клиническая фармакология фибринолитиков.
8. 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).

Эндотелий - это 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 I₂, оксид азота (NO). При повреждении эндотелия сосудов кровь вступает в контакт с белками субэндотелиального слоя - коллагеновыми и эластиновыми волокнами, фибробластами, мышечными клетками и базальной мембраной сосуда. Кроме того, в субэндотелиальном слое накапливается стимулятор адгезии тромбоцитов - фактор Виллебранда.

Тромбоцитарный (первичный) гемостаз. Первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты. Фактор Виллебранда, находящийся в субэндотелиальном слое, соединяется с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что обеспечивает их адгезию (прикрепление) к субэндотелию. Агрегация тромбоцитов происходит локально (в месте повреждения эндотелия), а в других участках сосуда 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) блокирует антитромбин III (кофактор гепарина). Факторы VIII и V блокируются протеином C (кофактор - протеин S). Оба эти белка синтезируются в печени при участии витамина K. Наконец, на поверхности эндотелия содержится белок тромбомодулин, который обладает способностью инактивировать тромбин.

Фибринолитическая система расщепляет фибрин, восстанавливая проходимость сосудов. Основной компонент этой системы - 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 α_1 -антиплазмин.

Тромбофилии - наследственные или приобретенные изменения в системе гемостаза, создающие высокий риск развития и рецидивирования тромбозов и тромбоэмболий, приводящих к ишемии и инфарктам внутренних органов (миокарда, мозга, почки, селезенки). Повышенная опасность тромбообразования отмечается при следующих состояниях.

- Атеросклероз коронарных артерий. Образование тромба в коронарных артериях - единственная причина ИМ и нестабильной стенокардии. Причиной тромбозов в данном случае можно считать разрыв атеросклеротических бляшек¹. Расширение камер сердца (при сердечной недостаточности)

предрасполагает к образованию пристеночных тромбов. Другой причиной тромбозов камер сердца может стать длительно существующее нарушение сердечного ритма, состояние после оперативных вмешательств на сердце и имплантации искусственных клапанов.

- 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.

Антиагреганты влияют на тромбоцитарное звено гемостаза вследствие угнетения агрегации тромбоцитов, что приводит к торможению роста тромбов и предотвращает образование новых.

Классификация:

- ингибиторы циклооксигеназы 1: ацетилсалициловая кислота;
- блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂: тиклопидин и клопидогрел;
- блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов: абциксимаб, тирофибан, эптифибатид;
- ингибиторы фосфодиэстеразы.

Ацетилсалициловая кислота - наиболее часто применяемый в клинической практике антиагрегант. Механизм действия низких доз (50-325 мг/сутки) ацетилсалициловой кислоты заключается в необратимом подавлении активности циклооксигеназы 1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A₂. Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты сохраняется в течение 5-7 сут после однократного его приема, агрегация тромбоцитов восстанавливается после образования новых

тромбоцитов.

К блокаторам рецепторов АДФ P2Y₁₂ относят клопидогрел и тиклопидин, которые подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцируемую аденозиндифосфатом. В основе механизма действия препаратов лежит необратимая блокада рецепторов АДФ типа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. По антиагрегантной активности превосходят кислоту ацетилсалициловую. Стабильный антиагрегантный эффект развивается на 3-7-е сутки систематического приема препаратов. Клопидогрел, в отличие от тиклопидина, является пролекарством, в печени под влиянием CYP2C19 и CYP3A4 образуется его активный метаболит 4-оксаклопидогрел.

Для группы блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов характерно торможение конечного этапа агрегации тромбоцитов – этапа построения тромбоцитарного тромба путем образования мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Препараты блокируют участок взаимодействия активированных гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном и некоторыми другими факторами. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина, антиагрегантный эффект блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa 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).

К препаратам из группы ингибиторов фосфодиэстеразы относят пентоксифиллин и дипиридамол. 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

большой степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно усиливает кровоток в почках, что приводит к незначительному увеличению диуреза и натрийуреза. Дипиридамол, кроме того, усиливает коронарный кровоток.

Все антиагреганты могут вызывать кровотечения, в том числе опасные для жизни. Наиболее часто они возникают при применении блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, реже – ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина. Группами риска развития кровотечений являются больные язвенной болезнью, с кровотечениями в анамнезе, принимающих другие ЛС, вызывающие кровотечения. Для снижения риска развития кровотечений антиагреганты рекомендовано применять одновременно с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов. Ацетилсалициловая кислота может провоцировать бронхоспазм у больных с аспириновым вариантом бронхиальной астмы. Тиклопидин может угнетать кроветворение, вызывая нейтропению вплоть до агранулоцитоза. Дипиридамол может вызывать синдром обкрадывания – перераспределение кровотока в миокарде, когда при расширении неповрежденных сосудов еще больший недостаток кислорода испытывают участки миокарда, которые снабжаются поврежденными атеросклерозом артериями.

Антикоагулянты прямого действия – это лекарственные средства, которые оказывают влияние на факторы свертывания, циркулирующие в крови. Механизм антитромботического действия прямых антикоагулянтов основан на ингибировании тромбина. Антикоагулянтный эффект нефракционированного гепарина обусловлен связыванием с антитромбином III и образованием комплекса, который в первую очередь инактивирует тромбин, а также факторы Ха, IXa, VIIa и др. Ингибирование тромбина приводит к гипокоагуляции. Кроме того, гепарин оказывает противовоспалительное действие, так как ингибирует ряд медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, калликреин). Гепарин вырабатывается

тучными клетками органов и тканей, прежде всего легких и печени. Оптимальный метод лечебного применения гепарина натрия - длительная внутривенная инфузия, которую при необходимости достижения быстрой гипокоагуляции можно начинать с предварительного болюсного введения препарата. Препарат также вводят подкожно, местно. Внутримышечное введение противопоказано. Мониторинг эффективности проводят по динамике АЧТВ, целевым уровнем считается показатель в 1,5-2,0 раза выше нормы.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем деполимеризации гепарина натрия. Основное отличие НМГ состоит в том, что они преимущественно ингибируют фактор Ха, а не тромбин. К данной группе препаратов относятся далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин и др. НМГ вводят подкожно в область живота снаружи от краев прямых мышц ниже уровня пупка. Внутримышечное введение противопоказано. Мониторинг эффективности и подбор дозы НМГ проводят под контролем анти-Ха активности.

Наиболее частое осложнение при применении прямых антикоагулянтов - кровотечение. Риск возникновения кровотечений выше у пожилых, больных почечной или печеночной недостаточностью, а также при одновременном назначении с антиагрегантами, фибринолитиками, ГКС, НПВС и рядом других ЛС. НМГ имеют предпочтительный профиль безопасности и могут применяться амбулаторно.

При применении нефракционированного гепарина натрия возможно развитие иммунной гепарининдуцированной тромбоцитопении. Наиболее серьезным вариантом данного осложнения является отсроченная иммунная тромбоцитопения, которая развивается в сроки 6-12 суток от начала применения препарата, характеризующейся более выраженным и стабильным снижением количества тромбоцитов, возможными осложнениями являются геморрагии и рикошетные тромбозы. Данное осложнение является показанием к немедленной отмене гепарина и переводу больного на другие

антитромботические средства. При применении НМГ частота тромбоцитопении ниже, чем при применении нефракционированного гепарина. При проведении гепаринотерапии также могут развиваться остеопороз, алоpecia, аллергические реакции, повышение активности аминотрансфераз. Препараты гепаринов противопоказаны при активном кровотечении, геморрагических диатезах, нарушении мозгового кровообращения по геморрагическому типу или хирургическом вмешательстве на головном и спинном мозге, мочеполовых путях в течение последних 2 месяцев, неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, варикозном расширении вен пищевода, подозрении на расслаивающую аневризму аорты или остром панкреатите, выраженной тромбоцитопении и ряде др.

Антикоагулянтами непрямого действия (непрямые антикоагулянты) – это лекарственные средства, нарушающие образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза предшественников факторов свертывания. Основными преимуществами этих препаратов считают возможность приема внутрь, что делает удобным их длительное применение с лечебной и профилактической целью. К данной группе лекарственных средств относятся варфарин, аценокумарол и фениндион. Непрямые антикоагулянты блокируют в гепатоцитах конечный этап образования витамин К-зависимых факторов свертывания, блокируя фермент витамин К эпноксидредуктазу. Антикоагулянтный эффект развивается в течение нескольких дней и достигает максимума для варфарина к 5-6-м суткам от начала приема. При приеме непрямых антикоагулянтов основным показателем для мониторинга эффективности и безопасности является МНО, целевым является повышение МНО в 2-3 раза в динамике терапии. Контроль МНО при длительной терапии варфарином является обязательным. Повышение МНО более 4 увеличивает риск кровотечений.

Основными побочными явлениями при применении непрямых антикоагулянтов являются кровотечения, в том числе опасные для жизни. В

ряде случаев для подбора дозы варфарина необходимо фармакогенетическое тестирование. На эффективность и безопасность применения непрямых антикоагулянтов влияют различные факторы, в том числе лекарственные взаимодействия. Действие варфарина усиливают алкоголь, клюквенный сок, ацетилсалициловая кислота, НПВС, амиодарон, пенициллины, фторхинолоны, тетрациклины, статины, дигоксин, трициклические антидепрессанты и другие препараты. Ослабляют действие непрямых антикоагулянтов продукты, богатые витамином К, препараты витамина К, барбитураты, рифампицин.

Фибринолитики растворяют уже образовавшиеся тромбы и восстанавливают нарушенный кровоток при остром инфаркте миокарда, ТЭЛА, инфаркте мозга.

По механизму действия тромболитические препараты (урокиназа, алтеплаза, тенектеплаза) представляют собой активаторы эндогенного плазминогена

Алтеплаза и тенектеплаза являются генно-инженерными аналогами тканевого активатора плазминогена, действуют преимущественно в тромбе, реже вызывают аллергические реакции и кровотечения. Тромболизис противопоказан при продолжающемся кровотечении, недавнем кровотечении, хирургическом вмешательстве или травме и ряде др.

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, аминокaproновую кислоту, фибриноген, препараты крови.

Тема. Клиническая фармакология антимикробных 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 неизбирательного 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 неизбирательного 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

1. Сульфаниламидные средства
2. Нитрофураны
3. Производные 8-оксихинолина
4. Хинолоны/Фторхинолоны
6. Производные хиноксалина

Антибиотики

1. Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы
2. Макролиды
3. Тетрациклины
4. Аминогликозиды
5. Полимиксины

6. Гликопептиды

7. Линкозамиды
8. Левомецетин
9. Фузидиевая кислота
10. Фузафунжин
11. Рифамицины
12. Средства разного строения

Бета-лактамные антибиотики

До настоящего времени бета-лактамы составляют основу антимикробной химиотерапии.

Пенициллины являются исторически первыми антимикробными препаратами, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов.

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

Механизм действия

Все бета-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 – бета-лактамаз, были разработаны ингибиторы бета-лактамаз - клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам, которые практически лишены собственной антимикробной активности, но способны необратимо подавлять активность данных ферментов и препятствовать разрушению антибактериальных препаратов.

Спектр активности

Природные пенициллины

Активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *E. faecalis*, листерии (*L. monocytogenes*), коринебактерии (включая *C. diphtheriae*) за исключением *C. 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, за исключением *V. fragilis* и других бактероидов. Высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией бета-лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины) – оксациллин. По уровню активности в отношении большинства микроорганизмов уступает природным пенициллинам, но отличается устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами, прежде всего, стафилококковыми. Применяется при инфекциях доказанной стафилококковой этиологии, активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана с другими механизмами, такие штаммы стафилококка называют метициллинрезистентными (MRSA).

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на ряд представителей семейства *Enterobacteriaceae* - *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. mirabilis*. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H. pylori*.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми бета-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 *V. fragilis*, которые синтезируют хромосомные бета-лактамазы класса А. Также активны в отношении микрофлоры с

приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией бета-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M.catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E.coli*, *P.mirabilis*. В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией бета-лактамаз, ингибиторозащищенные аминокпенициллины преимуществ не имеют.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины
Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных бета-лактамаз, поэтому в клинической практике основное применение имеет тикарциллин/клавуланат к которому реже отмечается резистентность.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины
Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминокпенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*). Клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено ввиду высокой чувствительности к бета-лактамазам, что компенсируется применением пиперациллин/тазобактама.

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминокпенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более, до 93% в форме растворимых таблеток солютаб). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%). Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только в/м. 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. 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 бета-лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе.

Пенициллины в целом хорошо переносятся. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями являются аллергические реакции, вплоть до развития анафилактического шока. Среди других НПР диспепсия, псевдомембранозный колит, нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия, гипернатриемия, местные реакции, повышение активности трансаминаз, гематологические реакции, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз.

Показания

Природные пенициллины

Инфекции, вызванные *S.pyogenes*: тонзиллофарингит; скарлатина; рожа; круглогодичная профилактика ревматизма.

Инфекции, вызванные *S.pneumoniae*: внебольничная пневмония; менингит; сепсис; профилактика пневмококковых инфекций после спленэктомии.

Менингококковые инфекции. Сифилис. Лептоспироз. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма). Газовая гангрена. Актиномикоз.

Оксациллин

Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Внебольничные инфекции мочевыводящих путей.

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; периперационная профилактика.

Карбоксипенициллины, уреидопенициллины, ингибиторозащищенные карбоксипенициллины и уреиддопенициллины

Нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P.aeruginosa*. Тикарциллин/клавуланат: тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой.

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.

Группа цефалоспоринов

Цефалоспорины относятся к бета-лактамам и являются одним из наиболее представительных классов антимикробных препаратов. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП.

Выделяют четыре поколения цефалоспоринов. 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.

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*.

Цефалоспорины I поколения

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus spp.* (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus spp.* Устойчивы к действию стафилококковых бета-лактамаз, однако наблюдаются отдельные штаммы, проявляющие умеренную устойчивость. Активность в отношении грамотрицательных бактерий клинического значения не имеет

Цефалоспорины II поколения

Между двумя основными представителями этого поколения - цефуроксимом 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 приобретенную резистентность к цефалоспорином II поколения и пенициллину.

Спектр активности. Цефалоспорины II поколения активны в отношении *Neisseria spp.*. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus spp.*, поскольку устойчив к гидролизу их бета-лактамазами. Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P.mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *P.vulgaris*, *C.diversus*. Цефуроксим и цефаклор разрушаются бета-лактамазами расширенного спектра действия.

Синегнойная палочка и 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.

Цефотаксим и цефтриаксон практически идентичны по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus spp.*, активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, коринебактерий (кроме *S.jejkeium*), менингококков.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести

выраженную активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов; существенно меньшую активность в отношении стрептококков, прежде всего *S.pneumoniae*; высокую чувствительность к гидролизу бета-лактамазами расширенного спектра действия.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными бета-лактамазами класса C. Сочетает свойства, характерные для цефотаксима, цефтриаксона, с высокой активностью в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов, более высокой устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами расширенного спектра действия.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины.

Цефоперазон/сульбактам, цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам.

Спектр действия

комбинированного препарата расширен за счет штаммов бактерий, продуцирующих бета-

лактамазы широкого и расширенного спектров. Высокоактивны в отношении

Acinetobacter spp. за счет антибактериальной активности сульбактама, клецсиеллы.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости более всего выражена у цефалоспоринов III-IV поколения. Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения.

Неблагоприятные побочные реакции.

Аллергические реакции

Гематологические реакции: положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.

Судороги. Повышение активности трансаминаз. Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаза и псевдохолелитиаз. Диспепсия, псевдомембранозный колит.

Местные реакции.

Кандидоз полости рта и влагалища.

Показания

Цефалоспорины I поколения

Периоперационная профилактика в хирургии. Инфекции кожи и мягких тканей.

Цефалоспорины II поколения.

Внебольничная пневмония; внебольничные инфекции кожи и мягких тканей; инфекции МВП; периоперационная профилактика в хирургии.

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции: острая гонорея; 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.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины III поколения.

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой: интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза; инфекции нижних дыхательных путей; осложненные инфекции мочевыводящих путей; сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефалоспорины IV поколения

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой.

Цефалоспорины V поколения

Внебольничная пневмония, инфекции кожи, мягких тканей.

Группа аминогликозидов

Классификация

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.

Механизм действия

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.

Спектр активности

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме MRSA. Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

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. Низкие концентрации выявляются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче.

Неблагоприятные побочные реакции.

Нефротоксичность. Факторы риска: нарушения функции почек, пожилой возраст, использование высоких доз, длительные курсы лечения, комбинирование с другими нефротоксичными препаратами.

Ототоксичность: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходное нарушение слуха, использование высоких доз, длительные курсы лечения, комбинирование с

другими ототоксичными препаратами. Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, высокие дозы, длительные курсы лечения.

Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания, одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек.

Нервная система: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги.

У взрослых пациентов применяются два режима назначения аминогликозидов: обычный 2-3 раза в сутки и однократное введение всей суточной дозы.

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.

Группа хинолонов/фторхинолонов

Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны.

Классификация хинолонов

I поколение:

Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

Ломефлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин

III- IV поколение: Левофлоксацин Спарфлоксацин Моксифлоксацин

Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Фторхинолоны отличаются широким спектром антимикробного действия, включая стафилококки, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Преимуществом препаратов данной группы является наличие лекарственных форм для приема внутрь, парентерального и топического применения.

Механизм действия

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект за счет ингибирования жизненно важных ферментов 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.

Фторхинолоны III-IV поколений 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). В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей

их иногда называют “респираторными” фторхинолонами. К фторхинолонам чувствительны энтерококки, *Corynebacterium* spp., *H.pylori*, *U.urealyticum*.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях.

Фторхинолоны, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах.

Неблагоприятные побочные 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).

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. 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), возбудителей коклюша и дифтерии, моракселл, легионелл, кампилобактер, листерий, спирохет, хламидий, микоплазм, уреоплазм, анаэробов (исключая *B.fragilis*).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени - рокситромицина, азитромицина и mideкамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах, проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. При недостаточности функции печени возможно значительное увеличение периода полувыведения эритромицина и джозамицина.

Неблагоприятные побочные реакции

Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов.

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит.

ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко).

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).

Местные реакции: флебит и тромбофлебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

Показания

Инфекции верхних дыхательных путей: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит у детей (азитромицин).

Инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (включая атипичную).

Коклюш.

Дифтерия.

Инфекции кожи и мягких тканей.

Инфекции, передающиеся половым путем: хламидиоз, сифилис, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема.

Инфекции полости рта: периодонтит, периостит.

Тяжелая угревая сыпь.

Кампилобактерный гастроэнтерит.

Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Токсоплазмоз (спирамицин).

Криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).

Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных СПИДом (кларитромицин, азитромицин).

Противовирусные средства.

Вирусные инфекции являются серьезной проблемой в медицине и в обществе в целом.

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-каналы 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, среди которого также отмечается высокая распространенность резистентных штаммов.

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%.

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.

Показания к назначению противовирусных препаратов при гриппе.

-Вероятный или подтверждённый диагноз.

-Госпитализация, связанная с гриппом.

-Тяжёлое, осложнённое течение, быстрое прогрессирование симптомов болезни. -Амбулаторные пациенты высокого риска.

Цели терапии: уменьшение продолжительности симптомов, уменьшение числа госпитализаций и развития осложнений, 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 (сахарный диабет), системы крови, неврологические нарушения.

-Иммуносупрессия, в т.ч. связанная с приёмом ЛС и ВИЧ.

-Беременность и послеродовой период.

-Пациенты до 19 лет, получающие длительно аспирин.

-Ожирение.

-Лица, проживающие в домах престарелых/учреждениях длительного ухода.

- 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.

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация противогерпетических препаратов.

-Аналоги нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, пенцикловир, 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.

Рекомендованная 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>

Литература.

1. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Клиническая фармакология. Практикум. Учебное пособие под ред. В.Г. Кукеса.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 224 с.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.- <http://prah.antibiotic.ru/>